

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mupleo 3 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' lusutrombopag.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita tondi, ta' lewn aħmar ċar, ta' 7.0 mm, imnaqqxa bit-trademark ta' Shionogi fuq il-kodiċi tal-identifikatur "551" fuq naħa waħda, u mnaqqxa bil-qawwa "3" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mupleo huwa indikat għat-trattament ta' tromboċitopenija severa f'pazjenti adulti b'marda kronika fil-fwied li jkunu għaddejjin minn proċeduri mediċi invażivi (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 3 mg lusutrombopag darba kuljum għal 7 ijiem.

Il-proċedura għandha tkun imwettqa minn jum 9 wara li jinbeda t-trattament b'lusutrombopag. L-għadd tal-plejtlits għandu jitkejjel qabel il-proċedura.

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Jekk tinqabeż doża, din għandha tinghata mill-aktar fis. M'għandhiex tittieħed doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun intesiet.

Tul ta' żmien tat-trattament

Mupleo m'għandux jittieħed għal aktar minn 7 ijiem.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Minhabba li l-informazzjoni disponibbli hija limitata, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Mupleo f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) għadhom ma ġewx determinati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Mhu mistenni l-ebda aġġustament fid-doża għal dawn il-pazjenti. It-terapija b'lusutrombopag għandha tinbeda biss f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jekk il-benefiċċju mistenni jkun iżjed lir-riskji mistennija (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif (Child-Pugh Klassi A) sa moderat (Child-Pugh Klassi B).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lusutrombopag fit-tfal u l-adolesxenti (< 18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Mupleo hu għal użu orali. Il-pillola miksija b'rita għandha tittiehed darba kuljum mal-likwidu, tinbela' shiħa u wieħed m'għandux jomgħodha, jaqsamha jew ifarrakha. Tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Komplikazzjonijiet trombotiċi/ tromboemboliċi

Pazjenti b'marda tal-fwied kronika jkollhom riskju ta' trombozi tal-vina portali u trombozi tal-vina mesenterika. Ir-riskju jista' jiżjed minhabba proċedura medika invażiva. Komplikazzjonijiet tromboemboliċi u trombotiċi huma magħrufa li jsejtnu flimkien ma' agonisti tar-riċetturi ta' thrombopoetin (TPO) ibbażati fuq il-mekkanizmu ta' azzjoni assoċjat ma' iżjed fil-plejtlits. Għandha tkun eżercitata l-kawtela fir-rigward ta' avvenimenti tromboemboliċi wara l-proċeduri mediċi invażivi kif ukoll wara t-trattament irrispettivament mill-għadd tal-plejtlits. F'pazjenti bi trombozi jew tromboemboliżmu, bi storja medika ta' trombozi jew tromboemboliżmu, b'nuqqas ta' fluss ta' demm epatopetali fil-parti prinċipali tal-vina portali, jew f'pazjenti b'koagulopatija konġenitali r-riskju ta' trombozi jew tromboemboliżmu jista' jiżjed. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament meta jkun ittrattati b'lusutrombopag.

Indeboliment epatiku sever

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' lusutrombopag f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 5.1). Lusutrombopag m'għandux jintuża hlief jekk il-benefiċċju mistennija jiżjed lir-riskji mistennija ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Minhabba n-natura instabbli ta' dawn il-pazjenti, huma għandhom jiġu appoġġjati f'konformità mal-prattika klinika billi jkun hemm monitoraġġ mill-qrib għal sinjali bikrija ta' aggravar jew bidu gdid ta' enċefalopatija tal-fwied, axxite jew tendenza ta' trombozi jew hrug ta' demm, permezz ta' monitoraġġ ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied, testijiet użati biex ikun evalwat l-istat tat-tagħqid tad-demm jew permezz ta' immaġni ta' vaskulatura portali, kif meħtieġ. Barra minn hekk, għalkemm mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal dawn l-individwi, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mkejje mill-inqas darba wara madwar 5 ijiem wara l-ewwel doża u kif ikun neċessarju wara. Għandhom jittiehdu miżuri xierqa, bħat-twaqqif ta' lusutrombopag, jekk l-għadd tal-plejtlits jilhaq $\geq 50,000/\mu\text{L}$ b'riżultat ta' zieda ta' $20,000/\mu\text{L}$ mil-linja bażi.

L-użu f'pazjenti b'marda tal-fwied kronika li jkunu għaddejjin minn proċeduri mediċi invażivi

Lusutrombopag għandu jintuża meta r-riskju għall-hrug ta' demm ikun ikkunsidrat għoli skont il-valuri kliniċi tat-test tal-laboratorju bħall-għadd tal-plejtlits u tas-sistema ta' koagulazzjoni-fibrinolizi, sintomi kliniċi u t-tip tal-proċedura medika invażiva. L-effikaċja u s-sigurtà ta' lusutrombopag

għadhom ma ġewx determinati meta ngħata qabel laparotomija, torakotomija, operazzjoni bil-qalb miftuħa, kranjotomija jew qtugħ tal-organi.

Trattament mill-ġdid

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' lusutrombopag f'pazjenti li qabel kienu esposti għal lusutrombopag.

L-użu f'pazjenti bi storja medika ta' splenektomija

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lusutrombopag għadhom ma ġewx determinati meta ngħata f'pazjenti bi storja medika ta' splenektomija. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni f'pazjenti bi storja medika ta' splenektomija ttrattati b'lusutrombopag.

