

**SHIONOGI**

# Mupleo 3 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mupleo 3 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 3 mg Lusutrombopag.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrote, runde Filmtabletten mit 7,0 mm Durchmesser und der Prägung des Shionogi-Markenzeichens über dem Identifizierungscode „551“ auf der einen und der Prägung der Stärke „3“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mupleo wird angewendet zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg Lusutrombopag einmal täglich über 7 Tage.

Der Eingriff soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden. Vor dem Eingriff muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden.

#### Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, soll sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

#### Behandlungsdauer

Mupleo darf nicht länger als 7 Tage eingenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Aufgrund der vorliegenden begrenzten Daten ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Mupleo bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei diesen Patienten wird mit keiner Dosisanpassung gerechnet. Eine Behandlung mit Lusutrombopag darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur dann begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

trombopag darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur dann begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lusutrombopag bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Mupleo ist zum Einnehmen vorgesehen. Die Filmtablette soll einmal täglich mit Flüssigkeit eingenommen und im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut, geteilt oder zerdrückt werden. Sie kann zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung besteht das Risiko einer Portalvenen- und Mesenterialvenenthrombose. Dieses Risiko kann sich durch einen invasiven Eingriff erhöhen. Es ist bekannt, dass bei Thrombopoetin (TPO)-Rezeptoragonisten aufgrund des Wirkmechanismus, der mit Anstiegen der Thrombozytenzahl verbunden ist, thromboembolische und thrombotische Komplikationen auftreten können. Im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse ist Vorsicht angezeigt und dies gilt auch nach invasiven Eingriffen sowie nach der Behandlung, unabhängig von den Thrombozytenzahlen. Bei Patienten mit Thrombose oder Thromboembolie, einer Vorgeschichte von Thrombose oder Thromboembolie, fehlendem hepatopetalem Blutfluss im Hauptstamm der Portalvene oder bei Patienten mit angeborener Koagulopathie kann das Risiko für eine Thrombose oder Thromboembolie steigen. Diese Patienten sollen bei einer Behandlung mit Lusutrombopag klinisch überwacht werden.

#### Schwer eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1). Lusutrombopag darf bei solchen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund der instabilen Situation dieser Patienten müssen sie in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis durch eine engmaschige Überwachung auf frühe Anzeichen einer Zustandsverschlechterung oder einer neu beginnenden hepatischen Enzephalopathie, Aszites sowie einer Thrombose- oder Blutungsneigung, die durch Überwachung

von Leberfunktionstests sowie durch Tests zur Bewertung des Gerinnungsstatus und durch bildgebende Untersuchungen der Portalgefäße erfolgt, je nach Bedarf unterstützt werden. Außerdem muss die Thrombozytenzahl mindestens einmal etwa 5 Tage nach der ersten Dosis und danach nach Bedarf kontrolliert werden, auch wenn bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Wenn die Thrombozytenzahl einen Wert von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  erreicht, weil es gegenüber dem Ausgangswert zu einem Anstieg von  $20.000/\mu\text{l}$  kam, sind angemessene Maßnahmen wie das Absetzen von Lusutrombopag zu ergreifen.

#### Anwendung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

Lusutrombopag sollte dann angewendet werden, wenn das Blutungsrisiko aufgrund der Ergebnisse von klinischen Laboruntersuchungen, wie z. B. für den Thrombozytenwert und das Koagulations-Fibrinolyse-System, und aufgrund der klinischen Symptome und der Art des invasiven Eingriffs als hoch eingestuft wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag bei Anwendung vor einer Laparotomie, Thorakotomie, Operation am offenen Herzen, Kraniotomie oder Organexzision sind nicht erwiesen.

#### Wiederholungsbehandlung

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten vor, die Lusutrombopag zu einem früheren Zeitpunkt bereits einmal ausgesetzt waren.

#### Anwendung bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie sind nicht erwiesen. Die Thrombozytenzahl ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie bei der Behandlung mit Lusutrombopag sorgfältig zu überwachen.

#### Gleichzeitige Anwendung mit Interferon-Präparaten

Interferon-Präparate senken bekanntlich die Thrombozytenzahlen und dies ist zu berücksichtigen, wenn Lusutrombopag gleichzeitig mit Interferon-Präparaten angewendet wird.

#### Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg vor. Die Thrombozytenzahl muss mindestens einmal etwa 5 Tage nach der ersten Dosis und danach nach Bedarf gemessen werden. Wenn die Thrombozytenzahl einen Wert von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  erreicht, weil es gegenüber dem Ausgangswert zu einem Anstieg von  $20.000/\mu\text{l}$  kam, sind angemessene Maßnahmen wie das Absetzen von Lusutrombopag zu ergreifen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Lusutrombopag ist ein Substrat von P-gp und BCRP, aber kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 und OCT1. In der klinischen

# Mupleo 3 mg Filmtabletten



Wechselwirkungsstudie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, einem dualen P-gp- und BCRP -Inhibitor, die  $C_{max}$ - und  $AUC_{inf}$ -Werte von Lusutrombopag um etwa 20 % verglichen mit der Anwendung von Lusutrombopag allein. Daher kann eine mögliche Wechselwirkung mit entweder P-gp - oder BCRP-Inhibitoren nicht ausgeschlossen werden, aber in der empfohlenen klinischen Dosis von 3 mg bei Erwachsenen ist keine Dosisanpassung notwendig.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Mupleo ist in Verbindung mit einer Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Unterabschnitt Schwangerschaft und Abschnitt 5.3).

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lusutrombopag bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Lusutrombopag während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lusutrombopag oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lusutrombopag bei lactierenden Ratten in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden. Da Mupleo bei Tieren in die Muttermilch ausgeschieden wurde, soll es stillenden Frauen nicht gegeben werden.

### Fertilität

Bei Ratten hatte Lusutrombopag in Dosen vom bis zum 176-Fachen bzw. 252-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC bei Männern und Frauen keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lusutrombopag hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (bei 4,7 %, 8/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 3,5 %, 6/170 Patienten in der Placebo-Gruppe), Übelkeit (2,3 %, 4/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 4,1 %, 7/170 Patienten in der Placebo-Gruppe), Portalvenenthrombose (1,2 %, 2/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 1,2 %, 2/170 Patienten in der Placebo-Gruppe) und Ausschlag (1,2 %, 2/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 0 %, 0/170 Patienten in der Placebo-Gruppe).

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die unter einer Behandlung mit 3 mg Lusutrombopag einmal täglich über bis zu 7 Tage in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien an thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung und einem bevorstehenden invasiven Eingriff auftraten (M0626, M0631 und M0634; N = 171) sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Nebenwirkung – Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Portalvenenthrombose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag

<sup>a</sup> Häufigkeitskategorie: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Aus randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III mit 3 mg Lusutrombopag einmal täglich für bis zu 7 Tage liegen Berichte über Portalvenenthrombose vor (1,2 %, 2/171 Patienten). Die Inzidenz war vergleichbar mit der in der Placebo-Gruppe (1,2 %, 2/170 Patienten); ein Fall von Thrombose in der Herzkammer wurde nur aus der Lusutrombopag-Gruppe gemeldet (0,6%; 1/171). In der Phase IIb-Studie hatte ein Patient eine Portalvenenthrombose, die als ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) in den Gruppen mit 2 mg und 4 mg Lusutrombopag gemeldet wurde. Ein Patient hatte eine Mesenterialvenenthrombose, die als ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis in der Gruppe mit 4 mg Lusutrombopag gemeldet wurde; in der Placebo-Gruppe hatten zwei Patienten eine Mesenterialvenenthrombose, die als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis gemeldet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

#### Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einem exzessiven Anstieg der Thrombozytenzahl führen und infolgedessen einen medizinischen Zustand hervorrufen, bei dem mit dem Auftreten einer Thrombose oder Thromboembolie zu rechnen ist. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosis Lusutrombopag. Die Thrombozytenzahl sollte häufig kontrolliert und der Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Da Lusutrombopag eine hohe Proteinbindungsrate im Serum hat, wird eine Hämodialyse nicht als wirksam betrachtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika; andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX07

