

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Mupleo 3 mg filmom obalené tablety.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg lusutrombopagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlo červené, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 7,0 mm, s vytlačeným znakom Shionogi nad identifikačným kódom "551" na jednej strane a s vytlačeným znakom sily "3" na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Mupleo je indikovaný na liečbu závažnej trombocytopénie dospelým pacientom s chronickým ochorením pečene, ktorí podstupujú invazívne zákroky, (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je počas 7 dní jedenkrát denne 3 mg lusutrombopagu.

Zárok sa má uskutočniť po 9. dni od začiatku liečby lusutrombopagom. Pred zákrokom je potrebné stanoviť počet trombocytov.

#### *Vynechaná dávka*

Vynechanú dávku je potrebné užiť čo najskôr, ako je to možné. Nemá sa užívať dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

#### *Trvanie liečby*

Mupleo sa nemá užívať viac ako 7 dní.

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti*

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Vzhľadom na obmedzené množstvo dostupných údajov, neboli bezpečnosť a účinnosť Lusutrombopagu Shionogi u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) stanovené (pozri časti 4.4 a 5.1). U týchto pacientov sa neočakáva úprava dávkovania. Liečba lusutrombopagom sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene má začať iba v prípade, ak očakávané prínosy liečby prevýšia očakávané riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou (Childova-Pughova trieda A) až stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lusutrombopagu u detí a dospelých (vo veku < 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Mupleo je určený na perorálne použitie. Filmom obalená tableta sa má užívať jedenkrát denne, zapiť tekutinou, prehltnúť vcelku a nemá sa žuvať, deliť alebo drviť. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Trombotické/tromboembolické komplikácie

U pacientov s chronickým ochorením pečene existuje riziko trombózy portálnej žily a mezenterických žíl. Riziko sa s invazívnym výkonom zvyšuje. Je známe, že trombotické a tromboembolické komplikácie sa vyskytujú v súvislosti s agonistami trombopoetínových (TPO) receptorov, na základe mechanizmu účinku, ktorý je spojený so zvýšením počtu trombocytov. Vzhľadom na tromboembolické príhody po invazívnych výkonoch a v období po ukončení liečby je potrebná zvýšená opatnosť, a to bez ohľadu na počet trombocytov. Riziko trombózy alebo tromboembólie sa zvyšuje u pacientov s trombózou alebo tromboembóliou, s trombózou alebo tromboembóliou v anamnéze, s chýbajúcim hepatopetálnym prietokom krvi v hlavnom kmeni portálnej žily alebo u pacientov s vrodenými koagulopatiami. Pri liečbe lusutrombopagom musia byť títo pacienti klinicky sledovaní.

### Ťažká porucha funkcie pečene

O použití lusutrombopagu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sú obmedzené údaje (pozri časť 5.1). Lusutrombopag sa má používať u takých pacientov len pokiaľ očakávané prínosy liečby prevýšia očakávané riziká (pozri časti 4.2 a 5.2).

Vzhľadom na premenlivosť stavu týchto pacientov je nutné im poskytnúť podporné opatrenia v súlade s klinickou praxou, ako sú sledovanie včasných prejavov zhoršenia alebo nového nástupu hepatálnej encefalopatie, ascitu a sklonu ku trombotizácii alebo krvácaniu, pomocou sledovania testov pečenejších funkcií, testov na zhodnotenie stavu zrážanlivosti a podľa potreby pomocou zobrazenia portálnej vaskulatury. Hoci sa žiadna úprava dávky u týchto osôb nevyžaduje, má sa stanoviť počet trombocytov aspoň jedenkrát približne 5 dní po prvej dávke a ďalej podľa potreby. Ak počet trombocytov dosiahne  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  ako dôsledok navýšenia o  $20\,000/\mu\text{l}$  od východiskovej hodnoty, je nutné prijať príslušné opatrenia, napr. ukončiť liečbu lusutrombopagom.

### Použitie u pacientov s chronickým pečenejším ochorením podstupujúcim invazívne výkony

Lusutrombopag sa má použiť, keď sa riziko krvácania považuje za vysoké podľa hodnôt laboratórnych klinických testov, ako sú počet trombocytov, hodnôt koagulačno-fibrinolytického systému, klinických

príznakov a typu invazívneho výkonu. Účinnosť a bezpečnosť sa nestanovili pri podaní po laparotómii, torakotómii, otvorenej operácii srdca, kraniotómii alebo excízii orgánov.

#### Opakovaná liečba

O použití lusutrombopagu u pacientov skôr exponovaných lusutrombopagu sú iba obmedzené údaje.

#### Použitie u pacientov so splenektómiou v anamnéze

Účinnosť a bezpečnosť lusutrombopagu pri podaní pacientom so splenektómiou v anamnéze sa nestanovili. U pacientov so splenektómiou v anamnéze, ktorí sú liečení lusutrombopagom, sa má starostlivo sledovať počet trombocytov.

#### Súbežné podanie s liekmi na báze interferónov

O liekoch na báze interferónov je známe, že znižujú počet trombocytov, čo je potrebné brať do úvahy v prípade súbežného podania lusutrombopagu s liekmi na báze interferónov.