L-għoti flimkien ma' preparazzjonijiet ta' interferon

Il-preparazzjonijiet ta' interferon huma magħrufa li jnaqqsu l-għadd tal-plejtlits, għalhekk, dan għandu jiġi kkunsidrat meta lusutrombopag jingħata flimkien ma' preparazzjonijiet interferon.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <45 Kg

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' lusutrombopag f'pazjenti li jkollhom piż tal-ġisem ta' <45 kg. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mkejje mill-inqas darba wara madwar 5 ijiem wara l-ewwel doża u kif ikun neċessarju wara. Għandhom jittieħdu miżuri xierqa, bħat-twaqqif ta' lusutrombopag, jekk l-għadd tal-plejtlits jilhaq $\geq 50,000/\mu\text{L}$ b'riżultat ta' zieda ta' $20,000/\mu\text{L}$ mil-linja bażi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Inibituri ta' P-gp u BCRP

Lusutrombopag huwa substrat ta' P-gp u BCRP, iżda mhux substrat ta' OATP1B1, OATP1B3, u OCT1. Fl-istudju kliniku dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra, l-għoti flimkien ta' cyclosporine, inibitur doppju ta' P-gp u BCRP, zied il-valuri ta' C_{max} u AUC_{inf} ta' lusutrombopag b'madwar 20% meta mqabbel mal-għoti ta' lusutrombopag waħdu. Għalhekk, wiehed ma jistax jeskludi l-possibbiltà li jkun hemm interazzjoni potenzjali ma' inibituri ta' P-gp jew ta' BCRP, iżda mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża bid-dożaġġ kliniku rakkomandat ta' 3 mg fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni

Mulpleo għandu jintuża flimkien ma' kontraċezzjoni (ara s-sotto-sezzjoni Tqala u sezzjoni 5.3).

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' lusutrombopag f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' lusutrombopag mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lusutrombopag jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq animali wrew li lusutrombopag jgħaddi fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Mulpleo m'għandux jingħata lil nisa li qed iredgħu għax ġie eliminat mill-ħalib mammariju fl-animali.

Fertilità

Lusutrombopag m'affettwax il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa fil-firien b'doži li waslu sa 176 u 252 aktar mill-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbażi tal-AUC fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lusutrombopag m'ghandu l-ebda effett magħruf fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu wġiġh ta' ras (4.7%, 8/171 pazjent fil-grupp ta' lusutrombopag; 3.5%, 6/170 pazjent fil-grupp tal-plaċebo), dardir (2.3%, 4/171 pazjent fil-grupp ta' lusutrombopag; 4.1%, 7/170 pazjent fil-grupp tal-plaċebo), trombozi fil-vina portali (1.2%, 2/171 pazjent fil-grupp ta' lusutrombopag; 1.2%, 2/170 pazjent fil-grupp tal-plaċebo) u raxx (1.2%, 2/171 pazjent fil-grupp ta' lusutrombopag; 0%, 0/170 pazjent fil-grupp tal-plaċebo).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi bi 3 mg ta' lusutrombopag darba kuljum għal sa 7 ijiem fi provi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo li saru fuq pazjenti tromboċitopeniċi b'marda tal-fwied kronika li jkunu għaddejjin minn proċedura medika invażiva (M0626, M0631 u M0634; N=171) huma elenkati f'Tabella 1 skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni avversa - Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras
Disturbi gastro-intestinali	Dardir
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Trombozi fil-vina portali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx

^a Kategorija tal-frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), u rari hafna ($< 1/10,000$).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Komplikazzjonijiet trombotiċi/ tromboemboliċi

Ġiet irrappurtata trombozi fil-vina portali fi studji kliniċi ta' Fażi 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo bi 3 mg ta' lusutrombopag darba kuljum għal sa 7 ijiem (1.2%, 2/171 pazjent); l-inċidenza kienet simili għall-grupp tal-plaċebo (1.2%, 2/170 pazjent) każ wieħed ta' trombozi ventikulari kardijaka ġie rrapportat (0.6%, 1/171) fil-grupp ta' lusutrombopag biss. Fl-istudju ta' fażi 2b, pazjent wieħed kellu trombozi fil-vina portali rrapportata bħala avveniment avvers li jiżviluppa bħala konsegwenza tat-trattament (TEAE, treatment-emergent adverse event) fil-gruppi ta' lusutrombopag 2 mg u 4 mg. Pazjent wieħed kellu trombozi fil-vina mesenterika rrapportata bħala TEAE fil-grupp ta' lusutrombopag 4 mg, żewġ pazjenti kellhom trombozi fil-vina mesenterika rrapportata bħala TEAE fil-grupp tal-plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva tista' tikkawża zieda eċċessiva fl-ghadd tal-plejtlits, u tista' sussegwentement tipprovoka stat medikament suxxettibbli li jikkawża trombozi u tromboemboliżmu. M'hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b' lusutrombopag. L-ghadd tal-plejtlits għandu jitkejjel ta' spiss u l-kundizzjoni tal-pazjenti għandha tkun osservata mill-qrib. Peress li r-rata ta' rabta mal-proteini fis-serum ta' lusutrombopag hija għolja, l-omodjalisi mhux maħsuba li tkun effettiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemorraġiċi, emostatiċi sistemici oħra, Kodiċi ATC: B02BX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lusutrombopag huwa agonist tar-riċetturi ta' TPO attiv oralment. Lusutrombopag jaġixxi fuq iċ-ċelluli staminali ematopojetici u fuq id-dominju transmembrane ta' riċetturi TPO tal-bniedem espressi fil-megakarjoċiti, sabiex jistimula lil megakarjoċiti biex jipproliferaw u jiddifferenzjaw permezz tal-passaġġ għat-transduzzjoni tas-sinjal għal biex jirregola 'l fuq il-produzzjoni użat minn TPO endoġenu, għalhekk iwassal għal tromboċitopojeżi (il-proċess tal-generazzjoni tat-tromboċiti).