#### Wirkmechanismus

Lusutrombopag ist ein oral wirksamer TPO-Rezeptoragonist. Lusutrombopag wirkt auf die hämatopoetischen Stammzellen und auf die Transmembrandomäne der in den Megakaryozyten exprimierten humanen TPO-Rezeptoren und regt so die Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten über einen vergleichbaren Signaltransduktionsweg für die Up-Regulation der Produktion an, den auch endogenes TPO verwendet, und führt somit zur Thrombozytopoese.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studien wurden in Japan (M0631 (L-PLUS 1)) und in mehreren anderen Ländern (M0634 (L-PLUS 2)) durchgeführt, um Lusutrombopag bei thrombozytopenischen Patienten (Thrombozytenzahl  $< 50.000/\mu\text{l}$ ) mit chronischer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klasse A und B), denen ein elektiver invasiver Eingriff (mit Ausnahme einer Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, Operation am offenen Herzen, Organresektion oder partiellen Organresektion) bevorstand, mit Placebo zu vergleichen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf entweder 3 mg Lusutrombopag oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde nach der Thrombozytenzahl beim Screening/bei Baseline und nach dem primären invasiven Eingriff stratifiziert. Die Studienmedikation wurde für bis zu 7 Tage oral angewendet. An den Tagen 5 bis 7 wurde die Thrombozytenzahl jeweils vor der Anwendung der Studienmedikation bestimmt. Die Anwendung der Studienmedikation wurde abgebrochen, wenn die Thrombozytenzahl  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  betrug und ein Anstieg von  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  gegenüber dem Ausgangswert vorlag.

Zwischen Tag 9 und Tag 14 wurde der vorgesehene invasive Eingriff vorgenommen.

In Studie M0631 erhielten 96 Teilnehmer Lusutrombopag oder Placebo einmal täglich: 48 Teilnehmer in der Lusutrombopag-Gruppe und 48 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe. Acht mit Lusutrombopag behandelte Studienteilnehmer und 2 mit Placebo behandelte Teilnehmer erhielten ihre jeweilige Studienmedikation weniger als 7 Tage, da sie das Kriterium für ein Ansprechen auf die Behandlung (Responder) vor Tag 7 erfüllten. Von den 48 Studienteilnehmern in der Lusutrombopag-Gruppe erhielten 40 Lusutrombopag für 7 Tage, 4 Teilnehmer für 6 Tage, 1 Teilnehmer für 5 Tage und 3 Teilnehmer für 4 Tage. Von den 48 Teilnehmern in der Placebo-Gruppe wurden 46 7 Tage und 2 Teilnehmer 4 Tage lang behandelt.

In Studie M0634 wurden 215 Teilnehmer auf die Studie randomisiert: 108 Teilnehmer auf die Lusutrombopag-Gruppe mit 3 mg und 107 Teilnehmer auf die Placebo-Gruppe. Ein Teilnehmer in der Lusutrombopag-Gruppe schied vor Anwendung der Studienmedikation aus der Studie aus. In der Lusutrombopag-Gruppe erhielten 73/107 Teilnehmer (68,2%) die Studienmedikation für 7 Tage. Von den übrigen Teilnehmern in der Lusutrombopag-Gruppe erhielten 15 die Studienmedikation für 4 Tage, 8 für 5 Tage und 11 für 6 Tage. In der Placebo-Gruppe erhielten 94/107 Teilnehmer (87,9%) die Studienmedikation für 7 Tage. Von den übrigen Teilnehmern in der Placebo-Gruppe erhielten 5 die Studienmedikation für 4 Tage, 4 für 5 Tage und 4 für 6 Tage.

Der primäre Endpunkt von Studie M0631 war der Anteil von Teilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion benötigten (d. h. die eine Thrombozytenzahl von > 50.000/ $\mu$ l erreichten). Der primäre Endpunkt von Studie M0634 war der Anteil von Teilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion benötigten (d. h. die eine Thrombozytenzahl von > 50.000/ $\mu$ l erreichten) und in dem Zeitraum von der Randomisierung bis 7 Tage nach dem primären invasiven Eingriff keine Rescue-Therapie wegen Blutungen benötigten.

Die Daten von Studie M0631 wurden nochmals für den primären Endpunkt von Studie M0634 ausgewertet, um einen Gesamtvergleich der Ergebnisse der Studien M0631 und M0634 zu ermöglichen, wie er in Tabelle 2 bis 5 gezeigt ist. Der Anteil von Studienteilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion und in dem Zeitraum von der Randomisierung bis 7 Tage nach dem primären invasiven Eingriff keine Rescue-Therapie wegen Blutungen benötigten, war in den Einzelstudien und in den gepoolten Auswertungen in der Lusutrombopag-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 2).

Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Studie M0631 und M0634 waren

**Anteil von Patienten, die während der Studie (Tag 1 bis Tag 35) keine Thrombozytentransfusion benötigten**

Der Anteil von Patienten, die während der Studie keine Thrombozytentransfusion benötigten, war in den Lusutrombopag-Gruppen in den Einzelstudien und in der Lusutrombopag-Gruppe der gepoolten Studien (Studie M0631 und M0634) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 3).

**Anteil von Respondern**

Der Anteil von Studienteilnehmern, die während der Studie das Responder-Kriterium erfüllten (das definiert war als ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf  $\geq$  50.000/ $\mu$ l bei einem Anstieg von  $\geq$  20.000/ $\mu$ l gegenüber dem Ausgangswert) war in den Lusutrombopag-Gruppen in den Einzelstudien und in der gepoolten Lusutrombopag-Gruppe (Studie M0631 und M0634) signifikant höher als unter Placebo (siehe Tabelle 4 auf Seite 4).

**Dauer des Thrombozytenanstiegs auf  $\geq$  50.000/ $\mu$ l**

Die Dauer des Thrombozytenanstiegs auf  $\geq$  50.000/ $\mu$ l in der Lusutrombopag-Gruppe der Studien M0631 und M0634 und in der gepoolten Lusutrombopag-Gruppe (Studie M0631 und M0634) war signifikant länger als unter Placebo (siehe Tabelle 5 auf Seite 4).

**Tabelle 2 Anteil von Studienteilnehmern, die keine Thrombozytentransfusion und keine Rescue-Therapie benötigten**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Anteil von Studienteilnehmern [a] (Anzahl von Studienteilnehmern)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Vergleich mit Placebo [b]: Unterschied im Anteil (95 % KI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = Lusutrombopag

[a] Anteil von Studienteilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion und in dem Zeitraum von der Randomisierung bis 7 Tage nach dem primären invasiven Eingriff keine Rescue-Therapie (einschließlich Thrombozytentransfusion) benötigten. Außer den Studienteilnehmern, die eine Thrombozytentransfusion erhielten, wurden auch solche Patienten als Empfänger einer Thrombozytentransfusion betrachtet, bei denen, unabhängig vom Grund, kein invasiver Eingriff vorgenommen wurde.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ausgangs-Thrombozytenzahl als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt. Der p-Wert und das Konfidenzintervall wurden nach der Methode von Wald berechnet.

**Tabelle 3 Anteil von Studienteilnehmern, die während der Studie (Tag 1 bis Tag 35) keine Thrombozytentransfusion benötigten**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Anteil von Studienteilnehmern [a] (Anzahl von Studienteilnehmern)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Vergleich mit Placebo [b]: Unterschied im Anteil (95 % KI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Anteil von Patienten, die während der Studie (d. h. von Tag 1 bis Tag 35) keine Thrombozytentransfusion benötigten. Außer den Studienteilnehmern, die eine Thrombozytentransfusion erhielten, wurden auch solche Patienten als Empfänger einer Thrombozytentransfusion betrachtet, bei denen, unabhängig vom Grund, kein invasiver Eingriff vorgenommen wurde.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ausgangs-Thrombozytenzahl als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt. Der p-Wert und das Konfidenzintervall wurden nach der Methode von Wald berechnet.

**Tabelle 4 Anteil von Respondern**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Anteil von Studienteilnehmern [a] (Anzahl von Studienteilnehmern)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Vergleich mit Placebo [b]: Unterschied im Anteil (95 % KI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Ein Responder war definiert als ein Studienteilnehmer, der eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  mit einem Anstieg von  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  gegenüber dem Ausgangswert erreichte. Ein Studienteilnehmer wurde als Non-Responder eingestuft, wenn er das Responder-Kriterium erst nach einer Thrombozytentransfusion erfüllte.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ausgangs-Thrombozytenzahl als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt. Der p-Wert und das Konfidenzintervall wurden nach der Methode von Wald berechnet.

