

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mupleo 3 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg lusutrombopaga (*lusutrombopag*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši sarkanas, 7,0 mm apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu Shionogi prečzīmi virs identifikatora koda „551” vienā pusē un iespiestu stiprumu „3” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mupleo ir paredzēts smagas trombocitopēnijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku aknu slimību, kuriem veic invazīvas procedūras (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā deva ir 3 mg lusutrombopaga vienreiz dienā 7 dienas.

Procedūra jāveic ne agrāk par 9. dienu pēc ārstēšanas ar lusutrombopagu sākuma. Pirms procedūras jānosaka trombocītu skaits.

#### *Izlaista deva*

Ja kāda deva ir izlaista, tā jālieto iespējami drīz. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaistu devu.

#### *Ārstēšanas ilgums*

Mupleo nedrīkst lietot ilgāk par 7 dienām.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Tā kā ir pieejama ierobežota informācija, nav pierādīts Mupleo drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt

4.4. un 5.1. apakšpunktu). Šādiem pacientiem devas pielāgošana nav paredzēta. Ārstēšanu ar lusutrombopagu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem drīkst sākt tikai tad, ja paredzamais ieguvums pārsniedz paredzamos riskus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

#### Pediātriskā populācija

Lusutrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (vecums < 18 gadi), nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Mulpleo paredzēts iekšķīgai lietošanai. Apvalkotā tablete jālieto vienreiz dienā kopā ar šķidrumu, tā jānorij vesela, un to nedrīkst sakošļāt, sadalīt vai sasmalcināt. To var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas

Pacientiem ar hronisku aknu slimību ir vārtu vēnas trombozes un apzarņa vēnas trombozes risks. Invazīvas procedūras dēļ risks var būt paaugstināts. Zināms, ka trombemboliskas un trombotiskas komplikācijas rodas, lietojot trombopoētīna (TPO) receptoru agonistus, un tā pamatā ir ar trombocītu skaita palielināšanos saistītais darbības mehānisms. Pēc invazīvas procedūras un pēc ārstēšanas neatkarīgi no trombocītu skaita jāievēro piesardzība attiecībā uz trombemboliskiem notikumiem. Pacientiem, kam ir tromboze vai trombembolija, kam anamnēzē ir tromboze vai trombembolija, kam vārtu vēnas galvenajā stumbrā nav hepatopētas asins plūsmas, vai pacientiem, kam ir iedzimta koagulopātija, trombozes vai trombembolijas risks var paaugstināties. Ārstējot ar lusutrombopagu, šie pacienti klīniski jānovēro.

#### Smagi aknu darbības traucējumi

Informācija par lusutrombopaga lietošanu pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šādiem pacientiem lusutrombopagu drīkst lietot tikai tad, ja paredzamie ieguvumi pārsniedz paredzamos riskus (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Šo pacientu nestabilā stāvokļa dēļ viņiem saskaņā ar klīnisko praksi jānodrošina balstterapija un rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aknu encefalopātijas, ascīta un trombozes vai asiņošanas tendences vai šo stāvokļu progresēšanas agrīnas pazīmes, kontrolējot aknu funkcionālo izmeklējumu un recēšanas novērtēšanas pārbaūžu rādītājus un ar attēldiagnostiku izmeklējot vārtu vēnas asinsvadu sistēmu, ja nepieciešams. Turklāt, lai gan šiem pacientiem deva nav jāpielāgo, viņiem jānosaka trombocītu skaits vismaz vienu reizi aptuveni pēc 5 dienām pēc pirmās devas lietošanas un turpmāk pēc nepieciešamības. Ja trombocītu skaits sasniedz  $\geq 50,000/\mu\text{l}$ , pieaugumam esot  $20\,000/\mu\text{l}$  kopš sākuma stāvokļa, jāveic atbilstoši pasākumi, piemēram, jāpārtrauc lusutrombopaga lietošana.

#### Lietošana pacientiem ar hronisku aknu slimību, kuriem veic invazīvas procedūras

Lusutrombopags jālieto, ja uzskatāms, ka atbilstoši klīniski laboratorisko analīžu rezultātiem, piemēram, trombocītu skaitam un koagulācijas-fibrinolīzes sistēmas laboratorisko analīžu rezultātu vērtībām, klīniskajiem simptomiem un invazīvās procedūras veidam, asiņošanas risks ir augsts. Lusutrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot pirms laparotomijas, torakotomijas, sirds vaļējas operācijas, kraniotomijas vai orgānu ekscīzijas, nav pierādīta.

#### Atkārtota ārstēšana

Informācija par lusutrombopaga lietošanu pacientiem, kas agrāk saņēmuši lusutrombopagu, ir ierobežota.

#### Lietošana pacientiem ar splenektomiju anamnēzē

Lusutrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar splenektomiju anamnēzē, nav pierādīta. Pacientiem ar splenektomiju anamnēzē, kurus ārstē ar lusutrombopagu, rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits.

#### Lietošana vienlaikus ar interferonu saturošiem līdzekļiem

Zināms, ka interferonu saturoši līdzekļi samazina trombocītu skaitu, tāpēc tas jāņem vērā, ja lusutrombopagu lieto vienlaikus ar interferonu saturošiem līdzekļiem.