#### Pacienti s telesnou hmotnosťou < 45kg

O použití lusutrombopagu u pacientov s telesnou hmotnosťou < 45kg sú obmedzené údaje. Počet trombocytov sa má stanoviť aspoň jedenkrát približne 5 dní po prvej dávke a ďalej podľa potreby. Ak počet trombocytov dosiahne  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  ako dôsledok navýšenia o  $20\,000/\mu\text{l}$  od východiskovej hodnoty, je nutné prijať príslušné opatrenia, napr. ukončiť liečbu lusutrombopagom.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Inhibítory P-gp a BCRP

Lusutrombopag je substrátom P-Pg a BCRP, ale nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. V klinickej štúdií liekových interakcií súbežné podanie cyklosporínu, ktorý je duálnym inhibítorom P-pg a BCRP, zvýšilo hodnoty  $C_{\text{max}}$  a  $AUC_{\text{inf}}$  lusutrombopagu približne o 20 % v porovnaní s podaním samotného lusutrombopagu. Preto sa nedá vylúčiť prípadná interakcia s inhibítormi P-pg alebo BCRP, ale pri odporúčanej klinickej dávke 3 mg u dospelých nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Pri užívaní Lusutrombopagu Shionogi sa má užívať antikoncepcia (pozri odsek Gravidita a časť 5.3).

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lusutrombopagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Lusutrombopag sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa lusutrombopag alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že sa lusutrombopag vylučuje do mlieka laktujúcich potkaních samíc (pozri časť 5.3). Preto sa nedá vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Keďže sa Mupleo vylučoval do materského mlieka zvierat, nemá sa podávať dojčiacim ženám.

## Fertilita

Lusutrombopag neovplyvňoval fertilitu potkaních samcov alebo samíc až do 176- násobku a 252- násobku humánnej klinickej expozície založenej na AUC u dospelých mužov a žien, v tomto poradí (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lusutrombopag nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (4,7 %, 8/171 pacientov v skupine na lusutrombopagu ; 3,5 %, 6/170 pacientov v skupine na placebe), nauzea (2,3 %, 4/171 pacientov v skupine na lusutrombopagu ; 4,1 %, 7/170 pacientov v skupine na placebe), trombóza portálnej žily (1,2 %, 2/171 pacientov v skupine na lusutrombopagu; 1,2 %, 2/170 pacientov v skupine na placebe) a vyrážka (1,2 %, 2/171 pacientov v skupine na lusutrombopagu ; 0 %, 0/170 pacientov v skupine na placebe).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie lusutrombopagu v dávke 3 mg jedenkrát denne počas až 7 dní v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov s trombocytopéniou a chronickým pečevným ochorením, ktorí podstupovali invazívny výkon (M0626, M0631 a M0634; n = 171) sú uvedené v tabuľke 1 podľa MeDRA tried orgánových systémov.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie**

| Trieda orgánových systémov          | Nežiaduca reakcia - Časté |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Poruchy nervového systému           | Bolesť hlavy              |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Nauzea                    |
| Poruchy pečene a žlčových ciest     | Trombóza portálnej žily   |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva   | Vyrážka                   |

<sup>a</sup> Kategória frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

#### Popis vybraných nežiadúcich reakcií

##### *Trombotické/tromboembolické komplikácie*

V randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s 3 mg lusutrombopagu jedenkrát denne počas až 7 dní boli hlásené trombózy portálnej žily (1,2 %, 2/171 pacientov); incidencia bola porovnateľná ako v skupine s placebom (1,2 % 2/170); len v skupine s lusutrombopagom bol hlásený jeden prípad trombózy srdcovej komory (0,6 %, 1/171). V štúdií fázy 2b bola u jedného pacienta hlásená trombóza portálnej žily ako nežiaduca udalosť vyvolaná liečbou (*treatment-emergent adverse event*, TEAE;) v skupinách s 2 mg a 4 mg. U jedného pacienta bola ako TEAE hlásená trombóza mezenterickej žily v skupine s lusutrombopagom 4 mg; u dvoch pacientov boli ako TEAE hlásené trombózy mezenterickej žily v skupine na placebe (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže spôsobiť nadmerné zvýšenie počtu trombocytov a to môže následne vyvolať zdravotný stav náchylný na vznik trombózy alebo tromboembolizmu. Na predávkovanie lusutrombopagom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Je potrebné často stanovovať počet trombocytov a dôkladne sledovať stav pacienta. Keďže miera väzby lusutrombopagu na sérové bielkoviny je vysoká, nepredpokladá sa, že by hemodialýza bola účinná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká, ATC kód: B02BX07

#### Mechanizmus účinku

Lusutrombopag je perorálne účinný agonista TPO receptoru. Lusutrombopag pôsobí na hematoopoetické kmeňové bunky a na transmembránovú doménu ľudských TPO receptorov exprimovaných na megakaryocytoch, čím stimuluje megakaryocyty k proliferácii a diferenciácii prostredníctvom signálnej dráhy na zvýšenie produkcie, ktorá je podobná ceste využívavanej endogénnym TPO, a tak vedie k trombocytopoéze.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Za účelom zhodnotenia lusutrombopagu oproti placebo sa uskutočnili dve randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie fázy 3 u osôb s trombocytopéniou (počet trombocytov < 50 000/ $\mu$ l) pri chronickom pečňovom ochorení (triedy A a B podľa Childa-Pugha), ktorí podstupovali elektívne invazívne výkony (s výnimkou laparotómie, torakotómie, kraniotómie, otvorenej operácie srdca, resekcie orgánu alebo čiastočnej resekcie orgánu) v Japonsku (M0631 (L-PLUS 1)) a v rôznych krajinách (M0634 (L-PLUS 2)). Osoby boli randomizované do skupiny buď s lusutrombopagom 3 mg alebo s placebo v pomere 1:1. Randomizácia bola stratifikovaná podľa počtu krvných doštičiek pri skríningu/zaradení a podľa primárneho invazívneho výkonu. Študijný liek sa podával perorálne až 7 dní. V 5. až 7. deň pred podaním študijného lieku sa meral počet trombocytov. Podávanie lieku sa zastavilo, ak počet trombocytov bol  $\geq$  50 000/ $\mu$ l spolu s vzostupom  $\geq$  20 000/ $\mu$ l od východiskovej hodnoty.