**Tabelle 5 Dauer des Thrombozytenanstiegs auf  $\geq 50.000/\mu\text{l}$**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Insgesamt						
- n	48	48	107	107	155	155
- Median (Tage)	21,1	3,4	15,1	1,0	17,3	1,8
- (Q1, Q3)	(13,7; 25,5)	(0,0; 11,3)	(6,6; 23,9)	(0,0; 9,2)	(9,7; 24,4)	(0,0; 9,5)
- P-Wert [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = Lusutrombopag; Q1 = 25. Perzentile; Q3 = 75. Perzentile

[a] Der p-Wert wurde nach dem van-Elteren-Test berechnet, mit dem Thrombozytentransfusionsstatus als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt.

### Zeitliche Entwicklung der Thrombozytenzahl

Die mittlere (Bereich) maximale Thrombozytenzahl bei Studienteilnehmern ohne Thrombozytentransfusion in der Lusutrombopag-Gruppe lag in Studie M0631 bei 90.200 (59.000 bis 145.000)/ $\mu\text{l}$  und in Studie M0634 bei 86.900 (25.000 bis 219.000)/ $\mu\text{l}$ ; die mediane (Bereich) Dauer bis zum Erreichen der maximalen Thrombozytenzahl betrug 14,0 (6 bis 28) Tage bzw. 12,0 (5 bis 35) Tage. Danach wird mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl gerechnet.

Der zeitliche Verlauf der Thrombozytenzahl bei mit Lusutrombopag behandelten Studienteilnehmern ohne Thrombozytentransfusion und bei mit Placebo behandelten Studienteilnehmern mit Thrombozytentransfusion in den Studien M0631 und M0634 ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

### Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

In Studie M0634 wurden versehentlich 3 Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) aufgenommen (alle in die Lusutrombopag-Gruppe). Alle 3 erhielten eine 7-tägige Behandlung mit Lusutrombopag. Die begrenzten Daten ließen kein abnormales Anstiegsmuster der Thrombozytenzahl bei dieser Subpopulation erkennen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mupleo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Thrombozytopenie infolge Leberinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Infor-

mationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach der Resorption von Lusutrombopag wird 6 bis 8 Stunden nach oraler Gabe eine Spitzenkonzentration erreicht. Die Akkumulationsraten von  $C_{\text{max}}$  und der AUC bei Anwendung einmal täglicher multipler Dosen liegen bei etwa 2 und der Steady State der Plasmakonzentration von Lusutrombopag scheint nach Tag 5 erreicht zu sein. Die Pharmakokinetik von Lusutrombopag war bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Lebererkrankung vergleichbar. Die pharmakokinetischen Parameter von Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind in Tabelle 6 gezeigt.

### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Weder Nahrungsmittel (auch eine sehr fett- und kalorienreiche Ernährung) noch die gleichzeitige Anwendung von Kalzium haben einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen beträgt  $\geq 99,9\%$ . Das mittlere (Variationskoeffizient [CV] in %) scheinbare Verteilungsvolumen während der terminalen Phase von Lusutrombopag bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern ( $n = 16$ ) beträgt 39,5 l (23,5 %).

Bei Ratten deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass Lusutrombopag und seine Metaboliten über die Plazenta zum Fetus gelangen.

### Biotransformation

Lusutrombopag ist ein Substrat von P-gp und BCRP, aber kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1. In der Massenbilanzstudie am Menschen mit [ $^{14}\text{C}$ ]-Lusutrombopag war unverändertes Lusutrombopag (97 % der Radioaktivität im Plasma) der zirkulierende Hauptbestandteil und die Metaboliten, wie Deshexyl-,  $\beta$ -oxidierte Carbonsäure, Taurinkonjugat von  $\beta$ -oxidierte Carbonsäure und Acylglucuronid, wurden mit einem Anteil von weniger als 2,6 % der Radioaktivität im Plasma nachgewiesen. Im Stuhl waren die Komponenten der Radioaktivität unverändertes Lusutrombopag

**Tabelle 6 Pharmakokinetische Parameter von Lusutrombopag nach Dosen von 3 mg einmal täglich bei thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (Studie M0634)**

$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	$T_{\text{max}}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/ml)	CL/F (l/h)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2737 (36,1)	1,10 (36,1)

