

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Mupleo 3 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af lusutrombopagi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósrauðar, 7,0 mm kringlóttar filmuhúðaðar töflur ígreypstar með Shionogi vörumerkinu fyrir ofan auðkenniskóðann „551“ á annarri hliðinni og ígreypstar með styrkleikanum „3“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mupleo er ætlað til meðferðar á verulegri blóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem gangast undir inngrípsaðgerðir (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 3 mg af lusutrombopagi einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa.

Framkvæma skal aðgerðina frá 9. degi eftir að meðferð með lusutrombopagi hefst. Mæla á fjölda blóðflagna áður en aðgerðin er framkvæmd.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist á að taka hann eins fljótt og hægt er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Tímalengd meðferðar

Ekki má taka Mupleo lengur en í 7 daga.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun Mupleo hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.4 og

5.1). Ekki er búist við að aðlaga þurfi skammta hjá þessum sjúklingum. Meðferð með lusutrombopagi skal aðeins hefja hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi ef væntanlegur árangur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lusutrombopags hjá börnum og unglingum (< 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Mulpleo er til inntöku. Taka á filmuhúðuðu töfluna einu sinni á dag með vökva. Kyngja á töflunni í heilu lagi án þess að tyggja hana, skipta henni eða mylja hana. Taka má töfluna með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fylgikvillar blóðsegamyndunar/blóðsegareks

Sjúklingar með langvinnan lifrarsjúkdóm eru í hættu á blóðsegamyndun í portæð og blóðsegamyndun í garnahegisbláæð. Inngripsaðgerð getur aukið áhættuna. Þekkt er að blóðsegarek og blóðsegamyndun eru fylgikvillar notkunar trombópoétíns (thrombopoetin [TPO]) viðtakaörva, en það byggist á verkunarhætti þess tengdum fjölgun blóðflagna. Gæta skal varúðar með tilliti til blóðsegareks eftir inngripsaðgerðir sem og eftir meðferð án tillits til fjölda blóðflagna. Hjá sjúklingum með blóðsega eða blóðsegarek, sögu um blóðsega eða blóðsegarek, ekkert blóðflæði til lifrar eftir meginstofni portæðar eða meðfæddan storkukvilla getur hættan á blóðsegamyndun eða blóðsegareki aukist. Hafa skal klínískt eftirlit með þessum sjúklingum þegar þeir eru á meðferð með lusutrombopagi.

Verulega skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lusutrombopags hjá sjúklingum með verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.1). Lusutrombopag á eingöngu að nota hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur árangur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Vegna þess hve óstöðugt ástand þessara sjúklinga er skal veita þeim stuðningsmeðferð í samræmi við klínískar venjur með því að hafa náð eftirlit með fyrstu teiknum um versnandi eða nýtilkominn heilakvilla af völdum lifrarsjúkdóms, kviðarholsvökva og tilhneigingar til blóðsegamyndunar eða blæðinga, með því að fylgjast með lifrarprófum, storkuprófum og með myndgreiningu á lifrarbláæðum eftir þörfum. Að auki, þó að ekki sé þörf á aðlögun skammta hjá þessum einstaklingum, skal mæla blóðflagnafjölda að minnsta kosti einu sinni um það bil 5 dögum eftir fyrsta skammtinn og síðan eftir því sem nauðsynlegt er. Gera skal viðeigandi ráðstafanir svo sem að hætta meðferð með lusutrombopagi ef blóðflagnafjöldinn verður $\geq 50.000/\mu\text{l}$ af völdum $20.000/\mu\text{l}$ aukningar frá upphafsgildi.

Notkun við inngripsaðgerðir hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm

Nota skal lusutrombopag þegar hættan á blæðingu er talin vera mikil með tilliti til niðurstaðna klínískra blóðrannsóknna svo sem blóðflagnafjölda og rannsókna á storku-fibrínleysandi kerfinu, klínískra einkenna og tegund inngripsaðgerðar. Öryggi og verkun gjafar lusutrombopags fyrir kviðarholsskurð, brjóstholsskurð, opna hjartaskurðaðgerð, kúpuopnun eða brottám líffæra hefur ekki verið staðfest.

Endurtekin meðferð

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lusutrombopags hjá sjúklingum sem hafa áður fengið lusutrombopag.

Notkun hjá sjúklingum sem hafa gengist undir fjarlægingu á milta

Öryggi og verkun lusutrombopags þegar það er gefið sjúklingum sem hafa gengist undir miltisnám hefur ekki verið staðfest. Hafa skal nákvæmt eftirlit með fjölda blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa gengist undir miltisnám og fá meðferð með lusutrombopagi.

Gjöf samtímis interferón-lyfjum

Þekkt er að interferón-lyf hafa valdið fækkun blóðflagna og því skal hafa það í huga þegar lusutrombopag er gefið samtímis interferón-lyfjum.