Inavzívny výkon sa uskutočnil medzi 9. a 14. dňom.

V štúdiu M0631 dostávalo 96 osôb lusutrombopag alebo placebo jedenkrát denne: 48 osôb v skupine s lusutrombopagom a 48 osôb v skupine s placebo. Osem osôb liečených lusutrombopagom a dvaja pacienti na placebe dostávali liek menej ako 7 dní, pretože tieto osoby splnili kritériá pre respondentu pred 7. dňom. Zo 48 osôb v skupine liečenej lusutrombopagom dostávalo 40 osôb lusutrombopag 7 dní, 4 osoby 6 dní, 1 osoba 5 dní a 3 osoby 4 dni. Zo 48 osôb v skupine s placebo bolo 46 liečených 7 dní a 2 boli liečení 4 dni.

Do štúdie M0634 bolo randomizovaných 215 osôb: 108 do skupiny s lusutrombopagom 3 mg a 107 do skupiny s placebo. Jedna osoba v skupine s lusutrombopagom odstúpila zo štúdie pred podaním študijného lieku. V skupine s lusutrombopagom 73/107 osôb (68,2 %) dostávalo študijný liek počas 7 dní. Z ostatných osôb v skupine s lusutrombopagom 15, 8 a 11 osôb dostávalo študijný liek 4, 5, a 6 dní, v tomto poradí. V skupine s placebo 94/107 osôb (87,9 %) dostávalo študijný liek 7 dní. Z ostatných osôb v skupine s placebo 5, 4 a 4 osoby dostávali študijný liek 4, 5 a 6 dní, v tomto poradí.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu M0631 bol podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov (t.j. dosiahli počet trombocytov > 50 000  $\mu$ l) pred primárnym invazívnym výkonom. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu M0634 bol podiel osôb, ktorých stav pred

primárnym invazívnym výkonom nevyžadoval transfúziu trombocytov (t.j. dosiahli počet trombocytov > 50 000  $\mu$ l) a od randomizácie do 7 dní po primárnom invazívnom výkone záchranú terapiu kvôli krvácaniu.

Aby bolo umožnené celkové porovnanie výsledkov v štúdiách M0631 a M0634, ako sú prezentované v tabuľkách 2 až 5, boli údaje zo štúdie M0631 znovu analyzované podľa primárneho koncového ukazovateľa štúdie M0634. Podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov pred primárnym invazívnym výkonom, ani záchranú terapiu kvôli krvácaniu od randomizácie do 7 dní po primárnom invazívnom výkone, bol štatisticky významne väčší v skupine s lusutrombopagom v porovnaní so skupinou s placebom pre jednotlivú štúdiu a združené analýzy (tabuľka 2).

**Tabuľka 2 Podiel subjektov, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov, ani záchranú terapiu**

|                                                           | Štúdia M0631         |                   | Štúdia M0634         |                    | Celkom               |                    |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|                                                           | 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 |
| Podiel osôb [a]<br>(počet subjektov)                      | 75,5 %<br>(37)       | 12,5 %<br>(6)     | 64,8 %<br>(70)       | 29,0 %<br>(31)     | 68,2 %<br>(107)      | 23,9 %<br>(37)     |
| Porovnanie s placebom<br>[b]: Rozdiel podielu<br>(95% CI) | 61,8<br>(46,4; 77,2) |                   | 36,6<br>(24,6; 48,5) |                    | 44,4<br>(34,9; 54,0) |                    |
| Hodnota p                                                 | < 0,0001             |                   | < 0,0001             |                    | < 0,0001             |                    |

LUSU = lusutrombopag

[a] Podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov pred primárnym invazívnym výkonom, ani záchranú terapiu (vrátane transfúzie trombocytov) kvôli krvácaniu od randomizácie do 7 dní po primárnom invazívnom výkone. Spolu s osobami, ktoré dostali transfúziu trombocytov, sa za osoby, ktoré dostali transfúziu trombocytov, zahrnuli aj tie osoby, ktoré nepodstúpili invazívny výkon, bez ohľadu na príčinu.

[b] Test podľa Cochran-Mantel-Haenszela so stratifikáciou podľa počtu trombocytov pri zaradení. V analýze združených údajov bola štúdia priadná ako stratum. Hodnota p a interval spoľahlivosti bolivypočítané použitím Waldovej metódy.

Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v štúdií M0631 a M0634 boli:

*Podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov počas štúdie (od 1. dňa po 35. deň)*

Podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov počas štúdie bol významne väčší v skupine s lusutrombopagom v jednotlivých štúdiách a združenej (štúdie M0631 a M0634) skupine s lusutrombopagom v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

**Tabuľka 3 Podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov počas štúdie (od 1. dňa po 35. deň)**

|                                                           | Štúdia M0631         |                   | Štúdia M0634         |                    | Celkom               |                    |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|                                                           | 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 |
| Podiel osôb [a]<br>(počet osôb)                           | 77,6 %<br>(38)       | 12,5 %<br>(6)     | 63,0 %<br>(68)       | 29,0 %<br>(31)     | 67,5 %<br>(106)      | 23,9 %<br>(37)     |
| Porovnanie s placebom<br>[b]: Rozdiel podielu<br>(95% CI) | 63,8<br>(48,7; 78,9) |                   | 34,7<br>(22,6; 46,8) |                    | 43,8<br>(34,2; 53,4) |                    |
| Hodnota p                                                 | < 0,0001             |                   | < 0,0001             |                    | < 0,0001             |                    |

[a] Podiel osôb, ktorých stav nevyžadoval transfúziu trombocytov počas štúdie (od 1. dňa po 35. deň). Spolu s osobami, ktoré dostali transfúziu trombocytov, sa za osoby, ktoré dostali transfúziu trombocytov, zahrnuli aj tie osoby, ktoré nepodstúpili invazívny výkon bez ohľadu na príčinu.