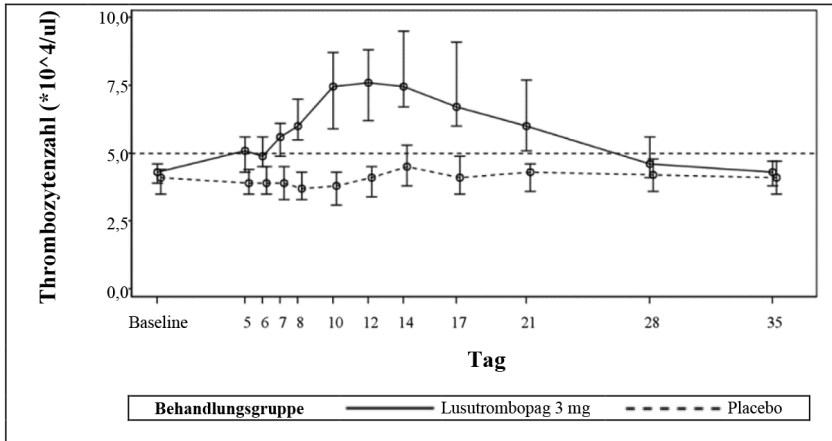
$n = 9$

Geometrisches Mittel (%CV) außer für die  $T_{\text{max}}$ , die als Median (Bereich) angegeben ist.

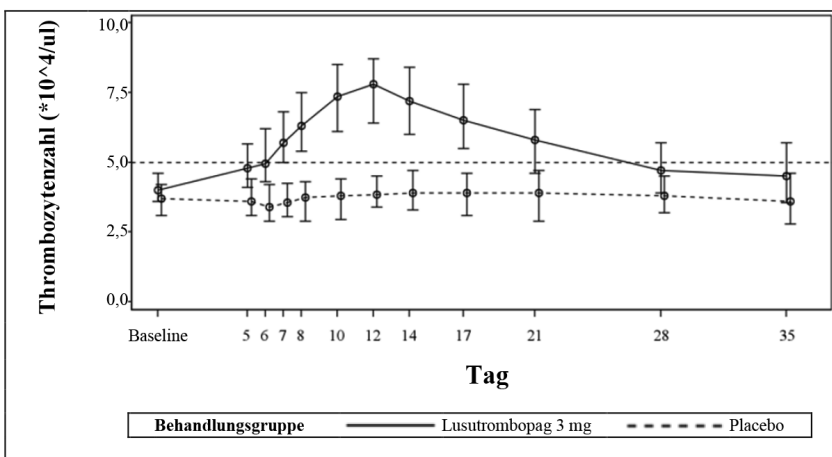


**Abbildung 1 Zeitliche Verlaufsprofile der Thrombozytenzahl in den Phase-III-Studien bei thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (mit Lusutrombopag behandelte Studienteilnehmer ohne Thrombozytentransfusion und mit Placebo behandelte Studienteilnehmer mit Thrombozytentransfusion)**

Phase III-Studie M0631



Phase III-Studie M0634



(16% der gegebenen Radioaktivität) und  $\beta$ -oxidationsbedingte Metaboliten (35% der gegebenen Radioaktivität), was darauf hinweist, dass Lusutrombopag zuerst durch  $\omega$ -Oxidation verstoffwechselt wird und anschließend durch  $\beta$ -Oxidation der O-Hexyl-Seitenkette. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP4-Enzyme, wie z. B. CYP4A11 und teilweise auch CYP3A4, an der  $\omega$ -Oxidation zur Bildung von 6-hydroxyliertem Lusutrombopag beteiligt waren. Es liegen keine Berichte über Arzneimittelwechselwirkungen durch Inhibition oder Induktion von CYP4A-Enzymen aus der klinischen Anwendung vor. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Induktoren und Inhibitoren von CYP4A-Enzymen wie CYP4A11 einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag haben. Lusutrombopag hat ein geringes Potenzial zur Hemmung von CYP-Enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4/5) sowie zur Induktion von CYP-Enzymen (CYP1A2, 2C9 und 3A4) und UGT-Enzymen (UGT1A2, 1A6 und 2B7). Ferner hat Lusutrombopag ein geringes Potenzial zur Hemmung von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K und BSEP. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lusutrombopag einen Ein-

fluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

Elimination

Lusutrombopag wird beim Menschen vorwiegend im Stuhl ausgeschieden (etwa 83% über den Stuhl und 1% über den Urin). Das geometrische Mittel von  $t_{1/2}$  (Variationskoeffizient in %) lag nach multiplen oralen Dosen von 3 mg Lusutrombopag bei 38,3 Stunden (18,7%).