#### Pacienti ar ķermeņa masu < 45 kg

Informācija par lusutrombopaga lietošanu pacientiem ar ķermeņa masu < 45 kg ir ierobežota. Trombocītu skaits jānosaka vismaz vienu reizi aptuveni pēc 5 dienām pēc pirmās devas lietošanas un turpmāk pēc nepieciešamības. Ja trombocītu skaits sasniedz  $\geq 50,000/\mu\text{l}$ , pieaugumam esot  $20\,000/\mu\text{l}$  kopš sākuma stāvokļa, jāveic atbilstoši pasākumi, piemēram, jāpārtrauc lusutrombopaga lietošana.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### P-gp un BCRP inhibitori

Lusutrombopags ir P-gp un BCRP substrāts, bet nav OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 substrāts. Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā ciklosporīna, P-gp un BCRP divkārša inhibitora, vienlaikus lietošana palielināja lusutrombopaga  $C_{\text{max}}$  un  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  vērtību par apmēram 20% salīdzinājumā ar lusutrombopaga viena paša lietošanu. Tāpēc nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību ar P-gp vai BCRP inhibitoriem, taču, lietojot ieteicamo klīnisko devu 3 mg pieaugušajiem, deva nav jāpielāgo.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Mulpleo jālieto kopā ar kontracepcijas līdzekļiem (skatīt sadaļu „Grūtniecība” un 5.3. apakšpunktu).

#### Grūtniecība

Dati par lusutrombopaga lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lusutrombopagu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lusutrombopags vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka lusutrombopags izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Mulpleo nedrīkst lietot sievietes, kas baro bērnu ar krūti, jo tas izdalās pienā dzīvniekiem.

#### Fertilitāte

Lusutrombopags neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti, saņemot devas, kas līdz 176 un 252 reizēm pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC attiecīgi sievietēm un vīriešiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Lusutrombopagam nav zināmas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija galvassāpes (4,7%, 8/171 pacientiem lusutrombopaga grupā; 3,5%, 6/170 pacientiem placebo grupā), slikta dūša (2,3%, 4/171 pacientiem lusutrombopaga grupā; 4,1%, 7/170 pacientiem placebo grupā), vārtu vēnas tromboze (1,2%, 2/171 pacientiem

lusutrombopaga grupā; 1,2%, 2/170 pacientiem placebo grupā) un izsitumi (1,2%, 2/171 pacientiem lusutrombopaga grupā; 0%, 0/170 pacientiem placebo grupā).

#### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (M0626, M0631 un M0634; N = 171), lietojot 3 mg lusutrombopaga vienreiz dienā līdz 7 dienām, trombocitopēniskiem pacientiem ar hronisku aknu slimību, kuriem veic invazīvu procedūru, norādītas 1. tabulā pēc *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas.

#### 1 Nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klase                          | Nevēlamā blakusparādība – bieži |
|---|---------------------------------|
| Nervu sistēmas traucējumi                     | Galvassāpes                     |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                 | Slikta dūša                     |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | Vārtu vēnas tromboze            |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                 | Izsitumi                        |

<sup>a</sup> Biežuma iedalījums: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas*

3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos, lietojot 3 mg lusutrombopaga vienreiz dienā līdz 7 dienām, ziņots par vārtu vēnas trombozi (1,2%, 2/171 pacients); sastopamība bija salīdzināma ar placebo grupā novēroto (1,2%, 2/170 pacienti); par sirds kambara trombozi ziņots vienā gadījumā (0,6%, 1/171) tikai lusutrombopaga grupā. 2.b fāzes pētījumā par vārtu vēnas trombozi vienam pacientam ziņots kā par ārštēšanas izraisītu nevēlamu notikumu (ĀINN) lusutrombopaga 2 mg un 4 mg grupā. Par apzarņa vēnas trombozi vienam pacientam ziņots kā par ĀINN lusutrombopaga 4 mg grupā; par apzarņa vēnas trombozi diviem pacientiem ziņots kā par ĀINN placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu trombocītu skaita palielināšanos, tas pēc tam var izraisīt medicīnisku stāvokli, kas varētu izraisīt trombozi un trombemboliju. Lusutrombopaga pārdozēšanai nav īpaša antidota. Bieži jānosaka trombocītu skaits un rūpīgi jāvēro pacientu stāvoklis. Lusutrombopaga saistīšanās ar proteīniem rādītājs serumā ir augsts, tāpēc nav domājams, ka hemodialīze ir iedarbīga.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, citi hemostatiskie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: B02BX07

#### Darbības mehānisms

Lusutrombopags ir iekšķīgi lietojams aktīvs TPO receptoru agonists. Lusutrombopags iedarbojas uz asinsrades cilmes šūnām un uz cilvēka TPO receptoru, kuri sintezējas megakariocītos, transmembrānas domēnu, stimulējot to, ka megakariocīts vairojas un diferencējas līdzīgā signālu

transdukcijas ceļā producēšanas palielināšanai, kādu izmanto endogēnais TPO, tādējādi izraisot trombocitopoēzi.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Divi 3. fāzes randomizēti, dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti pētījumi tika veikti Japānā (M0631 (L-PLUS 1)) un vairākās valstīs (M0634 (L-PLUS 2)), lai novērtētu lusutrombopagu salīdzinājumā ar placebo trombocitopēniskiem (trombocītu skaits < 50 000/μl) pacientiem ar hronisku aknu slimību (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), kuriem veic iepriekš plānotas invazīvas procedūras (izņemot laparotomiju, torakotomiju, kraniotomiju, sirds vaļēju operāciju, orgānu rezekciju vai daļēju orgānu rezekciju). Pacientus attiecībā 1:1 nejaušināti iedalīja 3 mg lusutrombopaga vai placebo grupā. Randomizāciju sadalīja pēc trombocītu skaita atlases brīdī/pētījuma sākumā un primārās invazīvās procedūras. Pētījuma zāles lietoja iekšķīgi līdz 7 dienām. No 5. dienas līdz 7. dienai trombocītu skaitu noteica pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pētījuma zāļu lietošanu pārtrauca, ja trombocītu skaits bija  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  un pieaugums bija  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  kopš pētījuma sākuma.