Effikaċja klinika u sigurtà

Żewġ studji ta' Fażi 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo, ġew imwettqa biex jiġu evalwati lusutrombopag kontra plaċebo f'individwi tromboċitopeniċi (għadd tal-plejtlits $< 50,000/\mu\text{L}$) b'marda tal-fwied kronika (Child-Pugh klassi A u B), li jkunu għaddejnin minn proċeduri mediċi invażivi mhux obligatorji (eskluzi laparotomija, torakotomija, kranjotomija, operazzjoni bil-qalb miftuħa, risezzjoni tal-organi jew risezzjoni parzjali tal-organi) fil-Ġappun (M0631 (L-PLUS 1)) u pajjiżi multipli (M0634 (L-PLUS 2)). L-individwi ntgħażlu b'mod każwali għal 3 mg ta' lusutrombopag jew plaċebo fi proporzjon ta' 1:1. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-għadd tal-plejtlits matul l-iskrinjar/linja bażi u proċedura medika invażiva primarja. Il-mediċina tal-istudju nġatat oralment għal sa 7 ijiem. F'Jum 5 sa Jum 7, l-għadd tal-plejtlits kien imkejjel qabel l-għoti tal-mediċina tal-istudju. L-għoti tal-mediċina tal-istudju twaqqaf jekk l-għadd tal-plejtlits kien $\geq 50,000/\mu\text{L}$ flimkien ma' zieda ta' $\geq 20,000/\mu\text{L}$ mil-linja bażi.

Il-proċedura medika invażiva twettqet bejn Jiem 9 u 14.

Fi Studju M0631, 96 individwu rċewew lusutrombopag jew plaċebo darba kuljum: 48 individwu fil-grupp ta' lusutrombopag u 48 individwu fil-grupp tal-plaċebo. Tmien individwi ttrattati b'lusutrombopag u żewġ (2) individwi ttrattati bi plaċebo rċewew inqas minn 7 ijiem ta' trattament peress li ssodisfaw il-kriterju għal pazjenti li juru rispons qabel Jum 7. Fost it-48 individwu fil-grupp ta' lusutrombopag, 40 individwu rċewew lusutrombopag għal 7 ijiem, 4 individwi għal 6 ijiem, individwu wieħed għal 5 ijiem, u 3 individwi għal 4 ijiem. Fost it-48 individwu fil-grupp tal-plaċebo, 46 kienu ttrattati għal 7 ijiem u 2 kienu ttrattati għal 4 ijiem.

Fi Studju M0634, 215-il individwu ntgħażlu b'mod każwali fl-istudju: 108 fil-grupp ta' lusutrombopag 3 mg u 107 fil-grupp tal-plaċebo. Individwu wieħed fil-grupp ta' lusutrombopag telaq mill-istudju qabel l-għoti tal-mediċina tal-istudju. Fil-grupp ta' lusutrombopag, 73/107 individwu (68.2%) irċewew il-mediċina tal-istudju għal 7 ijiem. Mill-individwi li kien jifdal fil-grupp ta' lusutrombopag, 15, 8, u 11-il individwu rċewew il-mediċina tal-istudju għal 4, 5, u 6 ijiem, rispettivament. Fil-grupp tal-plaċebo, 94/107 individwi (87.9%) irċewew il-mediċina tal-istudju għal 7 ijiem. Mill-individwi li kien jifdal fil-grupp tal-plaċebo, 5, 4, u 4 individwi rċewew il-mediċina tal-istudju għal 4, 5, u 6 ijiem, rispettivament.

Il-punt aħħari primarju fi Studju M0631 kien il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits (jiġifieri, laħqu l-għadd tal-plejtlits ta' $>50,000/\mu\text{L}$) qabel il-proċedura medika invażiva primarja. Il-punt aħħari primarju fi Studju M0634 kien il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits (jiġifieri, laħqu l-għadd tal-plejtlits ta' $>50,000/\mu\text{L}$) qabel il-proċedura medika invażiva primarja u l-ebda terapija ta' salvataġġ għal hruġ ta' demm mill-għażla b'mod każwali sa 7 ijiem wara l-proċedura medika invażiva primarja.

Sabiex ikun jista' jsir paragun b'mod globali tar-riżultati fi Studji M0631 u M0634, kif ipprezentati f'Tabella 2 sa Tabella 5, id-data minn studju M0631 kienet analizzata mill-ġdid skont il-punt aħħari primarju għal studju M0634. Il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits qabel il-proċedura medika invażiva primarja u l-ebda terapija ta' salvataġġ għal hruġ ta' demm mill-għażla b'mod każwali sa 7 ijiem wara l-proċedura medika invażiva primarja kien akbar b'mod

statistikament sinifikanti fil-grupp ta' lusutrombopag meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo għall-istudju individwali u l-analiżi miġbura (Tabella 2).

Tabella 2 Proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits u l-ebda terapija ta' salvataġġ

	Studju M0631		Studju M0634		Globalment	
	LUSU 3 mg N = 49	Plaċebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Plaċebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Plaċebo N = 155
Proporzjon ta' individwi [a] (numru ta' individwi)	75.5% (37)	12.5% (6)	64.8% (70)	29.0% (31)	68.2% (107)	23.9% (37)
Paragun mal-plaċebo [b]: Differenza fil-proporzjon (95% CI)	61.8 (46.4, 77.2)		36.6 (24.6, 48.5)		44.4 (34.9, 54.0)	
valur P	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits qabel il-proċedura medika invażiva primarja u l-ebda terapija ta' salvataġġ (inkluż trasfużjoni tal-plejtlits) għal hrug ta' demm mill-għażla b'mod każwali sa 7 ijiem wara l-proċedura medika invażiva primarja. Minbarra l-individwi li kienu rċevew trasfużjoni tal-plejtlits, l-individwi li ma kinux irċevew proċedura medika invażiva irrispettivament mir-raġuni, kienu kkunsidrati bħala li qed jirċievu trasfużjoni tal-plejtlits.

[b] Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel bl-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi bħala stratum. Fl-analiżi tad-data miġbura, l-istudju kienu miżjud bħala stratum. Il-valur p u l-intervall ta' kunfidenza kienu kkalkulati permezz tal-metodu Wald.