[b] Test podľa Cochran-Mantel-Haenszela so stratifikáciou podľa počtu trombocytov pri zaradení. V analýze združených údajov bola štúdia pridaná ako stratum. Hodnota p a interval spoľahlivosti boli vypočítané použitím Waldovej metódy.

### Podiel respondentov

Podiel osôb, ktoré splnili kritéria respondenta (definované ako vzostup počtu krvných doštičiek na  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  so vzostupom o  $\geq 20\,000/\mu\text{l}$  od východiskovej hodnoty) počas štúdie bol významne vyšší v skupine s lusutrombopagom v jednotlivých štúdiách a združenej (štúdie M0631 a M0634) skupine s lusutrombopagom v porovnaní s placebom (tabuľka 4).

**Tabuľka 4 Podiel respondentov**

|                                                           | Štúdia M0631         |                   | Štúdia M0634         |                    | Celkom               |                    |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|                                                           | 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 |
| Podiel osôb [a]<br>(počet osôb)                           | 75,5 %<br>(37)       | 6,3 %<br>(3)      | 64,8 %<br>(70)       | 13,1 %<br>(14)     | 68,2 %<br>(107)      | 11,0 %<br>(17)     |
| Porovnanie s placebom<br>[b]: Rozdiel podielu<br>(95% CI) | 68,4<br>(54,4; 82,3) |                   | 51,7<br>(41,1; 62,4) |                    | 56,9<br>(48,4; 65,4) |                    |
| Hodnota p                                                 | < 0,0001             |                   | < 0,0001             |                    | < 0,0001             |                    |

[a] Ako respondenti boli definované tie osoby, ktoré dosiahli počet trombocytov  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  so vzostupom  $\geq 20\,000/\mu\text{l}$  od východiskovej hodnoty. Za non-respondentov sa považovali tie osoby, u ktorých sa splnili kritéria pre respondenta až po transfúzii trombocytov.

[b] Test podľa Cochran-Mantel-Haenszela so stratifikáciou podľa počtu trombocytov pri zaradení. V analýze združených údajov bola štúdia pridaná ako stratum. Hodnota p a interval spoľahlivosti boli vypočítané použitím Waldovej metódy.

### Trvanie vzostupu počtu trombocytov na $\geq 50\,000/\mu\text{l}$

Trvanie vzostupu počtu trombocytov na  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  v štúdiách M0631 a M0634 a združenej (štúdie M0631 a M0634) skupine s lusutrombopagom bol významne väčší v porovnaní s placebom (tabuľka 5)

**Tabuľka 5 Trvanie vzostupu počtu trombocytov na  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$**

|                 | Štúdia M0631        |                   | Štúdia M0634         |                    | Celkom               |                    |
|-----------------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|                 | 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 |
| Súčet           |                     |                   |                      |                    |                      |                    |
| - n             | 48                  | 48                | 107                  | 107                | 155                  | 155                |
| - Medián (dni)  | 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)         |
| - Hodnota p [a] | 0,0197              |                   | 0,0002               |                    | <0,0001              |                    |

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

[a] Hodnota p sa vypočítala pomocou van Elterenovho testu so stratifikáciou podľa stavu transfúzie trombocytov. V analýze združených dát bola štúdia pridaná ako stratum.

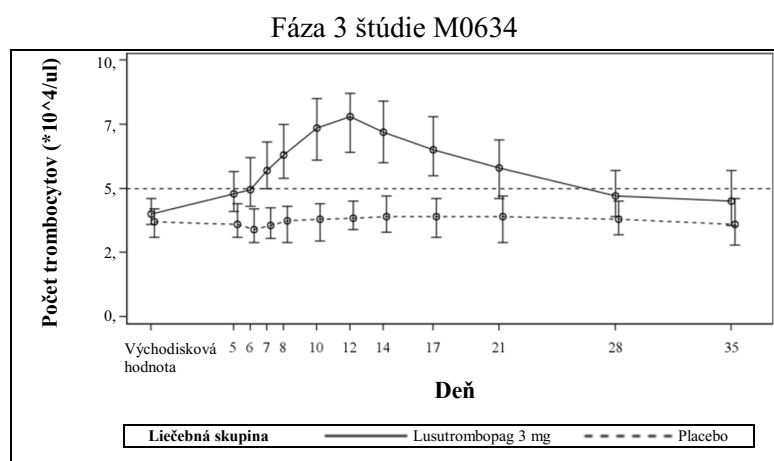
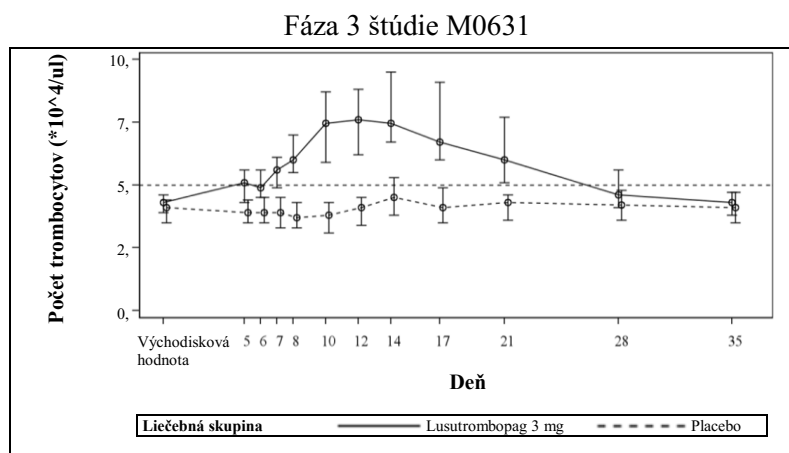
### Vývoj počtu trombocytov v čase