Invazīvo procedūru veica no 9. līdz 14. dienai.

Pētījumā M0631 lusutrombopagu vai placebo vienreiz dienā lietoja 96 pacienti: 48 pacienti lusutrombopaga grupā un 48 pacienti placebo grupā. Astoņiem ar lusutrombopagu ārstētajiem pacientiem un 2 placebo saņēmušajiem pacientiem ārstēšanas kurss bija īsāks par 7 dienām, jo viņi atbilda kritērijam par atbildes reakciju pirms 7. dienas. No 48 pacientiem lusutrombopaga grupā 40 pacienti lusutrombopagu lietoja 7 dienas, 4 pacienti – 6 dienas, 1 pacients – 5 dienas, bet 3 pacienti – 4 dienas. No 48 pacientiem placebo grupā 46 pacienti to lietoja 7 dienas, bet 2 pacienti – 4 dienas.

Pētījumā M0634 nejaušināti grupās iedalīja 215 pacientus: 108 pacienti lusutrombopaga 3 mg grupā un 107 pacienti placebo grupā. No pētījuma pirms pētījuma zāļu lietošanas izstājās viens pacients no lusutrombopaga grupas. Lusutrombopaga grupā 73/107 pacienti (68,2%) pētījuma zāles lietoja 7 dienas. No pārējiem pacientiem lusutrombopaga grupā 15, 8 un 11 pacienti pētījuma zāles lietoja attiecīgi 4, 5 un 6 dienas. Placebo grupā 94/107 pacienti (87,9%) pētījuma zāles lietoja 7 dienas. No pārējiem pacientiem placebo grupā 5, 4 un 4 pacienti pētījuma zāles lietoja attiecīgi 4, 5 un 6 dienas.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā M0631 bija pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārlišana (t. i., sasniedza trombocītu skaitu  $> 50\ 000/\mu\text{l}$ ) pirms primārās invazīvās procedūras. Primārais mērķa kritērijs pētījumā M0634 bija pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu transfūzija (t. i., sasniedza trombocītu skaitu  $> 50\ 000/\mu\text{l}$ ) pirms primārās invazīvās procedūras un glābējterapija asiņošanas dēļ no randomizācijas līdz 7 dienām pēc primārās invazīvās procedūras.

Lai būtu iespējams vispārējs salīdzinājums pētījumā M0631 un M0634 iegūtajiem rezultātiem, kas atainoti 2.–5. tabulā, pētījumā M0631 iegūtos datus atkārtoti analizēja atbilstoši pētījuma M0634 primārajam mērķa kritērijam. Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārlišana pirms primārās invazīvās procedūras un glābējterapija asiņošanas dēļ no randomizācijas līdz 7 dienām pēc primārās invazīvās procedūras, bija statistiski nozīmīgi lielāka lusutrombopaga grupā, salīdzinot ar placebo grupu, atsevišķajā pētījumā un apkopotu datu analīzē (2).

## 2 Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārlišana un glābējterapija

|  | Pētījums M0631       |                   | Pētījums M0634       |                    | Vispārēji            |                    |
|--|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|  | LUSU 3 mg<br>N = 49  | Placebo<br>N = 48 | LUSU 3 mg<br>N = 108 | Placebo<br>N = 107 | LUSU 3 mg<br>N = 157 | Placebo<br>N = 155 |
| Pacientu daļa [a]<br>(pacientu skaits)                 | 75,5%<br>(37)        | 12,5%<br>(6)      | 64,8%<br>(70)        | 29,0%<br>(31)      | 68,2%<br>(107)       | 23,9%<br>(37)      |
| Salīdzinājumā ar placebo [b]: daļas atšķirība (95% TI) | 61,8<br>(46,4; 77,2) |                   | 36,6<br>(24,6; 48,5) |                    | 44,4<br>(34,9; 54,0) |                    |

|           | Pētījums M0631      |                   | Pētījums M0634       |                    | Vispārēji            |                    |
|-----------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|           | LUSU 3 mg<br>N = 49 | Placebo<br>N = 48 | LUSU 3 mg<br>N = 108 | Placebo<br>N = 107 | LUSU 3 mg<br>N = 157 | Placebo<br>N = 155 |
| P vērtība | < 0,0001            |                   | < 0,0001             |                    | < 0,0001             |                    |

LUSU = lusutrombopags.

[a] Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārliešana pirms primārās invazīvās procedūras un glābējterapija (arī trombocītu pārliešana) asiņošanas dēļ no randomizācijas līdz 7 dienām pēc primārās invazīvās procedūras. Par tādiem, kam pārlēja trombocītus, uzskatīja gan pacientus, kuriem pārlēja trombocītus, gan arī pacientus, kuriem jebkādu iemeslu dēļ invazīvu procedūru neveica.

[b] Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) tests ar trombocītu skaitu pētījuma sākumā kā grupu. Apkopoto datu analīzē kā grupu pievienoja pētījumu. P vērtību un ticamības intervālu aprēķināja pēc Valda (*Wald*) metodes.

Tālāk aprakstīti galvenie sekundārie mērķa kritēriji pētījumos M0631 un M0634.

*Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārliešana pētījuma laikā (no 1. dienas līdz 35. dienai)*

Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārliešana pētījuma laikā, bija nozīmīgi lielāka lusutrombopaga grupās atsevišķajos pētījumos un apkopotajā (pētījumi M0631 un M0634) lusutrombopaga grupā salīdzinājumā ar placebo (3. tabula).