Il-punti aħharin sekondarji ewlenin fi Studji M0631 u M0634 kienu

Il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits matul l-istudju (Jum 1 sa Jum 35)

Il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits matul l-istudju kien akbar b'mod sinifikanti fil-gruppi ta' lusutrombopag fl-istudji individwali u fil-grupp miġbur ta' lusutrombopag (Studji M0631 u M0634) meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 3).

Tabella 3 Il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits matul l-istudju (Jum 1 sa Jum 35)

	Studju M0631		Studju M0634		Globalment	
	LUSU 3 mg N = 49	Plaċebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Plaċebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Plaċebo N = 155
Proporzjon ta' individwi [a] (numru ta' individwi)	77.6% (38)	12.5% (6)	63.0% (68)	29.0% (31)	67.5% (106)	23.9% (37)
Paragun mal-plaċebo [b]: Differenza fil-proporzjon (95% CI)	63.8 (48.7, 78.9)		34.7 (22.6, 46.8)		43.8 (34.2, 53.4)	
valur p	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

[a] Il-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda trasfużjoni tal-plejtlits matul l-istudju (jigifieri, minn Jum 1 sa Jum 35). Minbarra l-individwi li kienu rċevew trasfużjoni tal-plejtlits, l-individwi li ma kinux irċevew proċedura medika invażiva irrispettivament mir-raġuni, kienu kkunsidrati bħala li qed jirċievu trasfużjoni tal-plejtlits.

[b] Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel bl-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi bħala stratum. Fl-analiżi tad-data miġbura, l-istudju kienu miżjud bħala stratum. Il-valur p u l-intervall ta' kunfidenza kienu kkunsidrati permezz tal-metodu Wald.

Proporzjon ta' dawk li wrew rispons

Il-proporzjon ta' individwi li ssodisfaw il-kriterju ta' dawk li juru rispons (definit bħala zieda fl-għadd tal-plejtlits għal $\geq 50,000/\mu\text{L}$ b'zieda ta' $\geq 20,000/\mu\text{L}$ mil-linja bażi) kien akbar b'mod sinifikanti fil-gruppi ta' lusutrombopag fl-istudji individwali u fil-grupp miġbur ta' lusutrombopag (Studji M0631 u M0634) meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 4).

Tabella 4 Proporzjon ta' dawk li wrew rispons

	Studju M0631		Studju M0634		Globalment	
	LUSU 3 mg N = 49	Plaċebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Plaċebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Plaċebo N = 155
Proporzjon ta' individwi [a] (numru ta' individwi)	75.5% (37)	6.3% (3)	64.8% (70)	13.1% (14)	68.2% (107)	11.0% (17)
Paragun mal-plaċebo [b]: Differenza fil-proporzjon (95% CI)	68.4 (54.4, 82.3)		51.7 (41.1, 62.4)		56.9 (48.4, 65.4)	
valur p	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

[a] Individwu li juri rispons kien definit bħala individwu li laħaq għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50,000/\mu\text{L}$ b'zieda ta' $\geq 20,000/\mu\text{L}$ mil-linja bażi. Individwu kien kkunsidrat bħala 'li ma rrispondiex' jekk l-individwu laħaq il-kriterju ta' dawk li juru rispons wara t-trasfużjoni tal-plejtlits biss.

[b] Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel bl-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi bħala stratum. FI-analizi tad-data miġbura, l-istudju kienu miżjud bħala stratum. Il-valur p u l-intervall ta' kunfidenza kienu kkalkulati permezz tal-metodu Wald.

It-tul taż-żieda fl-għadd tal-plejtlits għal $\geq 50,000/\mu\text{L}$

It-tul taż-żieda fl-għadd tal-plejtlits għal $\geq 50,000/\mu\text{L}$ fi Studji M0631 u M0634 u fil-grupp miġbur ta' lusutrombopag (Studji M0631 u M0634) kien akbar b'mod sinifikanti milli mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5).

Tabella 5 It-tul taż-żieda fl-għadd tal-plejtlits għal $\geq 50,000/\mu\text{L}$

	Studju M0631		Studju M0634		Globalment	
	LUSU 3 mg N = 49	Plaċebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Plaċebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Plaċebo N = 155
Total						
- n	48	48	107	107	155	155
- Medjan (jiem)	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)
valur P [a]	0.0197		0.0002		<0.0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = il-25 perċentil; Q3 = il-75 perċentil

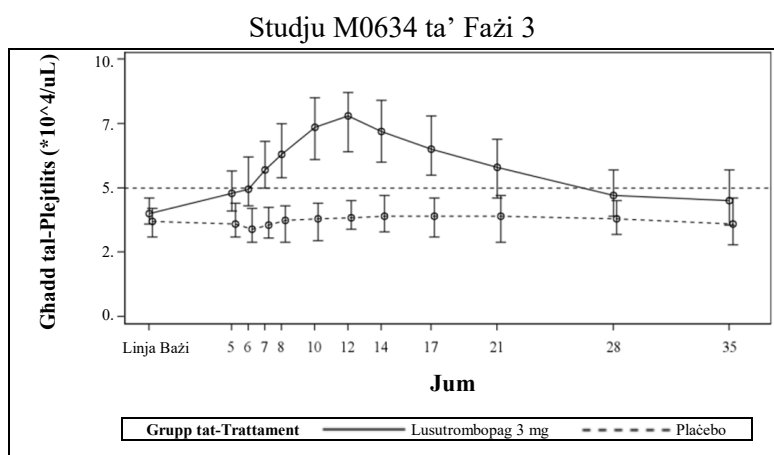
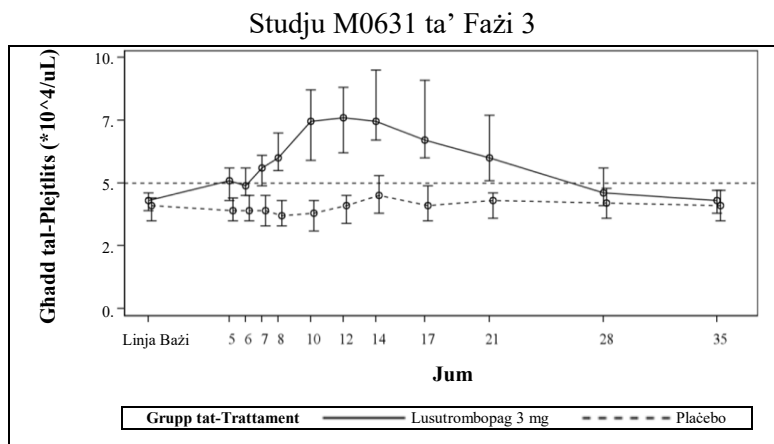
[a] Il-valur-P kien ikkalkulat permezz tat-test ta' van Elteren bl-istat tat-trasfużjoni tal-plejtlits bħala stratum. FI-analizi tad-data miġbura, l-istudju kienu miżjud bħala stratum.