Priemerný (rozmedzie) maximálny počet trombocytov u osôb bez transfúzie trombocytov v skupine s lusutrombopagom v štúdiách M0631 a M0634 bol 90 200 (59 000 až 145 000)/ $\mu\text{l}$  a 86 900 (25 000 až 219 000)/ $\mu\text{l}$ , v tomto poradí; medián (rozmedzie) času na dosiahnutie maximálneho počtu trombocytov bol (6 až 28) dní a 12,0 (5 až 35) dní, v tomto poradí, a potom sa očakával pokles počtu trombocytov.

Časový priebeh počtu trombocytov u pacientov liečených lusutrombopagom bez transfúzie trombocytov a u pacientov na placebe s transfúziou trombocytov v štúdiách M0631 a M0634 je uvedený v obrázku 1.



**Obrázok 1 Profily časového priebehu počtu trombocytov krvných doštičiek v štúdiách fázy 3 u trombocytopenických pacientov s chronickým ochorením pečene (pacienti liečení lusutrombopagom bez transfúzie trombocytov a pacienti na placebe s transfúziou trombocytov)**



#### *Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene*

V štúdiu M0634 boli nesprávne zaradené 3 osoby s ochorením pečene Childovej-Pughovej triedy C (všetci v skupine s lusutrombopagom). Všetci 3 boli liečení počas 7 dní lusutrombopagom. Tieto obmedzené údaje naznačujú, že v tejto subpopulácii nedochádza k žiadnej abnormálnej schéme vzostupu trombocytov.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lusutrombopagom Shionogi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre sekundárnu trombocytopeniu pri ochoreniach pečene (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Lusutrombopag sa po perorálnom podaní absorbuje a dosahuje maximum koncentrácie za 6 až 8 hodín. Akumulačné pomery  $C_{\max}$  a AUC sú približne 2 pri opakovaných dávkach jedenkrát denne a javí sa, že ustálený stav plazmatickej koncentrácie lusutrombopagu sa dosahuje po 5. dni. Farmakokinetika lusutrombopagu bola podobná aj u zdravých osôb, aj u populácie s chronickým pečňovým ochorením. Farmakokinetické parametre u pacientov s chronickým pečňovým ochorením sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6 Farmakokinetické parametre lusutrombopagu po dávke 3 mg jedenkrát denne u pacientov s trombocytopéniou s chronickým pečeňovým ochorením (Štúdia M0634)**

| $C_{max}$ (ng/ml) | $T_{max}$ (hod)   | AUC <sub>0-τ</sub> (ng·hod/ml) | Cl/F (l/hod) |
|-------------------|-------------------|--------------------------------|--------------|
| 157 (34,7)        | 5,95 (2,03; 7,85) | 2 737 (36,1)                   | 1,10 (36,1)  |

n = 9.

Geometrický priemer (% variačný koeficient) iný ako pre  $T_{max}$ , kde je strednou hodnotou medián (rozmedzie).

#### Interakcie s jedlom:

Ani jedlo (vrátane jedla s vysokým obsahom tukov alebo vysoko kalorických diét), ani súbežné podanie s kalcium nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku lusutrombopagu.

#### Distribúcia

Pomer väzby na ľudské plazmatické bielkoviny je  $\geq 99,9$  %. Priemerný (% variačný koeficient) zjavný objem distribúcie počas terminálnej fázy lusutrombopagu u zdravých dospelých osôb (n = 16) bol 39,5 l (23,5 %).

Výsledky poukazovali, že u potkanov lusutrombopag a jeho metabolity prechádzali cez placentu k plodu.

#### Biotransformácia

Lusutrombopag je substrátom P-gp a BCRP, ale nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3 alebo OCT1. V štúdiu hmotnostnej bilancie u ľudí, použitím [<sup>14</sup>C]-lusutrombopagu, bol hlavným cirkulujúcim komponentom nezmenený lusutrombopag (97 % rádioaktivity v plazme) a metabolity ako deshexyl,  $\beta$ -oxidovaná karboxylová kyselina, taurínový konjugát  $\beta$ -oxidovanej karboxylovej kyseliny a acylglukuronid sa detegovali v menej ako 2,6 % rádioaktivity v plazme. Komponenty rádioaktivity v stolici tvorili nezmenený lusutrombopag (16 % podanej rádioaktívnej dávky) a metabolity súvisiace s  $\beta$ -oxidáciou (35 % podanej rádioaktívnej dávky), čo naznačuje, že lusutrombopag sa najprv metabolizuje  $\omega$ -oxidáciou a následne  $\beta$ -oxidáciou postranného reťazca O-hexyl. *In vitro* štúdie odhalili, že enzýmy CYP4A vrátane CYP4A11 a čiastočne CYP3A4 prispievali k  $\omega$ -oxidácii s vytvorením 6-hydroxylovaného lusutrombopagu. Liekové interakcie sprostredkované inhibíciou a indukciou niektorého enzýmu CYP4A neboli v klinickom použití hlásené. Preto nie je pravdepodobné, že induktory a inhibítory enzýmov CYP4A, vrátane CYP4A11 ovplyvňujú farmakokinetiku lusutrombopagu.