### 3 Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārliešana pētījuma laikā (no 1. dienas līdz 35. dienai)

|  | Pētījums M0631       |                   | Pētījums M0634       |                    | Vispārēji            |                    |
|--|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|  | LUSU 3 mg<br>N = 49  | Placebo<br>N = 48 | LUSU 3 mg<br>N = 108 | Placebo<br>N = 107 | LUSU 3 mg<br>N = 157 | Placebo<br>N = 155 |
| Pacientu daļa [a]<br>(pacientu skaits)                 | 77,6%<br>(38)        | 12,5%<br>(6)      | 63,0%<br>(68)        | 29,0%<br>(31)      | 67,5%<br>(106)       | 23,9%<br>(37)      |
| Salīdzinājumā ar placebo [b]: daļas atšķirība (95% TI) | 63,8<br>(48,7; 78,9) |                   | 34,7<br>(22,6; 46,8) |                    | 43,8<br>(34,2; 53,4) |                    |
| P vērtība  | < 0,0001             |                   | < 0,0001             |                    | < 0,0001             |                    |

[a] Pacientu daļa, kam nebija vajadzīga trombocītu pārliešana pētījuma laikā (t. i., no 1. dienas līdz 35. dienai). Par tādiem, kam pārlēja trombocītus, uzskatīja gan pacientus, kuriem pārlēja trombocītus, gan arī pacientus, kuriem jebkādu iemeslu dēļ invazīvu procedūru neveica.

[b] Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) tests ar trombocītu skaitu pētījuma sākumā kā grupu. Apkopoto datu analīzē kā grupu pievienoja pētījumu. P vērtību un ticamības intervālu aprēķināja pēc Valda (*Wald*) metodes.

*Pacientu daļa, kam bija atbildes reakcija*

Pacientu daļa, kuri atbilda kritērijam par atbildes reakciju (definēts kā trombocītu skaita palielināšanās līdz  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  ar pieaugumu  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  kopš pētījuma sākuma) pētījuma laikā, bija nozīmīgi lielāka lusutrombopaga grupās atsevišķajos pētījumos un apkopotajā (pētījumi M0631 un M0634) lusutrombopaga grupā salīdzinājumā ar placebo (4. tabula).

#### 4 Pacientu daļa, kam bija atbildes reakcija

|  | Pētījums M0631       |                   | Pētījums M0634       |                    | Vispārēji            |                    |
|--|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|  | LUSU 3 mg<br>N = 49  | Placebo<br>N = 48 | LUSU 3 mg<br>N = 108 | Placebo<br>N = 107 | LUSU 3 mg<br>N = 157 | Placebo<br>N = 155 |
| Pacientu daļa [a]<br>(pacientu skaits)                       | 75,5%<br>(37)        | 6,3%<br>(3)       | 64,8%<br>(70)        | 13,1%<br>(14)      | 68,2%<br>(107)       | 11,0%<br>(17)      |
| Salīdzinājumā ar<br>placebo [b]: daļas<br>atšķirība (95% TI) | 68,4<br>(54,4; 82,3) |                   | 51,7<br>(41,1; 62,4) |                    | 56,9<br>(48,4; 65,4) |                    |
| P vērtība  | < 0,0001             |                   | < 0,0001             |                    | < 0,0001             |                    |

[a] Pacients, kam bija atbildes reakcija, definēts kā pacients, kas sasniedza trombocītu skaitu  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  ar pieaugumu  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  kopš pētījuma sākuma. Ja kritērijam par atbildes reakciju pacients atbilda tikai pēc trombocītu pārliešanas, tad pacientu uzskatīja par tādu, kam nav atbildes reakcijas.

[b] Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) tests ar trombocītu skaitu pētījuma sākumā kā grupu. Apkopoto datu analīzē kā grupu pievienoja pētījumu. P vērtību un ticamības intervālu aprēķināja pēc Valda (*Wald*) metodes.

*Ilgums līdz trombocītu skaita pieaugumam līdz  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$*

Ilgums līdz trombocītu skaita pieaugumam līdz  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  pētījumos M0631 un M0634 un apkopotajā (pētījumi M0631 un M0634) lusutrombopaga grupā bija nozīmīgi lielāks salīdzinājumā ar placebo (5. tabula).

#### 5 Ilgums līdz trombocītu skaita pieaugumam līdz $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

|                    | Pētījums M0631      |                   | Pētījums M0634       |                    | Vispārēji            |                    |
|--------------------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|                    | LUSU 3 mg<br>N = 49 | Placebo<br>N = 48 | LUSU 3 mg<br>N = 108 | Placebo<br>N = 107 | LUSU 3 mg<br>N = 157 | Placebo<br>N = 155 |
| Kopā               |                     |                   |                      |                    |                      |                    |
| - n                | 48                  | 48                | 107                  | 107                | 155                  | 155                |
| - Mediāna (dienas) | 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 vērtība [a]    | 0,0197              |                   | 0,0002               |                    | < 0,0001             |                    |

LUSU = lusutrombopags; Q1 = 25. procentīle; Q3 = 75. procentīle.

[a] P vērtību parēķināja pēc van Elterena (*van Elteren*) testa ar trombocītu pārliešanas statusu kā grupu. Apkopoto datu analīzē kā grupu pievienoja pētījumu.