It-tul ta' żmien għall-għadd tal-plejtlits

Il-medja (firxa) tal-għadd tal-plejtlits massimu f'individwi mingħajr trasfużjonijiet tal-plejtlits fil-grupp ta' lusutrombopag fi Studji M0631 u M0634 kienet ta' 90,200 (59,000 sa 145,000/ μL u 86,900 (25,000 sa 219,000)/ μL , rispettivament, u l-ħin medjan (firxa) biex jintlaħaq l-għadd tal-plejtlits massimu kien 14.0-il jum (6 sa 28) u 12.0-il jum (5 sa 35), rispettivament, u l-għadd tal-plejtlits huwa mistenni li jonqos wara.

It-tul ta' żmien għall-għadd tal-plejtlits f'individwi ttrattati b'lusutrombopag mingħajr trasfużjoni tal-plejtlits u individwi ttrattati bi plaċebo bi trasfużjoni tal-plejtlits fi Studji M0631 u M0634 hu ppreżentat f'Figura 1.

Figura 1 Profili tat-tul ta' zmien għall-ghadd tal-plejtlits fi studji ta' Fazi 3 f'pazjenti bi tromboċitopenija u b'marda tal-fwied kronika (individwi ttrattati b'lusutrombopag minghajr trasfużjoni tal-plejtlits u individwi ttrattati bi plaċebo bi trasfużjoni tal-plejtlits)



Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

Fi Studju M0634, 3 individwi b'marda tal-fwied Child-Pugh Klassi C ġew irregistrati bi żball (kollha fil-grupp ta' lusutrombopag). Kollha rċewew 7 ijiem ta' trattament b'lusutrombopag. Din id-dejta limitata ma tissuġġerixxi l-ebda xejra anormali ta' zieda fl-ghadd tal-plejtlits f'din is-sottopopolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Mupleo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal tromboċitopenija sekondarja għal marda tal-fwied (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Lusutrombopag jiġi assorbit b'konċentrazzjoni massima li ssehh 6 sa 8 sigħat wara l-ghoti orali. Il-proporzjonijiet tal-akkumulazzjoni tal-C_{max} u l-AUC huma bejn wieħed u ieħor 2 doži multipli ta' darba kuljum u l-istat fess tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lusutrombopag jidher li jintlaħaq wara Jum 5. Il-farmakokinetika ta' lusutrombopag kienet simili kemm fl-individwi b'saħħithom u kif ukoll fil-popolazzjoni tal-marda tal-fwied kronika. Il-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'mard tal-fwied kroniku huma murija f'Tabella 6.

Tabella 6 Parametri farmakokinetiċi ta' lusutrombopag wara doża ta' 3 mg darba kuljum f'pazjenti bi tromboċitopenija u b'mard kroniku tal-fwied (Studju M0634)

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (siegħa)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·siegħa/mL)	CL/F (L/siegħa)
157 (34.7)	5.95 (2.03, 7.85)	2737 (36.1)	1.10 (36.1)

n = 9.

Medja ġeometrika (%CV, *coefficient of variation*) apparti dik għal T_{max} , li hija medjana (firxa).

Interazzjoni mal-ikel:

La l-ikel (inkluż dieta b'ammont għoli ta' xaħam u kaloriji) u lanqas l-għoti flimkien mal-kalċju m'għandhom effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' lusutrombopag.

Distribuzzjoni

Il-proporzjon tat-twaħħil tal-proteina tal-plażma tal-bniedem hu ta' $\geq 99.9\%$. Il-medja (% koeffiċjent tal-varjazzjoni) tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni matul il-fażi terminali ta' lusutrombopag f'individwi adulti b'saħħithom (n = 16) kienet ta' 39.5 L (23.5%).

Fil-firien, ir-rizultati indikaw li lusutrombopag u l-metaboliti tiegħu jgħaddu għall-fetu permezz tal-plaċenta.

Bijotrasformazzjoni

Lusutrombopag huwa substrat ta' P-gp u BCRP, iżda mhux substrat ta' OATP1B1, OATP1B3 jew OCT1. Fl-istudju dwar il-bilanċ tal-massa tal-bniedem bl-użu ta' [¹⁴C]-lusutrombopag, lusutrombopag mhux mibdul (97% tar-radjuattività fil-plażma) kien il-komponent maġġuri li jiċċirkola, u l-metaboliti, bħal deshexyl, aċidu karbossiliku ossidat- β , konjugat tawrina ta' aċidu karbossiliku ossidat- β , u acyl-glucuronide, kienu identifikati b'inqas minn 2.6% ta' radjuattività fil-plażma. Fl-ippurjar, il-komponenti ta' radjuattività kienu lusutrombopag mhux mibdul (16% tar-radjuattività mogħtija) u metaboliti relatati ma' ossidazzjoni- β (35% tar-radjuattività mogħtija), li jissuggerixxu li lusutrombopag ikun metabolizzat l-ewwel permezz ta' ossidazzjoni- ω , u sussegwentement metabolizzat permezz tal-ossidazzjoni- β tal-katina tal-ġenb O-hexyl. Studji *in vitro* żvelaw li enzimi ta' CYP4 inkluż CYP4A11 u parzjalment enzima ta' CYP3A4 kkontribwew għal biex l-ossidazzjoni- ω tiffirma 6-hydroxylated lusutrombopag. Interazzjonijiet tal-medicina permezz tal-inibizzjoni u induzzjoni ta' kwalunkwe enzimi ta' CYP4A ma ġewx irrappurtati fl-użu kliniku. Għalhekk indutturi u inibituri ta' enzimi ta' CYP4A inkluż CYP4A11 aktarx mhux se jaffettwaw il-farmakokinetika ta' lusutrombopag.