Lusutrombopag má nízky potenciál inhibovať enzýmy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5) a indukovať enzýmy CYP (CYP1A2, 2C9, a 3A4), aj enzýmy UGT (UGT1A2, 1A6, a 2B7). Lusutrombopag má tiež nízky potenciál inhibovať P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K a BSEP. Nepredpokladá sa, že lusutrombopag ovplyvňuje farmakokinetiku súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

#### Eliminácia

Lusutrombopag sa u ľudí vylučoval hlavne stolicou (približne 83 % do stolice a 1 % do moča). Geometrický priemer  $t_{1/2}$  (% variačný koeficient) bol 38,3 hodiny (18,7 %) po opakovanej perorálnej dávke 3 mg lusutrombopagu.

#### Linearita/nelinearita

$C_{max}$  aj AUC lusutrombopagu sa zvyšujú proporcionálne v dávkovacom rozmedzí s opakovanou perorálnou dávkou 0,25 až 4 mg jedenkrát denne u pacientov s chronickým pečeňovým ochorením.

## Farmakokinetika v subpopuláciách

### *Vek, pohlavie a rasa*

Populačná farmakokinetická analýza s použitím plazmatických koncentrácií lusutrombopagu z klinických štúdií s lusutrombopagom neidentifikovala klinicky významný účinok veku, pohlavia alebo rasy na farmakokinetiku lusutrombopagu.

### *Pediatrická populácia:*

U detí neboli získané žiadne farmakokinetické údaje.

### *Porucha funkcie obličiek:*

Lusutrombopag sa vzáčne vylučuje do moča (približne 1 %). Populačná farmakokinetická analýza s použitím plazmatických koncentrácií lusutrombopagu z klinických štúdií s lusutrombopagom neidentifikovala klinicky významný účinok renálnej funkcie na farmakokinetiku lusutrombopagu.

### *Porucha funkcie pečene:*

Očakáva sa, že mierna a stredne ťažká porucha funkcie pečene (mierna, Childova-Pughova trieda A; stredne ťažká, Childova-Pughova trieda B) má malý účinok na farmakokinetiku lusutrombopagu. Rozdiely vo farmakokinetike jednorázovej dávky 0,75 mg lusutrombopagu boli relatívne malé u osôb s miernou poruchou funkcie pečene, aj u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, v porovnaní so zodpovedajúcou zdravou kontrolnou skupinou. Pomery AUC vzhľadom na zodpovedajúcu zdravú kontrolnú skupinu boli 1,05 u osôb s miernou poruchou funkcie pečene a 1,20 u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Rozmedzie pozorovaných  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\tau}$  sa prekrývali u pacientov s triedami A, B a C podľa Childa-Pugha.  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\tau}$  všetkých pacientov s triedou C podľa Childa-Pugha nepresahovali maximálne hodnoty z tried A a B podľa Childa-Pugha. Kvôli obmedzene dostupným informáciám sa nemá lusutrombopag používať u pacientov s triedou C podľa Childa-Pugha, pokiaľ očakávaný prínos nepreváži očakávané riziká.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Kvôli jedinečnej špecifickosti ľudského TPO receptoru lusutrombopag nestimuluje u druhov použitých na toxikologické testovanie tvorbu trombocytov. Z tohto dôvodu údaje z toxikologického programu s týmito zvieratami neposkytujú informácie o prípadných nežiaducich účinkoch vzhľadom na nadsadenú farmakológiu u ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Lusutrombopag a jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do mlieka a koncentrácie v mlieku klesajú rovnako ako v plazme.

### Toxicita pri opakovanom podávaní

Hlavné nálezy týkajúce sa toxicity spojené s podaním lusutrombopagu zahŕňali prolongáciu PT a APTT (potkany), zvýšené aktivity plazmatických ALT a AST (potkany a psi), adrenálnu toxicitu (potkany a psi), kožné lézie a lézie predžalúdka (potkany) a renálnu toxicitu (potkany).

Liečba vysokými dávkami lusutrombopagu (10 mg/kg/deň) a dlhodobá liečba (8 týždňov) lusutrombopagom predstavuje potenciálne riziko fibrózy kostnej drene sprostredkovanvej TPO receptorom, čo je založené na výsledkoch štúdie na myšiach kmeňa TPOR-Ki/Shi s chimérickou humánnou transmembránovou doménou TPO receptoru, vloženou do myšieho TPO receptoru.

## Karcinogenéza

Lusutrombopag nebol u myší karcinogénny do dávok 20 mg/kg/deň u samcov a samíc (najmenej 45-násobná dávka humánnej klinickej expozície u dospelých založenej na AUC) alebo u potkanov do dávok 20 mg/kg/deň u samcov a 2 mg/kg/deň u samíc (49- a 30-násobok humánnej klinickej expozície u dospelých založenej na AUC, v tomto poradí).