Sjúklingar sem eru <45 kg að þyngd

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lusutrombopags hjá sjúklingum sem eru <45 kg að þyngd. Mæla skal blóðflagnafjölda að minnsta kosti einu sinni um það bil 5 dögum eftir fyrsta skammtinn og síðan eftir því sem nauðsynlegt er. Gera skal viðeigandi ráðstafanir svo sem að hætta meðferð með lusutrombopagi ef blóðflagnafjöldinn verður $\geq 50.000/\mu\text{l}$ af völdum $20.000/\mu\text{l}$ aukningar frá upphafsgildi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

P-gp og BCRP hemlar

Lusutrombopag er hvarfefni P-gp og BCRP, en er ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. Í klínísku rannsókninni á lyfjamilliverkunum hækkuðu C_{max} og AUC_{inf} gildi lusutrombopags um u.þ.b. 20% samanborið við gjöf lusutrombopags eins sér, við samtímis gjöf cýklósporíns sem er hemill bæði á P-gp og BCRP. Því er ekki hægt að útiloka mögulega milliverkun við P-gp eða BCRP hemla við ráðlagða 3 mg skammta hjá fullorðnum, en aðlögun skammta er ekki nauðsynleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Nota á getnaðarvarnir samhliða notkun Mulpleo (sjá undirkaflann Meðganga og kafla 5.3).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lusutrombopags á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hvorki er mælt með notkun lusutrombopags á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lusutrombopag eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól. Dýrarannsóknir sýna að lusutrombopag skilst út í móðurmjól hjá rottum (sjá kafla 5.3). Því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Ekki má gefa konum með barn á brjósti Mulpleo vegna þess að það skilst út í móðurmjól hjá dýrum.

Frjósemi

Lusutrombopag hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum í skömmtum sem hjá fullorðnum gáfu allt að 176-falda klíníska útsetningu hjá körlum og allt að 252-falda útsetningu hjá konum samkvæmt AUC hjá körlum og konum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lusutrombopag hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur (4,7%; 8/171 sjúklingi í lusutrombopaghópnum; 3,5%; 6/170 sjúklingum í lyfleysuhópnum), ógleði (2,3%; 4/171 sjúklingi í lusutrombopaghópnum; 4,1%; 7/170 sjúklingum í lyfleysuhópnum), segamyndun í portæð (1,2%; 2/171 sjúklingi í lusutrombopaghópnum; 1,2%; 2/170 sjúklingum í lyfleysuhópnum) og útbrot (1,2%; 2/171 sjúklingi í lusutrombopaghópnum; 0%; 0/170 sjúklingum í lyfleysuhópnum).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru aukaverkanir af 3 mg af lusutrombopagi, gefnu einu sinni á dag í allt að 7 daga í slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm og blóðflagnafæð, sem gengust undir inngrípsaðgerð (M0626, M0631 og M0634; N=171) taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum.

Tafla 1 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Algengar aukaverkanir
Taugakerfi	Höfuðverkur
Meltingarfæri	Ógleði
Lifur og gall	Blóðsegamyndun í portæð
Húð og undirhúð	Útbrot

^a Tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fylgikvillar blóðsegamyndunar/blóðsegareks

Tilkynnt hefur verið um blóðsega í portæð í 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, klíniskum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu af 3 mg af lusutrombopagi einu sinni á dag í allt að 7 daga (1,2%; 2/171 sjúklingur). Tíðnin var sambærileg við tíðnina í lyfleysuhópnum (1,2%; 2/170 sjúklingar). Tilkynnt var um eitt tilfelli blóðsegamyndunar í slegli (0,6%, 1/171), eingöngu í hópnum sem fékk lusutrombopag. Í b-hluta 2. stigs rannsóknarinnar var blóðsegamyndun í portæð hjá einum sjúklingi tilkynnt sem aukaverkun sem kom fram við meðferð (treatment-emergent adverse event [TEAE]) í hópnum sem fengu 2 mg og 4 mg af lusutrombopagi. Einn sjúklingur í hópnum sem fékk 4 mg af lusutrombopagi fékk blóðsega í garnahengisbláæð sem tilkynntur var sem TEAE og tveir sjúklingar í lyfleysuhópnum fengu blóðsega í garnahengisbláæð sem tilkynntir voru sem TEAE (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun getur framkallað óhóflega fjölgun blóðflagna og getur í framhaldi af því valdið sjúkdómsástandi sem líklegt er að leiði til blóðsegamyndunar eða blóðsegareks. Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun lusutrombopags. Gera skal tíðar rannsóknir á blóðflagnafjölda og fylgjast náið með ástandi sjúklingsins. Vegna þess hve mikið af lusutrombopagi er bundið próteini í sermi er blóðskilun ekki talin bera árangur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar, ATC-flokkur: B02BX07.

Verkunarháttur

Lusutrombopag er TPO-viðtakaörvi sem er virkur eftir inntöku. Lusutrombopag verkar á blóðmyndandi stofnfrumur og á frumuhimnuhluta (transmembrane domain) manna TPO-viðtaka, en þeir eru tjáðir af blóðflagnafrumum (megakaryocyte) til að örva fjölgun og sérhæfingu blóðflagnafrumna eftir merkjaleiðniferli sem er svipað og stýrð fjölgun sem gerist hjá innrænum TPO-viðtökum, sem leiðir til blóðflagnamyndunar.