Lusutrombopag għandu potenzjal baxx biex jinibixxi enzimi ta' CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, u 3A4/5), u biex jinduċi kemm enzimi ta' CYP (CYP1A2, 2C9, u 3A4) u kif ukoll enzimi ta' UGT (UGT1A2, 1A6, u 2B7). Lusutrombopag għandu wkoll potenzjal baxx biex jinibixxi P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K, u BSEP.

Lusutrombopag mhux ikkunsidrat li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti medicinali li jingħataw flimkien li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi.

Eliminazzjoni

Lusutrombopag kien imneħħi prinċipalment mir-rotta tal-ippurjar fil-bnedmin (madwar 83% fl-ippurjar u 1% fl-awrina).

Il-medja ġeometrika ta' $t_{1/2}$ (% koeffiċjent tal-varjazzjoni), kienet ta' 38.3 sigħat (18.7%) wara doża orali multipla ta' 3 mg ta' lusutrombopag.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Kemm is- C_{max} u l-AUC għal lusutrombopag jżidu id-doża b'mod proporzjonali mal firxa ta' doża ta' doża orali multipla ta' 0.25 sa 4 mg darba kuljum f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied.

Farmakokinetika fis-sottopopolazzjonijiet

Età, sess tal-persuna u razza

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lusutrombopag mill-istudji kliniċi b'lusutrombopag ma identifikawx effett klinikament sinifikanti ta' età, sess, jew razza fuq il-farmakokinetika ta' lusutrombopag.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma nkisbet ebda data farmakokinetika għat-tfal.

Indeboliment renali

Lusutrombopag rari jitneħħa fl-awrina (bejn wiehed u ieħor 1%). Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lusutrombopag mill-istudji kliniċi b' lusutrombopag ma identifikawx effett klinikament sinifikanti tal-funzjoni renali fuq il-farmakokinetika ta' lusutrombopag.

Indeboliment epatiku

Indeboliment epatiku ħafif u moderat (ħafif, Child-Pugh klassi A; moderat, Child-Pugh klassi B) huwa mistenni li jkollu effett żgħir fuq il-farmakokinetika ta' lusutrombopag. Id-differenzi fil-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 0.75 mg ta' lusutrombopag kienu relattivament żgħar fiż-żewġ individwi b'indeboliment epatiku ħafif u f'individwi b'indeboliment epatiku moderat, meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll ta' individwi b'saħħithom li ġie pparagunat. Il-proporzjonijiet ta' AUC relattivi għal grupp ta' kontroll ta' individwi b'saħħithom li ġie pparagunat kienu ta' 1.05 f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif u 1.20 f'individwi b'indeboliment epatiku moderat.

Il-meded ta' C_{max} u $AUC_{0-\tau}$ osservati kienu jikkoinċidu fost il-pazjenti b'Child-Pugh klassi A, B, u C). C_{max} u $AUC_{0-\tau}$ tal-pazjenti kollha b'Child-Pugh klassi C) ma qabzux il-valuri massimi minn Child-Pugh klassi A u klassi B. Minhabba informazzjoni limitata disponibbli, lusutrombopag m'għandux jintuża f' pazjenti b'Child-Pugh klassi C hlief jekk il-benefiċċju mistenni jiżboq ir-riskji mistennija.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Lusutrombopag ma jstimulax il-produzzjoni tal-plejtlits fl-ispeċi użata għall-ittestjar tossikologiku minhabba l-ispeċifità unika għar-riċettur TPO uman. Għalhekk, id-dejta mill-programm tat-tossikologija f'dawn l-annimali ma tippreżentax effetti avversi potenzjali marbuta ma' farmakologija esaġerata fil-bnedmin.

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Fil-firien, lusutrombopag u l-metaboliti tiegħu huma mneħħija fil-ħalib, u l-konċentrazzjonijiet fil-ħalib naqsu bħal ma naqsu dawk fil-plażma.

Tossiċità ripetuta

Is-sejbiet prinċipali tat-tossiċità assoċjati mal-għoti ta' lusutrombopag kienu jinkludu d-dewmien ta' PT u APTT (firien), żieda fl-attivitajiet ta' ALT u AST fil-plażma (firien u klieb), tossiċità adrenali (firien u klieb) leżjonijiet fuq il-ġilda u fil-parti ta' quddiem tal-istonku (firien) u tossiċità renali (firien).

Trattament b'doża għolja (10 mg/kg/jum) u fit-tul (8 ġimghat) ta' lusutrombopag jippreżenta riskju potenzjali ta' fibrozi fil-mudullun permezz ta' riċettur TPO uman abbażi tar-riżultati tal-istudju fuq ġrieden TPOR-Ki/Shi b'riċettur TPO uman fid-dominju transmembrane kimeriku knocked-in mar-riċettur TPO tal-ġrieden.

Karċinoġenesi

Lusutrombopag ma kienx karċinoġeniku għal ġrieden b'dozi li jaslu sa 20 mg/kg/jum fl-irġiel u fin-nisa (doża mill-inqas 45 darba aktar l-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbażi tal-AUC), jew għal ġrieden b'dozi li jaslu sa 20 mg/kg/jum fl-irġiel u 2 mg/kg/jum fin-nisa (doża 49 u 30 darba aktar, rispettivament, l-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbażi tal-AUC).