*Trombocītu skaits laika gaitā*

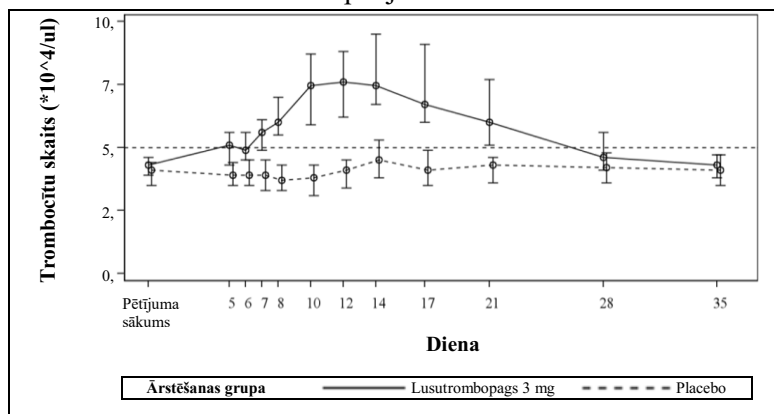
Vidējais (diapazons) maksimālais trombocītu skaits pacientiem bez trombocītu pārliešanas lusutrombopaga grupā pētījumā M0631 un pētījumā M0634 bija attiecīgi 90 200 (59 000–145 000)/ $\mu\text{l}$  un 86 900 (25 000–219 000)/ $\mu\text{l}$ ; laika mediāna (diapazons) līdz maksimālā trombocītu skaita sasniegšanai bija attiecīgi 14,0 (6–28) dienas un 12,0 (5–35) dienas, pēc tam paredzama trombocītu skaita samazināšanās.

Trombocītu skaits laika gaitā ar lusutrombopagu ārstētajiem pacientiem bez trombocītu pārliešanas un placebo saņēmušajiem pacientiem ar trombocītu pārliešanu pētījumos M0631 un M0634 atainots 1. attēlā.

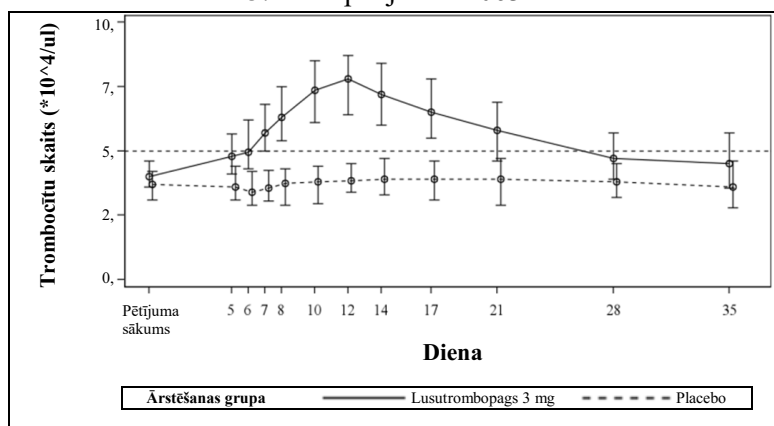


1 **Trombocītu skaits laika gaitā 3. fāzes pētījumos trombotopēniskiem pacientiem ar hronisku aknu slimību (ar lusutrombopagu ārstētajiem pacientiem bez trombocītu pārliešanas un placebo saņēmušajiem pacientiem ar trombocītu pārliešanu)**

3. fāzes pētījums M0631



3. fāzes pētījums M0634



*Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem*

Pētījumā M0634 kļūdas dēļ tika iesaistīti 3 pacienti ar C klases aknu slimību pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (visi lusutrombopaga grupā). Visiem 3 pacientiem ārstēšanas kurss ar lusutrombopagu bija 7 dienas. Šie ierobežotie dati neliecināja par trombocītu skaita palielināšanās patoloģisku modeli šajā apakšgrupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Mulpleo visās pediatrikās populācijas apakšgrupās aknu slimības ietekmētas sekundāras trombocitopēnijas indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Lusutrombopags uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot 6–8 stundas pēc iekšķīgas lietošanas.  $C_{max}$  un AUC uzkrāšanās koeficients ir apmēram 2, lietojot vairākas devas vienreiz dienā, bet lusutrombopaga līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 5. dienas. Lusutrombopaga farmakokinētika bija līdzīga veseliem pacientiem un hroniskas aknu slimības pacientu grupā. Farmakokinētikas rādītāji pacientiem ar hronisku aknu slimību atainoti 6. tabulā.

**6. tabula. Lusutrombopaga farmakokinētikas rādītāji pēc 3 mg devas lietošanas vienreiz dienā trombocitopēniskiem pacientiem ar hronisku aknu slimību (pētījums M0634)**

| $C_{\max}$ (ng/ml) | $T_{\max}$ (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.

Ģeometriskais vidējais (%VK), izņemot  $T_{\max}$ , kas ir mediāna (diapazons).

Mijiedarbība ar uzturu

Lusutrombopaga farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē ne uzturs (arī tāds, kam ir augsts tauku saturs un daudz kaloriju), ne lietošana kopā ar kalciju.

Izkliede

Saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumu koeficients ir  $\geq 99,9\%$ . Vidējais (% variācijas koeficients) šķietamais izkliedes tilpums lusutrombopaga terminālās fāzes laikā veseliem pieaugušiem pacientiem (n = 16) bija 39,5 l (23,5%).

Rezultāti par žurkām liecināja, ka lusutrombopags un tā metabolīti tiek pārnesti uz augli caur placentu.