Verkun og öryggi

Tvær 3. stigs slembiraðaðar, tvíblindar, samanburðarrannsóknir með lyfleysu voru gerðar til að meta lusutrombopag samanborið við lyfleysu hjá þátttakendum með blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $< 50.000 \mu\text{l}$) og langvinnan lifrarsjúkdóm (Child-Pugh flokkur A og B), sem gengust undir fyrirfram áætlaða inngripsaðgerð (að undanskildum kviðarholsaðgerðum, brjóstholsaðgerðum, kúpuopnunum, opnum hjartaskurðaðgerðum, líffærabrottnámi og brottnámi hluta líffæra) í Japan (M0631 (L-PLUS 1)) og í mörgum löndum (M0634 (L-PLUS 2)). Þátttakendum var slembiraðað til að fá annaðhvort 3 mg af lusutrombopagi eða lyfleysu og var hlutfallið 1:1. Slembiröðun var lagskipt eftir blóðflagnafjölda við skimun/upphaf rannsókna og eftir aðalinngripsaðgerð. Rannsóknarlyfið var gefið til inntöku í allt að 7 daga. Á 5. til 7. degi var blóðflagnafjöldi rannsakaður áður en rannsóknarlyfið var gefið. Gjölf rannsóknarlyfsins var hætt ef blóðflagnafjöldinn var $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ásamt aukningu sem nam $\geq 20.000/\mu\text{l}$ frá upphafi rannsókna.

Inngripsaðgerð var gerð á 9. til 14. degi.

Í rannsókn M0631 fengu 96 þátttakendur lusutrombopag eða lyfleysu einu sinni á dag: 48 þátttakendur í hópnum sem fékk lusutrombopag og 48 þátttakendur í lyfleysuhópnum. Átta sjúklingar á meðferð með lusutrombopagi og 2 sjúklingar sem voru á lyfleysu fengu innan við 7 daga af meðferð vegna þess að þeir uppfylltu skilyrði fyrir skilgreiningu á svörun fyrir 7. dag. Meðal þátttakendanna 48 sem voru í hópnum sem fékk lusutrombopag fengu 40 þátttakendur lusutrombopag í 7 daga, 4 þátttakendur í 6 daga, 1 þátttakandi í 5 daga og 3 þátttakendur í 4 daga. Meðal þátttakendanna 48 í lyfleysuhópnum fengu 46 meðferð í 7 daga og 2 fengu meðferð í 4 daga.

Í rannsókn M0634, var 215 þátttakendum slembiraðað í rannsókninni: 108 í hópinn sem fékk 3 mg af lusutrombopagi og 107 í lyfleysuhópinn. Einn þátttakandi í lusutrombopag hópnum hætti í rannsókninni áður en honum var gefið rannsóknarlyfið. Í hópnum sem fékk lusutrombopag fengu 73/107 þátttakendur (68,2%) rannsóknarlyfið í 7 daga. Af hinum þátttakendum í hópnum sem fékk lusutrombopag fengu 15, 8 og 11 þátttakendur rannsóknarlyfið í 4, 5 og 6 daga, talið upp í sömu röð. Í lyfleysuhópnum fengu 94/107 þátttakendur (87,9%) rannsóknarlyfið í 7 daga. Af hinum þátttakendum í lyfleysuhópnum fengu 5, 4 og 4 þátttakendur rannsóknarlyfið í 4, 5 og 6 daga, talið upp í sömu röð.

Aðalendapunkturinn í rannsókn M0631 var það hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf (þ.e. náðu blóðflagnafjölda $> 50.000/\mu\text{l}$) fyrir aðalinngripsaðgerðina. Aðalendapunkturinn í rannsókn M0634 var það hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf (þ.e. náðu blóðflagnafjölda $> 50.000/\mu\text{l}$) fyrir aðalinngripsaðgerðina og enga úrlausnar meðferð (rescue therapy) vegna blæðinga frá slembiröðun til og með 7. degi eftir aðalinngripsaðgerðina.

Til þess að hægt væri að gera heildarsamanburð á niðurstöðum rannsókna M0631 og M0634, eins og sýnt er í töflu 2 til töflu 5, voru gögn úr rannsókn M0631 greind að nýju samkvæmt aðalendapunkti fyrir rannsókn M0634. Það hlutfall sjúklinga sem þurftu enga blóðflagnagjöf fyrir aðalgerðina og enga úrlausnar meðferð vegna blæðinga frá slembiröðun til og með 7. degi eftir aðalinngripsaðgerðina

var tölfræðilega marktækt hærra í hópnum sem fékk lusutrombopag samanborið við lyfleysuhópinn í hvorri rannsókn fyrir sig og greiningu á samanlögðum gögnum (tafla 2).

Tafla 2 Hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf og enga úrlausnarmeðferð

	Rannsókn M0631		Rannsókn M0634		Heildargeining	
	LUSU 3 mg N=49	Lyfleysa N=48	LUSU 3 mg N=108	Lyfleysa N=107	LUSU 3 mg N=157	Lyfleysa N=155
Hlutfall þátttakenda [a] (fjöldi þátttakenda)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Samanburður við lyfleysu [b]: Mismunur á hlutfalli (95% CI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf fyrir aðalinngripsaðgerðina og enga úrlausnarmeðferð (þ.m.t. blóðflagnagjöf) vegna blæðinga frá slembiröðun til og með 7. degi eftir aðalinngripsaðgerðina. Til viðbótar við þátttakendur sem fengu blóðflagnagjöf voru þátttakendur sem gengust ekki undir inngripsaðgerð, óháð ástæðu, skilgreindir sem þátttakendur sem fengu blóðflagnagjöf.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel próf með upphafs fjölda blóðflagna sem lag (stratum). Í greiningunni á samanlögðum gögnum var rannsókn bætt við sem lagi. P-gildi og öryggisbil voru reiknuð út með Wald aðferðinni.