## Mutagenéza

Lusutrombopag nebol genotoxický pri použití testu bakteriálnej reverznej mutácie, testu chromozomálnej aberácie na kultivovaných pľúcnych bunkách čínskeho škrečka alebo pri mikronukleovom teste *in vivo* na bunkách kostnej drene myší.

## Fertilita

Lusutrombopag neovplyvňoval fertilitu samcov a samíc ani skorý vývoj embrya u potkanov pri dávkach do 100 mg/kg/deň (176- a 252-násobok humánnej klinickej expozície u dospelých, založenej na AUC, v tomto poradí).

## Embryo-fetálny vývoj

Na potkanoch a králikoch sa nepreukázala teratotoxicita lusutrombopagu pri dávke do 80 mg/kg/deň a 1 000 mg/kg/deň, v tomto poradí. Nepozoroval sa žiadny účinok na viabilitu plodu alebo embryo-fetálny vývoj u králikov pri dávke do 1 000 mg/kg/deň (161-násobok humánnej klinickej expozície u dospelých, založenej na AUC). U potkanov boli nežiaduce účinky lusutrombopagu na intrauterinný rast plodu a morfológiu skeletu nasledovné: potlačenie intrauterinného rastu plodu (nízka telesná hmotnosť plodu a pokles počtu osifikovaných častí hrudnej kosti pred zrastom) pri 80 mg/kg/deň, vysoká incidencia krátkych nadpočetných krčných rebier pri 40 mg/kg/deň alebo vyšších, a vysoká incidencia krátkych nadpočetných hrudno-driekových rebier pri 4 mg/kg/deň alebo vyšších. Supresia intrauterinného rastu plodu aj prítomnosť cervikálnych rebier sa objavili pri dávkach 40 mg/kg/deň alebo vyšších, čo poukazuje na maternálnu toxicitu. Naopak krátke nadpočetné torakolumbálne rebra sa pozorovali pri dávkach bez maternálnej toxicity. V štúdií prenatálneho a postnatálneho vývoja sa zaznamenali zmeny aj u generácie F1 mláďat v deň 4 po narodení (*postnatal day*, PND) pri dávke 12,5 mg/kg/deň alebo vyšších; zrelé zvieratá generácie F1 však nevykazovali prítomnosť celého alebo krátkeho nadpočetného hrudno-driekového rebra. Na základe výsledkov štúdie embryo-fetálneho vývoja u potkanov sa odhadla úroveň bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*no observed adverse effect level*, NOAEL,) blízko 4 mg/kg/deň (23-násobok humánnej klinickej expozície u dospelých, založenej na AUC).

## Prenatálny a postnatálny vývoj

V štúdií prenatálneho a postnatálneho vývoja na potkanoch pri dávke do 40 mg/kg/deň boli nežiaduce účinky lusutrombopagu na postnatálny vývoj pri 40 mg/kg/deň nasledovné: predĺženie gestačného obdobia matiek, nízka viabilita pred odstavením, oneskorený postnatálny rast ako oneskorená negatívna geotaxia alebo oneskorené otvorenie očných viečok, nízka telesná hmotnosť mláďat, nízky index fertility samíc, sklon k nízkemu počtu žltých teliesok alebo implantácií a sklon k zvýšenému pomeru predimplačných strát a abnormálne klinické znaky, ako prominujúce anulárne prstence na chvoste po odstavení. Pri dávkach do 12,5 mg/kg/deň (89-násobok humánnej klinickej expozície u dospelých založenej na AUC) nebol prítomný na samiciach generácie F0 žiaden účinok na brezivosť, pôrod, laktáciu a postnatálny vývoj mláďat generácie F1.

## Fototoxicita

V štúdií kožnej fototoxicity nemal lusutrombopag žiaden fototoxický potenciál na bezsrstých myšiach v dávke do 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613-násobok humánnej klinickej expozície u dospelých, založenej na  $C_{max}$  [0,157 µg/ml])

## Hodnotenie environmentálneho rizika (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Štúdie na hodnotenie environmentálneho rizika ukázali, že lusutrombopag je veľmi perzistentý, vo veľkej miere sa akumuluje v biologickom materiáli a je toxický pre životné prostredie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

manitol  
mikrokryštalická celulóza  
oxid horečnatý  
laurylsíran sodný  
hydroxypropylcelulóza  
vápenatá soľ karmelózy  
stearan horečnatý

#### Filmový obal

hypromelóza  
oxid titaničitý  
trietylitrát  
mastenec  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister z OPA/hliníkovej fólie/PVC filmu s pretlačovacím krytom z hliníkovej fólie, zabalený v kartónovej škatuli. Každá škatuľa obsahuje 7 filmom obalených tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1348

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

02/2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÝ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Mupleo 3 mg filmom obalené tablety.  
lusutrombopag

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg lusutrombopagu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1348

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Mupleo

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Mulpleo 3 mg filmom obalené tablety.  
lusutrombopag

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shionogi

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Mupleo 3 mg filmom obalené tablety lusutrombopag

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Mupleo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mupleo
3. Ako užívať Mupleo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mupleo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Mupleo a na čo sa používa**

Mupleo obsahuje liečivo lusutrombopag, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných agonisti trombopoetínového receptora. Tento liek pomáha zvýšiť počet *krvných doštičiek* vo vašej krvi. Krvné doštičky sú zložky krvi, ktoré pomáhajú krvi zrážať sa a tak predchádzať krvácaniu.