Biotransformācija

Lusutrombopags ir P-gp un BCRP substrāts, bet nav OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts. Masas bilances pētījumā cilvēkam izmantojot [ $^{14}\text{C}$ ]-lusutrombopagu, lusutrombopags neizmainītā veidā (97% radioaktīvo savienojumu plazmā) bija galvenais cirkulējošais komponents, bet metabolītus, piemēram, desheksilu,  $\beta$  oksidētu karboksilskābi,  $\beta$  oksidētas karboksilskābes taurīna konjugātu un acilglukuronīdu, konstatēja mazāk par 2,6% radioaktīvo savienojumu plazmā. Fēcēs radioaktīvo savienojumu komponenti bija lusutrombopags neizmainītā veidā (16% ievadīto radioaktīvo savienojumu) un ar  $\beta$  oksidāciju saistīti metabolīti (35% ievadīto radioaktīvo savienojumu), kas liecina, ka lusutrombopags vispirms metabolizējas  $\omega$  oksidācijas ceļā un pēc tam O-heksila sānu ķēdes  $\beta$  oksidācijas ceļā. *In vitro* pētījumos atklāja, ka CYP4 enzīmi, tostarp CYP4A11 un daļēji CYP3A4 enzīms, veicina  $\omega$  oksidāciju, veidojot 6-hidroksilētu lusutrombopagu. Klīniskajā lietošanā nav ziņots par zāļu mijiedarbību, inhibējot vai nomācot kādu CYP4A enzīmu. Tāpēc maz ticams, ka CYP4A enzīmu, tostarp CYP4A11, induktori un inhibitori ietekmē lusutrombopaga farmakokinētiku.

Lusutrombopagam ir mazs potenciāls inhibēt CYP enzīmus (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4/5) un inducēt CYP enzīmus (CYP1A2, 2C9 un 3A4) un UGT enzīmus (UGT1A2, 1A6 un 2B7). Lusutrombopagam ir arī mazs potenciāls inhibēt P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K un BSEP. Nav uzskatāms, ka lusutrombopags ietekmē farmakokinētiku vienlaikus lietotām zālēm, kas ir šo enzīmu vai transportieru substrāti.

Eliminācija

Cilvēkam lusutrombopags tika izvadīts galvenokārt ar fēcēm (apmēram 83% fēcēs un 1% urīnā). Pēc vairākām iekšķīgi lietotām 3 mg lusutrombopaga devām  $t_{1/2}$  ģeometriskais vidējais (% variācijas koeficients) bija 38,3 stundas (18,7%).

Linearitāte/nelinearitāte

Pacientiem ar hronisku aknu slimību lusutrombopaga  $C_{\max}$  un AUC palielinās proporcionāli devai, vienreiz dienā iekšķīgi lietojot dažādas devas 0,25–4 mg devu diapazonā.

Farmakokinētika apakšgrupās

Vecums, dzimums un rase

Grupas farmakokinētikas analīzē, izmantojot klīniskajos pētījumos ar lusutrombopagu iegūtos datus par lusutrombopaga koncentrāciju plazmā, nekonstatēja klīniski nozīmīgu vecuma, dzimuma vai rases ietekmi uz lusutrombopaga farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas dati par bērniem nav iegūti.

### *Nieru darbības traucējumi*

Lusutrombopags reti tiek izvadīts ar urīnu (apmēram 1%). Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot klīniskajos pētījumos ar lusutrombopagu iegūtos datus par lusutrombopaga koncentrāciju plazmā, nekonstatēja klīniski nozīmīgu nieru darbības ietekmi uz lusutrombopaga farmakokinētiku.

### *Aknu darbības traucējumi*

Paredzams, ka viegli un vidēji smagi aknu darbības traucējumi (viegli – A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; vidēji smagi – B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) maz ietekmē lusutrombopaga farmakokinētiku. Vienas 0,75 mg lusutrombopaga devas farmakokinētikas atšķirības bija samērā nelielas pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar atbilstīgu veselu cilvēku kontroles grupu. AUC vērtība, salīdzinot ar atbilstīgu veselu cilvēku kontroles grupu, bija 1,05 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 1,20 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Novērotās  $C_{max}$  un  $AUC_{0-\tau}$  diapazoni daļēji sakrita pacientiem ar A, B un C klasi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.  $C_{max}$  un  $AUC_{0-\tau}$  visiem pacientiem ar C klasi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas nepārsniedza maksimālās vērtības, ko novēroja pacientiem ar A klasi un B klasi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Ierobežotās pieejamās informācijas dēļ lusutrombopagu nedrīkst lietot pacientiem ar C klasi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, izņemot gadījumu, ja paredzamais ieguvums pārsniedz paredzamos riskus.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Cilvēka unikālā TPO receptora specifiskuma dēļ lusutrombopags nestimulē trombocītu veidošanos toksiskuma noteikšanā izmantotajām sugām. Tādējādi šo dzīvnieku toksikoloģijas programmā iegūtie dati neatbilst iespējamu nevēlamu iedarbību saistībā ar pārspīlētu farmakoloģisku iedarbību cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Žurkām lusutrombopags un tā metabolīti izdalās pienā, koncentrācija pienā samazinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā.

### Atkārtota toksicitāte

Galvenās ar lusutrombopaga lietošanu saistītās toksicitātes atrades ietvēra PT un APTT paildzināšanos (žurkām), AlAT un AsAT līmeņa plazmā paaugstināšanos (žurkām un suņiem), toksisku ietekmi uz virsnierēm (žurkām un suņiem), ādas un priekškuņģa bojājumus (žurkām) un toksisku ietekmi uz nierēm (žurkām).

Ilgstoša (8 nedēļas) ārstēšana ar lielām (10 mg/kg dienā) lusutrombopaga devām ir potenciāls risks fibrozes attīstībai kaulu smadzenēs cilvēka TPO receptora dēļ, kā pamatā ir rezultāti, kas iegūti pētījumā ar TPOR-Ki/Shi pelēm ar himerisku cilvēka transmembrānas domēna TPO receptoru, ar ko aizstāts peles TPO receptors.

### Kancerogēnēze

Lusutrombopags nebija kancerogēns nedz pelēm, saņemot devas līdz 20 mg/kg dienā tēviņiem un mātītēm (deva, kas vismaz 45 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC), nedz žurkām, saņemot devas līdz 20 mg/kg dienā tēviņiem un 2 mg/kg dienā mātītēm (deva, kas attiecīgi 49 un 30 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC).