Lykilaukaendapunktur í rannsóknnum M0631 og M0634 voru

Hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf á meðan á rannsókninni stóð (frá 1. degi til og með 35. degi)

Hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf á meðan á rannsókninni stóð var marktækt hærra í hópnum sem fengu lusutrombopag í hvorri rannsókn fyrir sig og í samanlögðum gögnum úr lusutrombopag hópnum (rannsóknir M0631 og M0634) samanborið við lyfleysu (tafla 3).

Tafla 3 Hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf meðan á rannsókninni stóð (frá 1. degi til og með 35. degi)

	Rannsókn M0631		Rannsókn M0634		Heildarniðurstöður	
	LUSU 3 mg N=49	Lyfleysa N=48	LUSU 3 mg N=108	Lyfleysa N=107	LUSU 3 mg N=157	Lyfleysa N=155
Hlutfall þátttakenda [a] (fjöldi þátttakenda)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Samanburður við lyfleysu [b]: Mismunur á hlutfalli (95% CI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Hlutfall þátttakenda sem þurftu enga blóðflagnagjöf meðan á rannsókninni stóð (þ.e. frá 1. degi til og með 35. degi). Til viðbótar við þátttakendur sem fengu blóðflagnagjöf voru þátttakendur sem gengust ekki undir inngripsaðgerð, óháð ástæðu, skilgreindir sem þátttakendur sem fengu blóðflagnagjöf.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel próf með upphafs fjölda blóðflagna sem lag (stratum). Í greiningunni á samanlögðum gögnum var rannsókn bætt við sem lagi. P-gildi og öryggisbil voru reiknuð út með Wald aðferðinni.

Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð

Hlutfall þátttakenda sem uppfylltu greiningarskilyrði fyrir svörun (skilgreint sem blóðflagnafjöldi $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ásamt aukningu sem nam $\geq 20.000/\mu\text{l}$ frá upphafi rannsóknar) meðan á rannsókninni stóð var marktækt hærra í hópnum sem fengu lusutrombopag í hvorri rannsókn fyrir sig og í greiningu á samanlögðum gögnum (Rannsóknir M0631 og M0634) lusutrombopag hópnum, samanborið við lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4 Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð

	Rannsókn M0631		Rannsókn M0634		Heildarniðurstöður	
	LUSU 3 mg N=49	Lyfleysa N=48	LUSU 3 mg N=108	Lyfleysa N=107	LUSU 3 mg N=157	Lyfleysa N=155
Hlutfall þátttakenda [a] (fjöldi þátttakenda)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Samanburður við lyfleysu [b]: Mismunur á hlutfalli (95% CI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Skilgreining á svörun var að þátttakandi hefði náð blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$ með aukningu sem nam $\geq 20.000/\mu\text{l}$ frá upphafsgildi. Skilgreining á því að þátttakandi hefði ekki svarað meðferð var að hann hefði eingöngu uppfyllt greiningarskilyrði fyrir svörun eftir að hann fékk blóðflagnagjöf.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel próf með upphafs fjölda blóðflagna sem lag (stratum). Í greiningunni á samanlögðum gögnum var rannsókn bætt við sem lagi. P-gildi og öryggisbil voru reiknuð út með Wald aðferðinni.

Tímalengd aukins fjölda blóðflagna $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Tímalengd aukins fjölda blóðflagna $\geq 50.000/\mu\text{l}$ í rannsóknum M0631 og M0634 og samanlögðum (rannsóknir M0631 og M0634) hópnum sem fengu lusutrombopag var marktækt meiri samanborið við lyfleysu (tafla 5).

Tafla 5 Tímalengd aukins fjölda blóðflagna $\geq 50.000/\mu\text{l}$

	Rannsókn M0631		Rannsókn M0634		Heildarniðurstöður	
	LUSU 3 mg N=49	Lyfleysa N=48	LUSU 3 mg N=108	Lyfleysa N=107	LUSU 3 mg N=157	Lyfleysa N=155
Alls						
- n	48	48	107	107	155	155
- Miðgildi (dagar)	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-gildi [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = 25. hundraðshlutamark; Q3 = 75. hundraðshlutamark

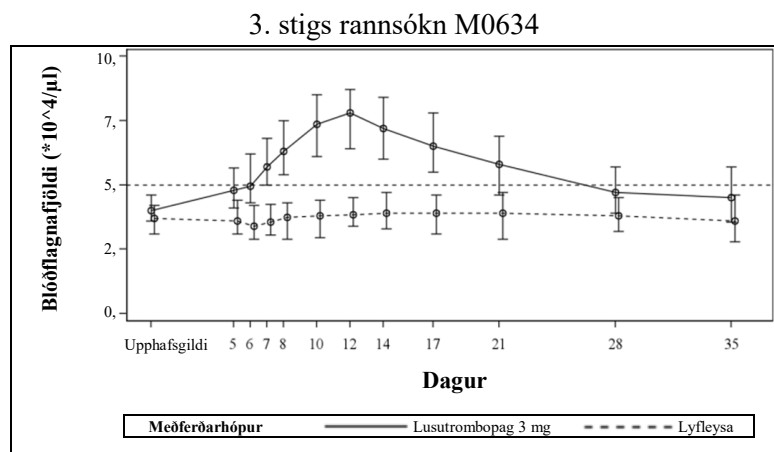
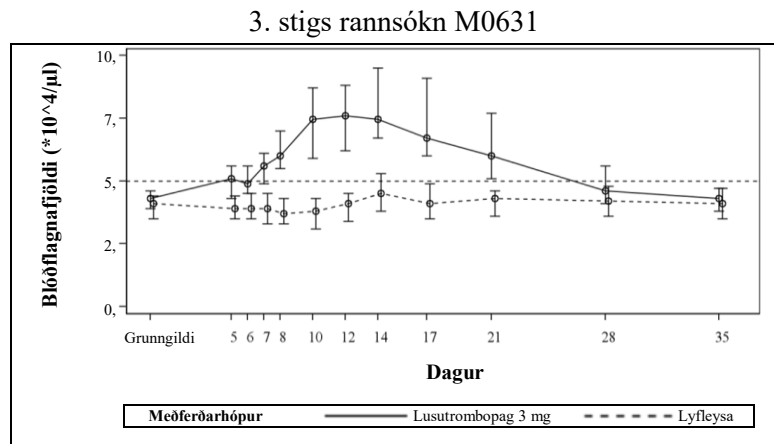
[a] P-gildi var reiknað út með van Elteren prófi með stöðu blóðflagnafæðar sem lagi (stratum). Í greiningunni á samanlögðum gögnum var rannsókn bætt við sem lagi (stratum).