Mupleo sa používa na **zníženie rizika krvácania počas operácií a iných výkonov** (vrátane extrakcie zubov alebo endoskopických výkonov). Podáva sa dospelým s nízkym počtom krvných doštičiek z dôvodu chronických ochorení pečene.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mupleo**

##### **Neužívajte Mupleo:**

- **ak ste alergický** na lusutrombopag alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „*Čo Mupleo obsahuje*“).
- Predtým, ako užijete Mupleo, **poradte sa so svojim lekárom**, či sa vás to týka.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára:

- **ak je u vás riziko tvorby krvných zrazenín** v žilách alebo tepnách alebo ak ste v minulosti mali krvné zrazeniny.
- **ak máte ťažké ochorenie pečene.**
- **ak máte odstránenú slezinu**
- **ak podstupujete liečbu interferónom**

► Predtým ako začnete užívať Mupleo, **obráťte sa na svojho lekára.**

**Prejavy krvnej zrazeniny:** sledujte akékoľvek prejavy uvedené nižšie:

- **opuch, bolesť, teplo, začervenanie** alebo zvýšená citlivosť v **dolnej končatine**
  - **náhla dýchavičnosť**, hlavne s ostrou bolesťou na hrudníku alebo zrýchleným dýchaním
  - **bolesť v oblasti brucha** (bolesť brucha), opuchnuté brucho, krv v stolici
- **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak si niečo z toho všimnete.

### **Deti a dospelávajúci**

Tento liek nedávajte deťom alebo dospelávajúcim vo veku menej ako 18 rokov, pretože sa tento liek u detí a dospelávajúcich neskúmal.

### **Iné lieky a Mulpleo**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

**Neužívajte Mulpleo**, ak ste tehotná a lekár vám to výslovne neodporučí. Účinok Lusutrombopagu Shionogi v tehotenstve nie je známy.

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **porad'te sa so svojím lekárom**.
- Počas užívania Lusutrombopagu Shionogi **používajte spoľahlivé metódy antikoncepcie**.
- **Ak otehotníte** počas liečby Lusutrombopagom Shionogi, **okamžite** to povedzte svojmu lekárovi.

**Počas liečby** Lusutrombopagom Shionogi **nedojčíte**, pretože nie je známe, či liek prechádza do mlieka.

→ **Ak už dojčíte**, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Mulpleoa nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Mulpleo obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, tj. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Mulpleo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Odporúčaná dávka:** Užívajte jednu tabletu jedenkrát denne, len počas siedmych dní, každý deň v rovnakom čase. Tabletú užite s tekutinou a prehltnite vcelku. Tabletú nežujte, nedeľte ani nedrhte. Môžete ju užiť s jedlom alebo medzi jedlami.

Liečbu začnite najmenej 8 dní pred operáciou alebo výkonom. Nemeňte dávku alebo rozvrh užívania Lusutrombopagu Shionogi, pokiaľ vám tak nepovie váš lekár alebo lekárnik.

**Ak máte ťažké ochorenie pečene**, povedzte to svojmu lekárovi pred užitím Lusutrombopagu Shionogi.

### **Ak užijete viac Lusutrombopagu Shionogi, ako máte**

Ak užijete viac Lusutrombopagu Shionogi, ako máte, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Ak je to možné, ukážte im obal lieku alebo túto písomnú informáciu. Kvôli vedľajším účinkom spojeným s nadmerným počtom krvných doštičiek, ako sú krvné zrazeniny, vás budú sledovať (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“ a časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).



### **Ak zabudnete užiť tabletu**

Ak zabudnete užiť tabletu Mulpleo, užite ju čo najskôr v ten istý deň, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku aby ste nahradili vynechanú tabletu.

### **Ak prestanete užívať Mulpleo**

Neprestaňte užívať Mulpleo bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom a Lusutrombopagu Shionogi neužívajte viac ako 7 dní.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

### **Vyššie riziko krvnej zrazeniny**

Niektorí ľudia majú vyššie riziko krvnej zrazeniny, vrátane ľudí s ochorením pečene. Lieky ako Mulpleo môžu tento problém zhoršiť.

**Prejavy krvnej zrazeniny:** dajte si pozor na prejavy uvedené nižšie:

- **opuch, bolesť, teplo, začervenanie** alebo citlivosť na **dolnej končatine**
  - **náhla dýchavičnosť**, hlavne s ostrou bolesťou na hrudníku alebo zrýchleným dýchaním
  - **bolesť v oblasti brucha** (bolesť brucha), opuchnuté brucho, krv v stolici
- **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak si niečo z toho všimnete.

### **Časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):*

- Bolesť hlavy
- Pocit na vracanie
- Krvná zrazenina v pečeni (trombóza portálnej žily)
- Vyrážka.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Mulpleo**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na kartónovej škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Mulpleo obsahuje

- Liečivo je lusutrombopag. Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg lusutrombopagu.
- Ďalšie zložky sú:
  - **Jadro tablety:** manitol, mikrokryštalická celulóza, oxid horečnatý, laurylsíran sodný, hydroxypropylcelulóza, vápenatá soľ karmelózy a stearan horečnatý
  - **Filmový obal:** hypromelóza, oxid titaničitý, trietylitrát, mastenec a červený oxid železitý (E172)

### Ako vyzerá Mulpleo a obsah balenia

Mulpleo 3 mg filmom obalené tablety sú svetlo červené, okrúhle s priemerom 7 mm, s vytlačerným znakom Shionogi nad identifikačným kódom "551" na jednej strane a s vytlačeným znakom sily "3" na druhej strane.

Mulpleo sa dodáva v hliníkových blistroch a kartónovej škatuli, ktorá obsahuje 7 filmom obalených tabliet.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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/Τηλ:  
+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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

## **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.