### Mutaģenēze

Lusutrombopags nebija genotoksisks, pārbaudot baktēriju reversās mutācijas testā, Ķīnas kāmjū plaušu šūnu kultūras hromosomu aberāciju testā vai peļu kaulu smadzeņu šūnu mikrokodolu testā *in vivo*.

### Fertilitāte

Lusutrombopags neietekmēja tēviņu un mātišu fertilitāti un embrija agrīno attīstību žurkām, saņemot devas līdz 100 mg/kg dienā (attiecīgi 176 un 252 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC).

### Embrija-augļa attīstība

Lusutrombopags neuzrādīja teratogenitāti žurkām un trušiem, saņemot attiecīgi 80 mg/kg dienā un 1000 mg/kg dienā. Trušiem saņemot devas līdz 1000 mg/kg dienā (161 reizi pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC) ietekmi uz augļa dzīvotspēju vai embrija-augļa attīstību nenovēroja. Žurkām lusutrombopaga nelabvēlīga ietekme uz augļa intrauterīno augšanu un skeleta morfoloģiju bija šāda: augļa intrauterīnās augšanas nomākums (augļa maza ķermeņa masa un pārkaulojušos krūškaula segmentu skaita samazināšanās), saņemot 80 mg/kg dienā, bieži sastopamas virsskaita īsās kakla ribas, saņemot 40 mg/kg dienā vai vairāk, un bieži sastopama virsskaita īsā torakolumbālā riba, saņemot 4 mg/kg dienā vai vairāk. Augļa intrauterīnās augšanas nomākumu, kā arī kakla ribas novēroja, saņemot devas (40 mg/kg dienā vai vairāk), kas uzrāda mātes toksicitāti. Turpretim virsskaita īsās torakolumbālās ribas novēroja, saņemot devas, kam nebija mātes toksicitātes. Izmaiņas novēroja arī F1 mazuļiem 4. dienā pēc piedzimšanas, saņemot 12,5 mg/kg dienā vai vairāk prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā; taču F1 nobriedušiem dzīvniekiem nenovēroja virsskaita pilno un īso torakolumbālo ribu. Atbilstoši rezultātiem novērtēts, ka deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*no observed adverse effect level, NOAEL*), ir ap 4 mg/kg dienā embrija-augļa attīstības pētījumā žurkām (23 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC).

### Prenatālā un postnatālā attīstība

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām, saņemot devas līdz 40 mg/kg dienā, lusutrombopaga nelabvēlīga ietekme uz postnatālo attīstību, saņemot devas 40 mg/kg dienā, bija šāda: grūsnības perioda paildzināšanās mātītēm, maza dzīvotspēja pirms atradināšanās no zīšanas, kavēta postnatālā augšana, piemēram, kavēts negatīvais ģeotropisms vai kavēta plakstiņu atvēršanās, mazuļu maza ķermeņa masa, zems mātišu fertilitātes rādītājs, tendence uz dzeltenu ķermeņu vai implantāciju mazu skaitu, tendence uz paaugstinātu pirms implantācijas zuduma rādītāju un patoloģiska klīniska pazīme, piemēram, izvirzīts apaļš gredzens uz astes pēc atradināšanās no zīšanas. Ietekmi uz grūsnību, dzemdībām, laktāciju F0 mātītēm un postnatālo attīstību F1 mazuļiem nenovēroja, saņemot devas līdz 12,5 mg/kg dienā (89 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz AUC).

### Fototoksicitāte

Lusutrombopagam nenovēroja fototoksisku potenciālu ādas fototoksicitātes pētījumā ar pelēm bez apmatojuma, saņemot devas līdz 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot pieaugušajiem, pamatojoties uz  $C_{max}$  [0,157 µg/ml]).

### Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi pierādīja, ka lusutrombopagam ir potenciāls būt ļoti noturīgam, ļoti bioakumulatīvam un toksiskam videi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mannīts

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija oksīds

Nātrija laurilsulfāts

Hidroksiopropilceluloze

Karmelozes kalcija sāls

Magnija stearāts

Tabletes apvalks  
Hipromeloze  
Titāna dioksīds  
Trietilcitrāts  
Talks  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/alumīnija folijas/PVH plēves blisteris ar izspiežamu alumīnija pārseguma foliju, iepakots kartona kārbā. Katrā kārbā ir 7 apvalkotās tabletes.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Šīs zāles var apdraudēt vidi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1348

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

02/2019

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mupleo 3 mg apvalkotās tabletes  
*lusutrombopag*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg lusutrombopaga

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1348

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Mupleo

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mupleo 3 mg apvalkotās tabletes  
*lusutrombopag*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Shionogi

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Mupleo 3 mg apvalkotās tabletes

*lusutrombopag*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Mupleo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mupleo lietošanas
3. Kā lietot Mupleo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mupleo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Mupleo un kādam nolūkam to lieto**

Mupleo satur aktīvo vielu lusutrombopagu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par trombopoetīna receptoru agonistiem. Šīs zāles palīdz palielināt *trombocītu* skaitu asinīs. Trombocīti ir asins sastāvdaļas, kas palīdz asinīm sarecēt un tādējādi novērst asiņošanu.

Mupleo lieto, lai **mazinātu asiņošanas risku ķirurģiskās operācijās un citās procedūrās** (piemēram, zobu raušanas un endoskopijas laikā). To lieto pieaugušajiem, kam hroniskas aknu slimības dēļ ir mazs trombocītu skaits.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Mupleo lietošanas**

##### **Nelietojiet Mupleo šādos gadījumos:**

- **ja Jums ir alerģija** pret lusutrombopagu vai kādu citu (6. punkta sadaļā „*Ko Mupleo satur*” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Konsultējieties ar ārstu**, vai tas attiecas uz Jums, pirms lietojat Mupleo.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar ārstu:

- **ja ir risks, ka Jums veidojas asins recekļi** vēnās vai artērijās, vai ja Jums agrāk ir bijuši asins recekļi;
- **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
- **ja Jums ir izņemta liesa;**
- **ja Jūs ārstējat ar interferonu.**

► Pirms Mupleo lietošanas **konsultējieties ar ārstu**, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

**Asins recekļa pazīmes:** pievērsiet uzmanību jebkurai no tālāk norādītajām pazīmēm.

- **Tūska, sāpes, karstuma sajūta, apsārtums** vai jutīgums **kājā.**
- **Pēkšņs elpas trūkums**, īpaši ar asām sāpēm krūškurvī vai ātru elpošanu.

- **Sāpes vēderdobumā** (vēderā), vēdera uzpūšanās, asinis izkārnījumos.
  - ▶ **Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību**, ja novērojat kaut ko no iepriekš minētā.

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šo zāļu lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

### **Citas zāles un Mulpleo**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Nelietojiet Mulpleo**, ja Jūs esat grūtniece, izņemot gadījumu, ja to īpaši iesaka ārsts. Mulpleo iedarbība grūtniecības laikā nav zināma.

- **Pastāstiet ārstam**, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.
- Mulpleo lietošanas laikā **izmantojiet drošas kontracepcijas metodes**.
- **Ja grūtniecība Jums iestājas** ārstēšanās ar Mulpleo laikā, **nekavējoties** pastāstiet to ārstam.

**Nebarojiet bērnu ar krūti, ārstējoties ar Mulpleo**, jo nav zināms, vai zāles izdalās pienā.

→ **Ja Jūs jau barojat bērnu ar krūti**, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Mulpleo nav zināmas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

### **Mulpleo satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Mulpleo**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

**Ieteicamā deva:** lietojiet vienu tableti vienreiz dienā katru dienu vienā un tajā pašā laikā tikai septiņas dienas. Tableti lietojiet kopā ar šķidrumu un norijiet veselu. Tableti nedrīkst sakošļāt, salauzt vai sasmalcināt. Jūs to varat lietot kopā ar uzturu vai starp ēdienreizēm.

Ārstēšanos Jūs sāksiet vismaz 8 dienas pirms ķirurģiskās operācijas vai procedūras. Nemainiet Mulpleo devu vai lietošanas grafiku, ja ārsts vai farmaceits nav licis to darīt.

**Ja Jums ir smaga aknu slimība**, pirms Mulpleo lietošanas pastāstiet par to ārstam.

### **Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Mulpleo vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Ja iespējams, parādiet ārstam iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju. Jūs var uzraudzīt, vai nerodas ar pārmērīgu trombocītu skaitu saistītas blakusparādības, piemēram, asins recekļi (skatīt sadaļu „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*” 2. punktā un 4. punktu „*Iespējamās blakusparādības*”).

### **Ja esat aizmirsis lietot tableti**

Ja esat izlaidis Mulpleo tabletes lietošanu, lietojiet to tajā pašā dienā, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot Mulpleo**

Nepārtrauciet lietot Mulpleo, nekonsultējoties ar ārstu, un nelietojiet Mulpleo ilgāk par 7 dienām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Paaugstināts risks veidoties asins recekļiem**

Dažiem cilvēkiem, piemēram, cilvēkiem ar aknu slimību, var būt paaugstināts risks veidoties asins recekļiem, un tādas zāles kā Mulpleo šo problēmu var pastiprināt.

**Asins recekļa pazīmes:** pievērsiet uzmanību jebkurai no tālāk norādītajām pazīmēm.

- **Tūska, sāpes, karstuma sajūta, apsārtums** vai jutīgums **kājā**.
  - **Pēkšņs elpas trūkums**, īpaši ar asām sāpēm krūškurvī vai ātru elpošanu.
  - **Sāpes vēderdobumā** (vēderā), vēdera uzpūšanās, asinis izkārnījumos.
- **Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību**, ja novērojat kaut ko no iepriekš minētā.

##### **Biežas blakusparādības**

*(var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)*

- Galvassāpes
- Slikta dūša
- Asins receklis aknās (vārtu vēnas tromboze)
- Izsitumi

##### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#).

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5 Kā uzglabāt Mulpleo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der.līdz” un blisteriem pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.



## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Mulpleo satur

- Aktīvā viela ir lusutrombopags. Katra apvalkotā tablete satur 3 mg lusutrombopaga.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - **tabletes kodols:** mannīts, mikrokristāliskā celuloze, magnija oksīds, nātrija laurilsulfāts, hidroksipropilceluloze, karmelozes kalcijs sāls un magnija stearāts;
  - **tabletes apvalks:** hipromeloze, titāna dioksīds, trietilcitrāts, talka un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### Mulpleo ārējais izskats un iepakojums

Mulpleo 3 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas, 7 mm apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu Shionogi prečzīmi virs identifikatora koda „551” vienā pusē un iespiestu stiprumu „3” otrā pusē.

Mulpleo ir iepakots alumīnija blisteros kartona kastītē pa 7 apvalkotajām tabletēm.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK**  
Shionogi B.V. Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Tηλ:  
+31 (0) 207038327  
contact@shionogi.eu

**DE**  
Shionogi GmbH  
Tel: +49 (0)89 2109 3049  
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

### UK

Shionogi B.V.  
Tel: +44 (0)20 3053 4190  
contact@shionogi.eu

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.