Tímaferill blóðflagnafjölda

Hámarksfjöldi blóðflagna hjá þátttakendum sem ekki fengu blóðflagnagjöf í hópnum sem fékk lusutrombopag í rannsóknum M0631 og M0634 var að meðaltali (á bilinu) 90.200 (59.000 til 145.000)/ μl og 86.900 (25.000 til 219.000)/ μl , talið upp í sömu röð; og miðgildi (á bilinu) tímans þar til hámarksfjöldi blóðflagna var náð var 14,0 (6 til 28) dagar og 12,0 (5 til 35) dagar, talið upp í sömu röð, en búist er við að blóðflögum fækki eftir það.

Tímaferill blóðflagnafjölda hjá þátttakendum sem fengu meðferð með lusutrombopagi án blóðflagnagjafar og hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu ásamt blóðflagnagjöf í rannsóknum M0631 og M0634 er sýndur á mynd 1.

Mynd 1 Tímaferill blóðflagnafjölda í 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm og blóðflagnafæð (þátttakendur sem fengu meðferð með lusutrombopagi án blóðflagnagjafar og þátttakendur sem fengu lyfleysu ásamt blóðflagnagjöf)



Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi

Þrír þátttakendur með lifrarsjúkdóm af Child-Pugh flokki C voru ranglega teknir inn í rannsókn M0634 (allir í hópin sem fékk lusutrombopag). Allir 3 fengu meðferð með lusutrombopagi í 7 daga. Þessar takmörkuðu upplýsingar bentu ekki til neins óeðlilegs mynsturs í fjölgun blóðflagna hjá þessum undirhópi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Mulpleo hjá öllum undirhópum barna við blóðflagnafæð af völdum lifrarsjúkdóms (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf til inntöku frásogast lusutrombopag og nær hámarksþéttni 6 til 8 klukkustundum eftir inntöku. Uppsöfnunarhlutfall C_{max} og AUC-gildis er um það bil 2 eftir endurtekna skammta einu sinni á dag og plasmáþéttni lusutrombopags virðist ná jafnvægi eftir 5. dag. Lyfjahvörf lusutrombopags voru svipuð hjá heilbrigðum þátttakendum og þeim sem voru með langvinnan lifrarsjúkdóm. Lyfjahvarfabreytur hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6 Lyfjahvarfabreytur lusutrombopags eftir 3 mg skammt einu sinni á dag, hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm og blóðflagnafæð (Rannsókn M0634)

C_{max} (ng/ml)	T_{max} (klst.)	AUC _{0-τ} (ng·klst./ml)	CL/F (l/klst.)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9.

Margfeldismeðaltal (frávíksstuðull %) annað en fyrir T_{max} , sem er miðgildi (bil).

Milliverkanir við mat

Hvorki matur (þ.m.t. fituríkt og hitaeyningaríkt fæði) né samtímis gjöf kalsíums hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf lusutrombopags.

Dreifing

Binding við plasmaprótein hjá mönnum er $\geq 99,9\%$. Dreifingarrúmmál lusutrombopags í lokafasa hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum (n = 16) var að meðaltali (frávíksstuðull %) 39,5 l (23,5%).

Hjá rottum sýndu niðurstöður að lusutrombopag og umbrotsefni þess fara yfir fylgju til fösturs.

Umbrot

Lusutrombopag er hvarfefni P-gp og BCRP, en það er ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1. Í massajöfnuðarrannsókninni hjá mönnum þar sem notað var [¹⁴C]-lusutrombopag, var óbreytt lusutrombopag (97% af geislavirkni í plasma) aðalþátturinn í blóðrásinni, og umbrotsefnið svo sem deshexýl, β -oxuð karboxýlsýra, tárin samtengd β -oxuð karboxýlsýra, og acýl-glúkúróníð, greindust með innan við 2,6% geislavirkninnar í plasma. Í hægðum voru þeir þættir sem fólu í sér geislavirkni óbreytt lusutrombopag (16% af gefinni geislavirkni) og β -oxunartengd umbrotsefni (35% af gefinni geislavirkni), sem bendir til þess að lusutrombopag umbroti með ω -oxun fyrst og umbroti síðan með β -oxun O-hexýl hliðarkeðjunnar. *In vitro* rannsóknir leiddu í ljós að CYP4 ensím, þ.m.t. CYP4A11 og að hluta til CYP3A4 ensím eiga þátt í ω -oxun til að mynda 6-hýdroxýlerað lusutrombopag. Engar lyfjamilliverkanir í gegnum hömlun og örvun neinna CYP4A ensíma hafa verið tilkynntar við klíníska notkun. Því er ólíklegt að örvar og hemlar CYP4A ensíma, þ.m.t. CYP4A11, hafi áhrif á lyfjahvörf lusutrombopags. Lusutrombopag hefur litla tilhneigingu til hömlunar á CYP ensímum (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5), og til örvunar bæði CYP ensíma (CYP1A2, 2C9 og 3A4) og UGT ensíma (UGT1A2, 1A6 og 2B7). Lusutrombopag hefur einnig litla tilhneigingu til hömlunar P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og BSEP. Ekki er talið að lusutrombopag hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem gefin eru samtímis og eru hvarfefni þessara ensíma eða flutningspróteina.