Linearität/Nicht-Linearität

Sowohl  $C_{max}$  als auch die AUC für Lusutrombopag steigen über den Dosisbereich von multiplen oralen Dosen von 0,25 bis 4 mg einmal täglich bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung dosisproportional an.

Pharmakokinetik bei Subpopulationen

Alter, Geschlecht und Ethnie

In einer populationspharmakokinetischen Analyse, für die Lusutrombopag-Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien mit Lusutrombopag verwendet wurden, wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen von Alter, Geschlecht oder Ethnie auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Lusutrombopag wird nur in geringem Maße über den Urin ausgeschieden (zu etwa 1%). In einer populationspharmakokinetischen Analyse, für die Lusutrombopag-Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien mit Lusutrombopag verwendet wurden, wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag festgestellt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Man rechnet nur mit einem geringen Einfluss einer leichten und mittelschweren Leberinsuffizienz (leicht, Child-Pugh-Klasse A; mittelschwer, Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik einer Einzeldosis Lusutrombopag von 0,75 mg waren sowohl bei Patienten mit leichter als auch bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz verhältnismäßig gering im Vergleich zu einer merkmalsgleichen Kontrollgruppe von gesunden Probanden. Die AUC-Quotienten im Verhältnis zur merkmalsgleichen Kontrollgruppe von gesunden Probanden betragen 1,05 bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz und 1,20 bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz.

Die Bereiche der festgestellten  $C_{max}$  und  $AUC_{0-\tau}$  zeigten bei Patienten mit Leberinsuffizienz gemäß Child-Pugh-Klasse A, B und C Überlappungen. Die  $C_{max}$  und die  $AUC_{0-\tau}$  von allen Patienten mit Child-Pugh-Klasse C überschritten die Höchstwerte von Patienten mit Child-Pugh-Klasse A und B nicht. Da nur begrenzte Informationen verfügbar sind, sollte Lusutrombopag bei Patienten mit als Child-Pugh-Klasse C eingestuft Leberinsuffizienz nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Lusutrombopag führt aufgrund der einzigartigen Spezifität für den humanen TPO-Rezeptor nicht zu einer Stimulation der Thrombozytenbildung bei den für die toxiologischen Untersuchungen verwendeten Spezies. Daher zeigten die Daten des toxiologischen Programms bei diesen Tieren keine potenziellen unerwünschten Wirkungen im Hinblick auf eine übersteigerte Pharmakologie beim Menschen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Bei Ratten treten Lusutrombopag und dessen Metaboliten in die Milch über und die Konzentrationen in der Milch nahmen mit denen im Plasma ab.

Toxizität nach Mehrfachgabe

Die wichtigsten toxischen Befunde, die mit der Anwendung von Lusutrombopag assoziiert waren, waren eine Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (APTT) (Ratte), eine verstärkte Aktivität der Plasma-ALT und -AST (Ratte und Hund), Nebennierentoxizität

# Mupleo 3 mg Filmtabletten



(Ratte und Hund), Läsionen der Haut und des Vormagens (Ratte) sowie Nierentoxizität (Ratte).

Eine hohe Dosis (10 mg/kg/Tag) und eine längerfristige Behandlung (8 Wochen) mit Lusutrombopag sind mit einem potenziellen Risiko für eine über den humanen TPO-Rezeptor vermittelte Knochenmarksfibrose verbunden, wie aus den Ergebnissen einer Studie an TPOR-Ki / Shi-Mäusen mit einem zur Aufnahme eines humanen chimären Transmembrandomäne-TPO-Rezeptors modifizierten (Knock-in) Maus-TPO-Rezeptor hervorgeht.

## Karzinogenese

Lusutrombopag war bei Mäusen in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag (einer Dosis von mindestens dem 45-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren karzinogen. Es war auch bei Ratten in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren und von 2 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren (dem 49- bzw. 30-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) nicht karzinogen.