Mutagenesi

Lusutrombopag ma kienx ġenotossiku meta kien ittestjat f' test tal-mutazzjoni invertita batterjali, f' test tal-aberrazzjoni kromożomali b'ċelluli tal-pulmun kkultivati tal-ħamster Ċiniż, jew f' test tal-mikronukleu *in vivo* fuq ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden.

Fertilità

Lusutrombopag ma' affettwax il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa, u l-iżvilupp bikri tal-embrijun fil-firien b' doži li jaslu sa 100 mg/kg/jum (176 u 252 aktar rispettivament, l-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbaži tal-AUC).

Żvilupp embrijofetali

Lusutrombopag ma wera ebda teratoġenicità fil-firien u l-fniek f' doži li jaslu sa 80 mg/kg/jum u 1000 mg/kg/jum, rispettivament. Ma ġew innotati ebda effetti fuq il-vijabilità tal-fetu jew l-iżvilupp embrijofetali fil-fniek b' doži li jaslu sa 1000 mg/kg/jum (161 aktar l-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbaži tal-AUC). Fil-firien, kien hemm effetti avversi ta' lusutrombopag fuq it-tkabbir intrauterin fil-fetu u fuq il-morfoloġija skeletrika kif ġej: soppressjoni tat-tkabbir intrauterin tal-fetu (piż tal-ġisem baxx tal-fetu u tnaqqis fin-numru ta' sternebrae ossifikati) b' doža ta' 80 mg/kg/jum, u incidenza għolja ta' numru iktar min-normal ta' kustilji ċervikali qosra b' doža ta' 40 mg/kg/jum jew aktar, u incidenza għolja ta' numru iktar min-normal ta' kustilji torakolumbari qosra b' doža ta' 4 mg/kg/jum jew aktar. Soppressjoni tat-tkabbir intrauterin fil-fetu kif ukoll kustilji ċervikali seħħew b' doži (40 mg/kg/jum jew aktar), indikazzjoni ta' tossicità materna. Sadanittant, in-numru iktar min-normal ta' kustilji torakolumbari qosra kien osservat b' doži mingħajr tossicità materna. Il-bidliet kienu wkoll innotati fil-frieħ F1 fil-jum 4 ta' wara t-twelid, (PND, postnatal day) b' doža ta' 12.5 mg/kg/jum jew aktar fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel u wara t-twelid, madankollu, annimali maturi F1 ma wrew ebda numru iktar min-normal ta' kustilji torakolumbari sħaħ u qosra. Abbaži tar-riżultati, il-livell bla effett avvers osservat (NOAEL, no observed adverse effect level) kien stmat li kien viċin id-doža ta' 4 mg/kg/jum fl-istudju tal-iżvilupp embrijofetali fil-firien (23 darba aktar l-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbaži tal-AUC).

Żvilupp qabel u wara t-twelid

Fl-istudju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien b' doži li jaslu sa 40 mg/kg/jum, kien hemm effetti avversi ta' lusutrombopag fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid b' doža ta' 40 mg/kg/jum kif ġej: dewmien tal-perjodu ta' ġestazzjoni fin-nisa, vijabilità baxxa qabel il-ftim, żvilupp ta' wara t-twelid imdewwem bħal ġeotassi negattivi mdewma jew ftuħ ta' tebqet il-ġhajnejn imdewwem, piż tal-ġisem tal-ferħ baxx, indiċi tal-fertilità baxx fin-nisa, tendenza ta' rata baxxa ta' corpora lutea jew ta' impjanti, tendenza għal rata oġhla ta' telf qabel l-impjant u sinjal kliniku anormali bħal ċrieki annulari fuq id-denb wara l-ftim. Ma ġew innotati ebda effetti fuq it-tqala, twelid u t-treddiġħ f' nisa F0 u żvilupp wara t-twelid fi frieħ F1 b' doži li jaslu sa 12.5 mg/kg/jum (89 aktar l-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbaži tal-AUC).

Fototossicità

Lusutrombopag m' għandu l-ebda potenzjal fototossiku fl-istudju dwar il-fototossicità fil-ġilda fi ġrieden mingħajr xagħar b' doži li jaslu sa 500 mg/kg (96.3 µg/mL) (613 darba tal-esponimenti kliniċi tal-bniedem fl-adulti abbaži ta' C_{max} [0.157 µg/mL]).

Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

Studji ta' evalwazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li lusutrombopag għandu l-potenzjal li jkun persistenti ħafna, bijoakkumulattiv ħafna u tossiku għall-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol
Microcrystalline cellulose
Magnesium oxide
Sodium lauryl sulfate
Hydroxypropylcellulose
Carmellose calcium
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Titanium dioxide
Triethyl citrate
Talc
Red ferric oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja b'rita tal-OPA/Fojl tal-aluminju, PVC b'push through aluminium lidding foil, ippakkjata f'kaxxa tal-kartun. Kull kaxxa fiha 7 pilloli miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' theddida għall-ambjent (ara sezzjoni 5.5).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1348

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

18/02/2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddetaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mupleo 3 mg pilloli miksija b'rita
Lusutrombopag

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' lusutrombopag

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdieta'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1348

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mupleo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU- DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mupleo 3 mg pilloli miksija b'rita
lusutrombopag

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Mupleo 3 mg pilloli miksija b'rita lusutrombopag

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Mupleo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Mupleo
3. Kif għandek tiehu Mupleo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Mupleo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Mupleo u għalxiex jintuża

Mupleo fih is-sustanza attiva lusutrombopag, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejja agonisti tar-riċetturi ta' thrombopoietin. Din il-mediċina tgħin biex iżżid in-numru ta' *plejtlits* fid-demem tiegħek. Il-plejtlits huma komponenti tad-demem li jgħinu lid-demem jagħqad u b'hekk jipprevjenu l-ħruġ ta' demem.

Mupleo jintuża biex **inaqqas ir-riskju ta' ħruġ ta' demem waqt operazzjoni u proċeduri oħra** (li jinkludi meta jinqalgħu s-sniien u endoskopija). Jingħata lil adulti li jkollhom numru baxx ta' plejtlits minhabba mard kroniku tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Mupleo

Tiħux Mupleo:

- **jekk inti allergiku** għal lusutrombopag jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6 taht '*X'fih Mupleo*').
Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk dan japplika għalik qabel ma tiehu Mupleo

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib tiegħek:

- **jekk tinsab f'riskju li tiżviluppa emboli tad-demem** fil-vini jew l-arterji tiegħek jew jekk qabel kellek emboli tad-demem
- **jekk għandek mard tal-fwied serju**
- **jekk il-milsa tiegħek għet imneħħija**
- **jekk qed tiehu trattament ta' interferon.**

► **Kellek lit-tabib tiegħek** qabel ma tiehu Mupleo, jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik.

Sinjali ta' emboli fid-demm: oqgħod attent għal xi wiehed minn dawn is-sinjali hawn taht:

- **nefha, uġiġh, shana, hmura** jew sensittività f'**saqajk**.
- **qtuġh ta' nifs għal għarrieda**, speċjalment ma' wġiġh qawwi fis-sider jew teħid ta' nifs mġhaġġel.
- **uġiġh fl-addome** (żaqq), żaqq minfuħa, demm fl-ippurgar.
 - **Ikseb għajjnuna medika immedjetament** jekk tinnota xi wiehed minn dawn.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lit-tfal jew l-adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena għax il-mediċina ma ġietx studjata fit-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Mulpleo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddiġh

Tihux Mulpleo jekk tkun tqila ħlief jekk it-tabib tiegħek ikun speċifikament irrakkomandaha. L-effett ta' Mulpleo matul it-tqala mhux magħruf.

- **Għid lit-tabib tiegħek** jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- **Uża metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni** waqt li tkun qed tieħu Mulpleo.
- **Jekk tinqabad tqila** matul it-trattament b' Mulpleo, għid lit-tabib tiegħek **immedjetament**.

M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'Mulpleo, għax mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib.

→ **Jekk tkun diġà qed tredda'**, kellek lit-tabib tiegħek immedjetament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mulpleo m'għandu l-ebda effetti magħrufa fuq il-ħila biex issuq jew thaddem il-magni.

Mulpleo fih ftit sodium.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Mulpleo

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata: hu pillola waħda darba kuljum, fl-istess ħin kuljum, għal sebat ijiem biss. Hu l-pillola mal-likwidu u iblagħha shiħa. Tomgħodx, taqsamx, jew tfarrakx il-pillola. Tista' teħodha mal-ikel jew bejn l-ikket.

It-trattament tiegħek se jibda mill-inqas 8 ijiem qabel l-operazzjoni jew il-proċedura tiegħek.

M'għandekx tibdel id-doża jew l-iskeda biex tieħu Mulpleo ħlief jekk ikun qallek biex tagħmel dan it-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek mard sever tal-fwied, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Mulpleo.

Jekk tieħu aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt Mulpleo aktar milli suppost, kellek lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar. Jekk inhu possibbli, urihom il-pakkett, jew dan il-fuljett. Inti ser tkun immonitorjat għal effetti sekondarji assoċjati ma' zieda eċċesiva ta' plejtlits bħal emboli fid-demm (ara sezzjoni 2, '*Twissijiet u prekawzjonijiet*', u sezzjoni 4, '*Effetti sekondarji possibbli*').

Jekk tinsa tieġu pillola

Jekk tinsa tieġu pillola ta' Mulpleo, ħudha hekk kif tiftakar fl-istess jum.
M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieġu.

Jekk tieqaf tieġu Mulpleo

M'għandekx tieqaf tieġu Mulpleo mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek u tiġux Mulpleo għal aktar minn 7 ijiem.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Riskju oghla ta' emboli fid-demem

Ċertu persuni jista' jkollhom riskju oghla ta' emboli fid-demem, inkluż persuni b'mard tal-fwied, u medicini bhal Mulpleo jistgħu jaggravaw din il-problema.

Sinjali ta' emboli fid-demem: oqgħod attent għal xi wiehed minn dawn is-sinjali hawn taħt:

- **nefha, uġiġh, shana, hmura** jew sensitività f'**saqajk**.
- **qtuġh ta' nifs għal għarrieda**, speċjalment ma' wġiġh qawwi fis-sider jew tehid ta' nifs mgħaġġel.
- **uġiġh fl-addome** (żaqq), żaqq minfuħa, demm fl-ippurgar.

► **Ikseb għajnunna medika immedjetament** jekk tinnota xi wiehed minn dawn.

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Uġiġh ta' ras
- Dardir
- Emboli tad-demem ġol-fwied (trombozi fil-vina portali)
- Raxx.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Mulpleo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folji wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghadekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Mulpleo

- Is-sustanza attiva hi lusutrombopag. Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' lusutrombopag.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - **Qalba tal-pillola:** mannitol, microcrystalline cellulose, magnesium oxide, sodium lauryl sulfate, hydroxypropylcellulose, carmellose calcium u magnesium stearate
 - **Kisi b'rita:** hypromellose, titanium dioxide, triethyl citrate, talc u red-ferric oxide (E172)

Kif jidher Mulpleo u l-kontenut tal-pakkett

Mulpleo 3 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita tondi, ta' lewn aħmar ċar, ta' 7 mm, imnaqqxa bit-trademark ta' Shionogi fuq il-kodiċi tal-identifikatur "551" fuq naħa waħda, u mnaqqxa bil-qawwa "3" fuq in-naħa l-oħra.

Mulpleo jigi fornut f'folji tal-aluminju f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 7 pilloli miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
In-Netherlands

Manifattur

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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./Tlf/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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.