Brotthvarf

Lusutrombopag útskildist aðallega með hægðum hjá mönnum (um það bil 83% í hægðum og 1% í þvagi).

Margfeldismeðaltal $t_{1/2}$ (frávíksstuðull %), var 38,3 klst. (18,7%) eftir endurtekna 3 mg skammta af lusutrombopagi til inntöku.

Línulegt/ólínulegt samband

Bæði C_{max} og AUC fyrir lusutrombopag aukast í réttu hlutfalli við skammta á skammtabili endurtekinnna skammta til inntöku sem er 0,25 til 4 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm.

Lyfjahvörf hjá undirhópum

Aldur, kyn og kynþáttur

Greining á lyfjahvörfum hópa þar sem plasmabéttni lusutrombopags í klínískum rannsóknum á lusutrombopagi var notuð, greindi ekki klínískt mikilvæg áhrif af aldri, kyni eða kynþætti á lyfjahvörf lusutrombopags.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á lyfjahvörfum hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

Lusutrombopag útskilst örsjaldan í þvagi (um það bil 1%). Greining á lyfjahvörfum hópa þar sem plasmabéttni lusutrombopags í klínískum rannsóknum á lusutrombopagi var notuð, greindi ekki klínískt mikilvæg áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf lusutrombopags.

Skert lifrarstarfsemi

Búist er við að væg og miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi (væg, Child-Pugh flokkur A; miðlungsmikil, Child-Pugh flokkur B) hafi dálítill áhrif á lyfjahvörf lusutrombopags. Munurinn á lyfjahvörfum eftir stakan 0,75 mg skammt af lusutrombopagi var tiltölulega lítill milli þátttakenda með vægt skerta lifrarstarfsemi og miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, samanborið við heilbrigða paraða einstaklinga í samanburðarhópi. Hlutfall AUG-gilda í samanburði við heilbrigða paraða hópinn var 1,05 hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 1,20 hjá þátttakendum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki A, B og C skaraðist bil C_{max} og $AUC_{0-\tau}$. C_{max} og $AUC_{0-\tau}$ hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki C fóru ekki yfir hámarksgildi hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki A og flokki B. Vegna þess hve fyrirbyggjandi upplýsingar eru takmarkaðar á ekki að nota lusutrombopag hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki C nema áætlaður ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lusutrombopag örvar ekki blóðflagnamyndun hjá þeim dýrategundum sem notaðar voru fyrir eiturefnafræðileg próf vegna einstakrar TPO-viðtakasértækni hjá mönnum. Því gefa niðurstöður úr eiturefnafræðilegu prófunum á þessum dýrum ekki til kynna mögulegar aukaverkanir tengdar yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum hjá mönnum.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Lusutrombopag og umbrotsefni þess útskiljast í mjólk hjá rottum og þéttni þess í mjólk lækkaði samhliða þéttni þess í plasma.

Endurteknar eiturverkanir

Helstu niðurstöður varðandi eiturverkanir í tengslum við gjöf lusutrombopags voru m.a. lenging á PT og APTT (hjá rottum), aukin virkni ALAT og ASAT í plasma (hjá rottum og hundum), eiturverkanir á nýrnahettur (hjá rottum og hundum), sár á húð og í sarpi (forestomach) hjá rottum og eiturverkanir á nýru (hjá rottum).

Meðferð með stórum skömmtum (10 mg/kg/dag) og langtímameðferð (8 vikur) af lusutrombopagi felur í sér mögulega hættu á bandvefsmyndun í beinmergi í gegnum TPO-viðtaka manna samkvæmt niðurstöðum rannsóknar á TPOR-Ki/Shi músum með blendings (chimeric) himnuhluta TPO-viðtaka manna skeyttum inn (knocked-in) í TPO-viðtaka músa.

Krabbameinsmyndun

Lusutrombopag var hvorki krabbameinsvaldandi hjá músum í skömmtum sem voru allt að 20 mg/kg/dag hjá karl- og kvendýrum (skammtur sem gefur að minnsta kosti 45-falda klíníska útsetningu hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt AUC-gildi) né rottum í skömmtum sem voru allt að 20 mg/kg/dag hjá karldýrum og 2 mg/kg/dag hjá kvendýrum (skammtur sem gefur að minnsta kosti 49-falda og 30-falda, talið upp í sömu röð, klíníska útsetningu hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt AUC-gildi).

Stökkbreytingar

Lusutrombopag hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni þegar það var prófað með Ames-prófi (bacterial reverse mutation test), prófi fyrir litningafrávikum með ræktuðum lungnafrumum úr kínverskum hömstrum, eða með *in vivo* örkjarnaprófi á frumum í beinmergi músa.

Frjósemi

Lusutrombopag hafði ekki áhrif á frjósemi karl- og kvendýra eða snemmproska fósturvísa hjá rottum í skömmtum sem voru allt að 100 mg/kg/dag (176 og 252-föld, talið upp í sömu röð, klínísk útsetning hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt AUC-gildi).

Þroski fósturvísa/fóstra

Lusutrombopag hafði engin vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum og kaninum við allt að 80 mg/kg/dag og 1.000 mg/kg/dag, talið upp í sömu röð. Engin áhrif á lífvænleika fóstra eða þroska fósturvísa/fóstra komu fram hjá kaninum við skammta sem voru allt að 1.000 mg/kg/dag (161-föld klínísk útsetning hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt AUC-gildi). Hjá rottum komu fram eftirfarandi aukaverkanir á vöxt og form beinagrindar hjá ungum í móðurkviði: bæling á vexti fósturs í móðurkviði (minnkuð líkamsþyngd fóstra og fækkun á beingerðum hlutum bringubeins) við 80 mg/kg/dag, sem og há tíðni stuttra aukahálsrifja við 40 mg/kg/dag eða meira og há tíðni stuttra aukabrjóstrifja og aukalendrífja við 4 mg/kg/dag eða meira. Bæling á fósturvexti í móðurlífi sem og hálsrif komu fyrir við skammta (40 mg/kg/dag eða meira) sem ollu eiturverkunum á móður. Hins vegar sáust stuttu aukabrjóstrifin og aukalendrífina við skammta sem höfðu ekki eiturverkanir á móður. Breytingarnar sáust einnig hjá F1 ungum á 4. degi eftir fæðingu af skömmtum sem voru 12,5 mg/kg/dag eða meira í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu. Hins vegar voru engin aukabrjóstrif eða aukalendríf, hvorki heil né stutt, hjá fullþroska F1 dýrum. Í ljósi þessara niðurstaðna eru mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (no observed adverse effect level) áætluð nálægt 4 mg/kg/dag í rannsókninni á þroska fósturvísa/fóstra hjá rottum (23-föld klínísk útsetning hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt AUC-gildi).

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum við skammta sem voru allt að 40 mg/kg/dag, sáust eftirfarandi aukaverkanir af lusutrombopagi á þroska eftir fæðingu af 40 mg/kg/dag: lengdur meðgöngutími hjá kvendýrum, lítill lífvænleiki unga áður en hætt var á spena, seinkun á vexti eftir fæðingu svo sem seinkun á neikvæðri jarðsækni (geotaxis) eða seinkun á opnun augnloka, minni líkamsþyngd unga, lágur frjósemistuðull hjá kvendýrum, tilhneiging til fárra gulbúa eða bólfesta og tilhneiging til fjölgunar fósturláta fyrir bólfestu og óeðlileg klínísk einkenni svo sem áberandi hringir á skotti eftir að hætt var á spena. Engin áhrif komu fram á meðgöngu, got eða mjólkurmyndun hjá F0 kvenrottum eða á þroska eftir fæðingu hjá F1 ungum af skömmtum sem voru allt að 12,5 mg/kg/dag (89-föld klínísk útsetning hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt AUC-gildi).

Ljóseitrun

Lusutrombopag hefur enga tilhneingingu til ljóseitrunar í rannsókninni á ljóseitrun á hárlausum músum með skömmtum allt að 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613-föld klínísk útsetning hjá mönnum, fullorðnum einstaklingum, samkvæmt C_{max} [0,157 µg/ml]).

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir gerðar til að meta áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að lusutrombopag hefur tilhneingingu til að vera mjög þrávirkt, safnast verulega fyrir í lífverum og hafa eiturverkanir á umhverfið.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól

Örkristallaður sellulósi

Magnesiumoxíð

Natríumlárylsúlfat

Hýdroxýprópýlsellulósi

Kalsíumkarmellósi

Magnesiumsterat

Filmuhúð
Hýprómellósi
Títantvíoxíð
Þrietýlsítrat
Talkúm
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/álþynna/PVC filmuþynna með állökun til að þrýsta í gegnum, í pappöskju. Hver askja inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þetta lyf getur valdið áhættu fyrir lífríkið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1348

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

18/02/2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Mupleo 3 mg filmuhúðaðar töflur
lusutrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af lusutrombopagi

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1348

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Mupleo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Mupleo 3 mg filmhúðaðar töflur
lusutrombopag

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Shionogi

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mupleo 3 mg filmuhúðaðar töflur lusutrombopag

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Mupleo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mupleo
3. Hvernig nota á Mupleo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mupleo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mupleo og við hverju það er notað

Mupleo inniheldur virka efnið lusutrombopag, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast trombópóietín viðtakaörvar. Lyfið hjálpar til við að fjölga *blóðflögum* í blóðinu. Blóðflögur eru blóðþættir sem hjálpa til við storknun blóðs og koma þannig í veg fyrir blæðingar.

Mupleo er notað til að **draga úr hættunni á blæðingu við skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir** (þar með talið tanndrátt og holsjárskoðanir). Það er gefið fullorðum einstaklingum sem hafa fáar blóðflögur vegna langvinnis lifrarsjúkdóms.

2. Áður en byrjað er að nota Mupleo

Ekki má nota Mupleo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lusutrombopagi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 undir „Mupleo inniheldur“).
- **Leitaðu til læknisins** ef þetta á við um þig, áður en þú tekur Mupleo.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum:

- ef þú ert í hættu á að fá blóðtappa í bláæðar eða slagæðar eða ef þú hefur einhvern tímann fengið blóðtappa
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef miltað hefur verið fjarlægð
- ef þú ert á meðferð með interferóni.

► **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú notar Mupleo ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Einkenni blóðtappa: fylgstu með hvort þú fáir eftirfarandi einkenni:

- **þrota, verk, hita, roða,** eða eymsli í **fótlegg**
 - **skyndilega mæði,** sérstaklega ásamt sárum brjóstverk eða hröðum andardrætti
 - **verk í kvið** (magaverk), þaninn kvið, blóð í hægðum.
- **Leitaðu til læknis án tafar** ef þú tekur eftir einhverju af ofangreindu.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglungum yngri en 18 ára vegna þess að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglungum.

Notkun annarra lyfja samhliða Mulpleo

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki taka Mulpleo ef þú ert þunguð nema læknirinn mæli sérstaklega með því. Áhrif Mulpleo á meðgöngu eru ekki þekkt.

- **Láttu lækninn vita** af þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.
- **Notaðu öruggar getnaðarvarnir** á meðan þú tekur Mulpleo.
- **Ef þú verður þunguð** meðan á meðferð með Mulpleo stendur, láttu þá lækninn vita **án tafar**.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú ert á meðferð með Mulpleo, vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið skilst út í mjólk.

→ **Ef þú ert nú þegar með barn á brjósti,** skaltu hafa samband við lækninn án tafar.

Akstur og notkun véla

Mulpleo hefur engin þekkt áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Mulpleo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Mulpleo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur: Taktu eina töflu einu sinni á dag, á sama tíma á hverjum degi, en aðeins í sjö daga. Taktu töfluna með vökva og kyngdu henni í heilu lagi. Ekki má tryggja, brjóta eða mylja töfluna. Þú mátt taka hana með mat eða á milli máltíða.

Meðferðin hefst að minnsta kosti 8 dögum fyrir skurðaðgerð eða aðra aðgerð. Ekki breyta skammtinum eða tímasetningu skammta af Mulpleo nema læknirinn eða lyfjafræðingurinn segi þér að gera það.

Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm, láttu þá lækninn vita af því áður en þú tekur Mulpleo.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Mulpleo en mælt var fyrir um skaltu hafa samband við lækninn eða fara á sjúkrahús. Hafðu umbúðirnar eða þennan fylgiseðil meðferðis ef mögulegt er. Ef til vill verður haft eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana sem tengjast óhóflegum fjölda blóðflagna svo sem blóðtöppum (sjá kafla 2, „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ og kafla 4, „*Hugsanlegar aukaverkanir*“).

Ef gleymist að taka töflu

Ef þú gleymir að taka töflu af Mulpleo áttu að taka hana um leið og þú manst eftir því á sama degi. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Mulpleo

Ekki hætt að taka Mulpleo án þess að tala við lækinn og ekki taka Mulpleo lengur en í 7 daga.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukin hætt á blóðtöppum

Ákveðnir einstaklingar geta verið í aukinni hættu á blóðtöppum, þar með talið einstaklingar með lifrarsjúkdóm. Lyf svo sem Mulpleo geta aukið þessa hættu.

Einkenni blóðtappa: fylgstu með hvort þú fáir eftirfarandi einkenni:

- **þrota, verk, hita, roða**, eða eymsli í **fótlegg**
- **skyndilega mæði**, sérstaklega ásamt sárum brjóstverk eða hröðum andardrætti
- **verk í kvið** (magaverk), þaninn kvið, blóð í hægðum.

► **Leitaðu til læknis án tafar** ef þú tekur eftir einhverju af ofangreindu.

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Ógleði
- Blóðtappi í lifur (blóðsegamyndun í portæð)
- Útbrot.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mulpleo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mulpleo inniheldur

- Virka efnið er lusutrombopag. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af lusutrombopagi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - **Töflukjarni:** mannítól, örkristallaður sellulósi, magnesíumoxíð, natríumlárýlsúlfat, hýdroxýprópýlsellulósi, kalsíumkarmellósi og magnesíumsterat.
 - **Filmuhúð:** hýprómellósi, títantvíoxíð, þríetýlsítrat, talkúm og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Mulpleo og pakkningastærðir

Mulpleo 3 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, 7,0 mm kringlóttar filmuhúðaðar töflur, ígreypar með Shionogi vörumerkinu fyrir ofan auðkenniskóðann „551“ á annarri hliðinni og ígreypar með styrkleikanum „3“ á hinni hliðinni.

Mulpleo eru afgreiddar í álpynnum í öskju sem inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Holland

Framleiðandi

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK

Shionogi B.V. Tel/Tel./Тел./Тlf/Tél/Puh/Sími/Tηλ:
+31204917439
contact@shionogi.eu

DE

Shionogi GmbH
Tel: +49 (0) 30 2062980 66
kontakt@shionogi.eu

ES

Shionogi SLU
Tel: +34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

IT

Shionogi Srl
Tel: +39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

FR

Shionogi SAS
Tel: +33 (0)1 86 65 58 06
contactfrance@shionogi.eu

UK (NI)

Shionogi B.V.
Tel: +44 (0) 28 9124 8945
contact@shionogi.eu

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>