## Mutagenese

Lusutrombopag erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest, in einem Chromosomenaberrationstest an kultivierten Lungenzellen des Chinesischen Hamsters und in einem *In-vivo*-Mikronukleustest an Knochenmarkszellen von Mäusen als nicht genotoxisch.

## Fertilität

Bei Ratten hatte Lusutrombopag in Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag (dem 176- bzw. 252-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren und die frühembryonale Entwicklung.

## Embryo-fetale Entwicklung

Lusutrombopag zeigte bei Ratten und Kaninchen in Dosen von bis zu 80 mg/kg/Tag bzw. 1000 mg/kg/Tag keine Teratogenität. Bei Kaninchen wurden bei Dosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag (dem 161-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) keine Wirkungen auf die Lebensfähigkeit der Feten oder auf die embryo-fetale Entwicklung festgestellt. Bei Ratten traten folgende unerwünschte Wirkungen von Lusutrombopag auf das intrauterine Wachstum der Feten und die Skelettmorphologie auf: eine Suppression des intrauterinen Wachstums der Feten (niedriges Körpergewicht der Feten und eine Abnahme der verknöcherten Sternebrae) unter 80 mg/kg/Tag sowie eine hohe Inzidenz von überzähligen kurzen Halsrippen unter 40 mg/kg/Tag oder mehr und eine hohe Inzidenz von überzähligen kurzen thorakolumbalen Rippen unter 4 mg/kg/Tag oder mehr. Eine Unterdrückung des intrauterinen Wachstums der Feten sowie Halsrippen traten bei maternaltoxischen Dosen (40 mg/kg/Tag oder mehr) auf. Derweil wurden überzählige kurze thorakolumbale Rippen bei Dosen beobachtet, die für die Muttertiere nicht toxisch waren. Die Veränderungen wurden in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung ab einer Dosierung

von 12,5 mg/kg/Tag am postnatalen Tag 4 auch bei F1-Nachkommen festgestellt; die erwachsenen F1-Tiere zeigten jedoch keine überzähligen vollständigen und kurzen thorakolumbalen Rippen. Auf der Grundlage der Ergebnisse wurde die NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; höchste Dosis, bei der keine toxischen Befunde beobachtet werden) in der embryo-fetalen Entwicklungsstudie bei Ratten auf etwa 4 mg/kg/Tag geschätzt (das 23-Fache der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC).

## Prä- und postnatale Entwicklung

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten mit Dosen von bis zu 40 mg/kg/Tag wurden nach 40 mg/kg/Tag unerwünschte Wirkungen von Lusutrombopag auf die postnatale Entwicklung beobachtet und zwar: eine Verlängerung der Trächtigkeitsdauer bei den weiblichen Tieren, geringe Überlebensfähigkeit vor der Entwöhnung, verzögertes postnatales Wachstum wie verzögerte negative Geotaxis oder verzögerte Öffnung der Augenlider, geringes Körpergewicht der Nachkommen, niedriger Fertilitätsindex bei den weiblichen Tieren, eine Tendenz zu einer niedrigen Zahl von Gelbkörpern oder Implantationen und eine Tendenz zu einer erhöhten Rate von Präimplantationsverlusten sowie ein abnormales klinisches Zeichen wie hervorstehende kranzförmige Ringe am Schwanz nach dem Entwöhnen. Bei Dosierungen von bis zu 12,5 mg/kg/Tag (dem 89-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) wurden keine Wirkungen auf die Trächtigkeit, Geburt und Laktation von F0-Muttertieren und auf die postnatale Entwicklung der F1-Nachkommen festgestellt.

## Phototoxizität

In der Haut-Phototoxizitätsstudie an Nacktmäusen zeigte Lusutrombopag in Dosen von bis zu 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (dem 613-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der  $C_{max}$  [0,157 µg/ml]) kein phototoxisches Potenzial.

## Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Lusutrombopag möglicherweise sehr beständig, sehr bioakkumulierbar und toxisch für die Umwelt sein kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumoxid  
Natriumlaurylsulfat  
Hyprolose  
Carmellose-Calcium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid  
Triethylcitrat  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminiumfolie/PVC-Folie-Blisterpackung mit Aluminium-Durchdrückfolie als Abdeckung, verpackt in einer Kartonfalt-schachtel. Jede Faltschachtel enthält 7 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1348

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02/2019

## 10. STAND DER INFORMATION

12/2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt