

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mulpleo 3 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg лусутромбопаг (lusutrombopag).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Светлочервени кръгли филмирани таблетки с диаметър 7,0 mm с вдлъбнато релефно означение на търговската марка „Shionogi“ над идентификационния код „551“ от едната страна и с вдлъбнато релефно означение на количеството на активното вещество „3“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mulpleo е показан за лечение на тежка тромбоцитопения при възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване, подложени на инвазивни процедури (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 3 mg лусутромбопаг веднъж дневно в продължение на 7 дни.

Процедурата трябва да се проведе от ден 9 след започване на лечението с лусутромбопаг. Броят на тромбоцитите трябва да бъде измерен преди процедурата.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, трябва се вземе възможно най-скоро. Не трябва да се взема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Продължителност на лечението

Mulpleo не трябва да се приема повече от 7 дни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради ограничената налична информация, безопасността и ефикасността на Mulpleo при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не са установени (вж. точки 4.4 и 5.1). Не се очаква корекция на дозата при тези пациенти. Терапия с лусутромбопаг при пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да започне само ако очакваната полза превишава очакваните рискове (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен (клас А по Child-Pugh) до умерена степен (клас В по Child-Pugh) на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на лусутромбопаг при деца и юноши (на възраст < 18 години) все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Mulpleo е предназначен за перорално приложение. Филмираната таблетка трябва да се приема веднъж дневно с течност, да се гълта цяла и да не се дъвче, разделя или разтрошава. Може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромботични/тромбоемболични усложнения

При пациенти с хронично чернодробно заболяване има риск от тромбоза на порталната вена и мезентериална венозна тромбоза. Рискът може да се увеличи поради наличието на инвазивна процедура. Известно е че, тромбоемболични и тромботични усложнения възникват при употребата на агонисти на тромбопоетините (ТРО) рецептори, чийто механизъм на действие е свързан с повишаване на броя на тромбоцитите. Необходимо е повишено внимание по отношение на тромбоемболичните събития след инвазивни процедури, както и след лечението независимо от броя на тромбоцитите. При пациенти с тромбоза или тромбоемболия, с анамнеза за тромбоза или тромбоемболия при отсъствие на хепатопетален кръвоток в главния ствол на порталната вена или при пациенти с вродена коагулопатия рискът от тромбоза или тромбоемболия може да се увеличи. Тези пациенти трябва да бъдат клинично наблюдавани при лечение с лусутромбопаг.

Тежка степен на чернодробно увреждане

Съществува ограничена информация за употребата на лусутромбопаг при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.1). Лусутромбопаг трябва да се използва, при такива пациенти, само ако очакваната полза надвишава очакваните рискове (вж. точки 4.2 и 5.2).

Поради нестабилното състояние на тези пациенти те трябва да бъдат подпомогнати в съответствие с клиничната практика чрез внимателно наблюдение за ранни признаци на влошаване или ново начало на чернодробна енцефалопатия, асцит и тенденция към тромбоза или кървене чрез проследяване на функционалните чернодробни показатели, изследванията, използвани за оценка на статуса на кръвосъсирване, и чрез образна диагностика на порталната васкулатура, ако е необходимо. Освен това, въпреки че не се налага коригиране на дозата при тези пациенти, броят на тромбоцитите трябва да се измерва поне веднъж приблизително 5 дни след първата доза и при необходимост след това. Трябва да се вземат подходящи мерки, като

спиране на лусутромбопаг, ако броят на тромбоцитите достигне $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ в резултат на увеличение от $20\ 000/\mu\text{l}$ спрямо изходното ниво.

Употреба при пациенти с хронично чернодробно заболяване, подложени на инвазивни процедури

Лусутромбопаг трябва да се използва, когато се счита, че рискът от кървене е висок според стойностите на клиничните лабораторни изследвания, например броя на тромбоцитите и системата на коагулация и фибринолиза, според клиничните симптоми и вида на инвазивната процедура. Ефикасността и безопасността на лусутромбопаг не са установени, когато се прилага преди лапаротомия, торакотомия, операция на отворено сърце, краниотомия или ексцизия на органи.

Повторно лечение

Има ограничена информация за употребата на лусутромбопаг при пациенти, които преди това са били изложени на лусутромбопаг.

Употреба при пациенти с анамнеза за спленектомия

Ефикасността и безопасността на лусутромбопаг не са установени, когато се прилага при пациенти с анамнеза за спленектомия. Броят на тромбоцитите трябва внимателно да се наблюдава при пациенти с анамнеза за спленектомия, лекувани с лусутромбопаг.

Едновременно приложение с интерферонові препарати

Известно е че, интерферонові препарати намаляват броя на тромбоцитите и това трябва да се има предвид при едновременното приложение на лусутромбопаг и интерферонові препарати.

Пациенти с телесно тегло <45 kg

Има ограничена информация относно употребата на лусутромбопаг при пациенти с телесно тегло <45 kg. Броят на тромбоцитите трябва да се измерва поне веднъж приблизително 5 дни след първата доза и при необходимост след това. Трябва да се вземат подходящи мерки, като спиране на лусутромбопаг, ако броят на тромбоцитите достигне $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ в резултат на увеличение от $20\ 000/\mu\text{L}$ спрямо изходното ниво.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на P-гр и BCRP

Лусутромбопаг е субстрат на P-гр и BCRP, но не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. В клиничното проучване за лекарствени взаимодействия едновременното приложение на циклоспорин, двоен инхибитор на P-гр и BCRP, повишава стойностите на C_{max} и AUC_{inf} на лусутромбопаг с приблизително 20% в сравнение със самостоятелното приложение на лусутромбопаг. Поради това потенциално взаимодействие с инхибитори на P-гр или BCRP не може да бъде изключено, но не е необходима корекция на дозата при препоръчителната клинична доза 3 mg при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Mulpleo трябва да се използва заедно с контрацепция (вж. подточка „Бременност“ и точка 5.3).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на лусутромбопаг при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Mulpleo не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали лусутромбопаг или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучванията, провеждани при животни, показват, че лусутромбопаг се секретира в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Поради това не може да се изключи риск за кърмачето. Mulpleo не трябва да се прилага при кърмачки, тъй като се екскретира в майчиното мляко при животните.

Фертилитет

Лусутромбопаг не оказва влияние върху мъжкия или женския фертилитет при плъхове при дози до 176 и 252 пъти клиничните експозиции при възрастни въз основа на AUC съответно при мъже и жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Лусутромбопаг да има влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са главоболие (4,7%, 8/171 пациенти в групата с лусутромбопаг, 3,5%, 6/170 пациенти в плацебо групата), гадене (2,3%, 4/171 пациенти в групата с лусутромбопаг, 4,1% 7/170 пациенти в плацебо групата), тромбоза на порталната вена (1,2%, 2/171 пациенти в групата с лусутромбопаг; 1,2%, 2/170 пациенти в плацебо групата) и обрив (1,2%, 2/171 пациенти в групата с лусутромбопаг; 0%, 0/170 пациенти в плацебо групата).

Таблица със списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции при употреба на 3 mg лусутромбопаг веднъж дневно до 7 дни при рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с хронично чернодробно заболяване, подложени на инвазивна процедура (M0626, M0631 и M0634; N=171), са изброени в таблица 1 по системно-органични класове по MedDRA.

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органичен клас	Нежелана реакция - Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Гадене
Хепатобилиарни нарушения	Тромбоза на порталната вена
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив

^a Категория по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$)

Описание на избрани нежелани реакции

Тромботични/тромбоемболични усложнения

Съобщава се за тромбоза на порталната вена в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания фаза 3 с 3 mg лусутромбопаг веднъж дневно до 7 дни (1,2%, 2/171 пациенти); честотата е сравнима с тази при плацебо групата (1,2%, 2/170 пациенти); съобщава се за един случай на сърдечна камерна тромбоза (0,6%, 1/171) само в групата с лусутромбопаг. В проучване фаза 2b един пациент има тромбоза на порталната вена, съобщена като нежелано събитие, възникващо по време на лечението (treatment-emergent adverse event, TEAE), в групите с лусутромбопаг 2 mg и 4 mg. Един пациент има мезентериална венозна тромбоза, съобщена като TEAE в групата с лусутромбопаг 4 mg; двама пациенти имат мезентериална венозна тромбоза, съобщена като TEAE в плацебо групата (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Предозирането може да предизвика прекомерно увеличение на броя на тромбоцитите и впоследствие може да доведе до медицинско състояние, предразполагащо към развитие на тромбоза и тромбоемболия. Няма специфичен антидот при предозиране с лусутромбопаг. Броят на тромбоцитите трябва да се измерва често и състоянието на пациентите трябва внимателно да се наблюдава. Тъй като степента на свързване на лусутромбопаг със серумните протеини е висока, смята се, че хемодиализата не е ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX07

Механизъм на действие

Лусутромбопаг е агонист на TPO рецепторите, активен след перорално приложение. Лусутромбопаг действа върху хематопоеичните стволови клетки и върху трансмембрания домейн на човешките TPO рецептори, експресирани в мегакариоцитите, за да се стимулират мегакариоцитите да пролиферират и диференцират чрез сигнален трансдукционен път за възходящо регулиране на производството, подобен на използвания от ендогенния TPO, като по този начин се стига до тромбоцитопоеза.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 за оценка на лусутромбопаг спрямо плацебо при участници с тромбоцитопения (брой на тромбоцитите < 50 000/ μ l) с хронично чернодробно заболяване (клас А и В по Child-Pugh), подложени на планови инвазивни процедури (с изключение на лапаротомия, торакотомия, краниотомия, отворена сърдечна операция, резекция на орган или частична резекция на орган) в Япония (M0631 (L-PLUS 1)) и много други страни (M0634 (L-PLUS 2)). Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават 3 mg лусутромбопаг или плацебо. Рандомизирането е стратифицирано по броя на тромбоцитите при скрининг/изходно ниво и първична инвазивна процедура. Проучваното лекарство е приложено перорално в продължение

на до 7 дни. На Ден 5 до Ден 7 броят на тромбоцитите е измерван преди прилагане на проучваното лекарство. Прилагането на проучваното лекарство е преустановено, ако броят на тромбоцитите е $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ заедно с увеличение от $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ спрямо изходното ниво.

Инвазивна процедура е извършена в периода между Ден 9 и Ден 14.

В проучване M0631 96 участници са получавали лусутромбопаг или плацебо веднъж дневно: 48 участници в групата с лусутромбопаг и 48 участници в плацебо групата. Осем участници, лекувани с лусутромбопаг, и двама участници, третирани с плацебо, са получили по-малко от 7 дни лечение, тъй като те са изпълнили критерия за клиничен отговор преди Ден 7. Сред 48-те участници в групата с лусутромбопаг, 40 участници са получавали лусутромбопаг в продължение на 7 дни, четирима участници – 6 дни, един участник – 5 дни и трима участници – 4 дни. Сред 48-те участници в плацебо групата 46 са лекувани в продължение на 7 дни и двама са лекувани в продължение на 4 дни.

В проучване M0634 са рандомизирани 215 участници: 108 в групата с лусутромбопаг 3 mg и 107 в плацебо групата. Един участник в групата с лусутромбопаг се е оттеглил от проучването преди прилагането на проучваното лекарство. В групата с лусутромбопаг 73/107 участници (68,2%) са получавали проучваното лекарство в продължение на 7 дни. От останалите участници в групата с лусутромбопаг 15, 8, и 11 участници са получавали изпитваното лекарство съответно в продължение на 4, 5 и 6 дни. В плацебо групата 94/107 участници (87,9%) са получавали проучваното лекарство в продължение на 7 дни. От останалите участници в плацебо групата 5, 4, и 4 участници са получавали изпитваното лекарство съответно в продължение на 4, 5 и 6 дни.

Първичната крайна точка в проучване M0631 представлява процентът участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити (т.е. с достигнат брой на тромбоцитите $>50\ 000/\mu\text{l}$) преди първичната инвазивна процедура. Първичната крайна точка в проучване M0634 представлява дялът участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити (т.е. с достигнат брой на тромбоцитите $>50\ 000/\mu\text{l}$) преди първичната инвазивна процедура, както и от спасителна терапия при кървене от момента на рандомизиране до 7 дни след първичната инвазивна процедура.

За да се даде възможност за цялостно сравнение на резултатите в проучвания M0631 и M0634, както е представено в таблица 2 до таблица 5, данните от проучване M0631 са повторно анализирани според първичната крайна точка за проучване M0634. Дялът участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити преди първичната инвазивна процедура, както и от спасителна терапия при кървене от момента на рандомизирането до 7 дни след първичната инвазивна процедура, е статистически значимо по-висок в групата с лусутромбопаг в сравнение с плацебо групата при индивидуалното проучване и сборните анализи (Таблица 2).

Таблица 2 Дял участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити и спасителна терапия

	Проучване M0631		Проучване M0634		Общо	
	LUSU 3 mg N = 49	Плацебо N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Плацебо N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Плацебо N = 155
Дял участници [a] (брой участници)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Сравнение с плацебо [б]: Разлика в дяловете (95% ДИ)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = лусутромбопаг

[a] Дял участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити преди първичната инвазивна процедура, както и от спасителна терапия (включително трансфузия на тромбоцити) при кървене от момента на рандомизиране до 7 дни след първичната инвазивна процедура. Освен участниците, които са

получили трансфузия на тромбоцити, участниците, на които не е извършена инвазивна процедура, независимо от причината, се считат за получаващи трансфузия на тромбоцити.

[б] Тест на Cochran-Mantel-Haenszel с брой на тромбоцитите на изходно ниво като страта. В анализа на сборните данни проучването е добавено като страта. Р-стойността и доверителният интервал са изчислени по метода на Wald.

Ключовите вторични крайни точки в Проучвания M0631 и M0634 са

Дял участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити по време на проучването (от Ден 1 до Ден 35)

Делът участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити по време на проучването е статистически значимо по-висок в групите с лусутромбопаг при индивидуалните проучвания и сборната група с лусутромбопаг (Проучвания M0631 и M0634) в сравнение с плацебо (таблица 3).

Таблица 3 Дял пациенти, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити по време на проучването (от Ден 1 до Ден 35)

	Проучване M0631		Проучване M0634		Общо	
	LUSU 3 mg N = 49	Плацебо N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Плацебо N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Плацебо N = 155
Дял участници [а] (брой участници)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Сравнение с плацебо [б]: Разлика в дяловете (95% ДИ)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Р стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[а] Дял участници, които не се нуждаят от трансфузия на тромбоцити по време на проучването (т.е. от Ден 1 до Ден 35) Освен участниците, които са получили трансфузия на тромбоцити, участниците, на които не е извършена инвазивна процедура, независимо от причината, се считат за получаващи трансфузия на тромбоцити.

[б] Тест на Cochran-Mantel-Haenszel с брой на тромбоцитите на изходно ниво като страта. В анализа на сборните данни проучването е добавено като страта. Р-стойността и доверителният интервал са изчислени по метода на Wald.

Дял на респондерите

Делът участници, които отговарят на критерия за респондер (определен като увеличение на броя на тромбоцитите до $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ с увеличение $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ от изходното ниво) по време на проучването, е значително по-висок в групите с лусутромбопаг при отделните проучвания и сборната група с лусутромбопаг (Проучвания M0631 и M0634) в сравнение с плацебо (таблица 4).

Таблица 4 Дял на респондерите

	Проучване M0631		Проучване M0634		Общо	
	LUSU 3 mg N = 49	Плацебо N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Плацебо N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Плацебо N = 155
Дял участници[а] (брой участници)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Сравнение с плацебо [б]: Разлика в дяловете (95% ДИ)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
Р стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[а] Респондерът се определя като участник, който е достигнал брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ с увеличение от $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ спрямо изходното ниво. Участникът се счита за нереспондер, ако отговаря на критерия за респондер едва след трансфузия на тромбоцити.

[б] Тест на Cochran-Mantel-Haenszel с брой на тромбоцитите на изходно ниво като страта. В анализа на сборните данни проучването е добавено като страта. Р-стойността и доверителният интервал са изчислени по метода на Wald.

Продължителност на увеличението на броя на тромбоцитите до $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

Продължителността на увеличението на броя на тромбоцитите до $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ в Проучвания M0631 и M0634 и в сборната група с лусутромбопаг (Проучвания M0631 и M0634) е значимо по-голяма в сравнение с плацебо (таблица 5).

Таблица 5 Продължителност на увеличението на броя на тромбоцитите до $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

	Проучване M0631		Проучване M0634		Общо	
	LUSU 3 mg N = 49	Плацебо N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Плацебо N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Плацебо N = 155
Общо						
- n	48	48	107	107	155	155
- Медиана (дни)	21,1	3,4	15,1	1,0	17,3	1,8
- (Q1, Q3)	(13,7; 25,5)	(0,0; 11,3)	(6,6; 23,9)	(0,0; 9,2)	(9,7; 24,4)	(0,0; 9,5)
- P стойност [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

LUSU = лусутромбопаг; Q1 = 25-ти перцентил; Q3 = 75-ти перцентил

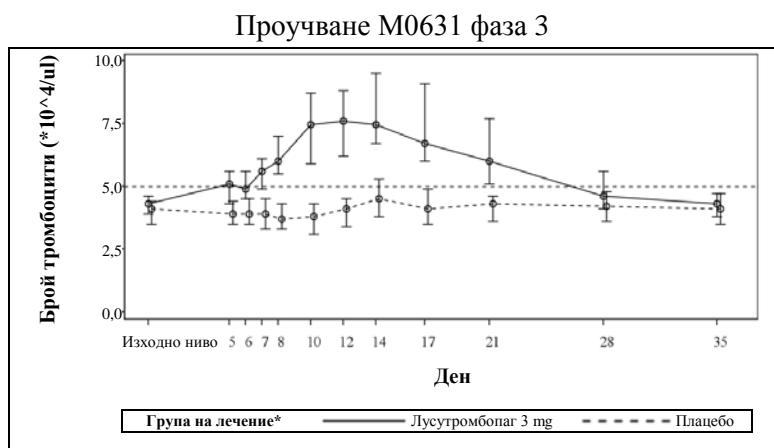
[a] P-стойността е изчислена чрез тест на van Elteren със статус на тромбоцитна трансфузия като страта. В анализа на сборните данни проучването е добавено като страта.

Изменение на броя на тромбоцитите във времето

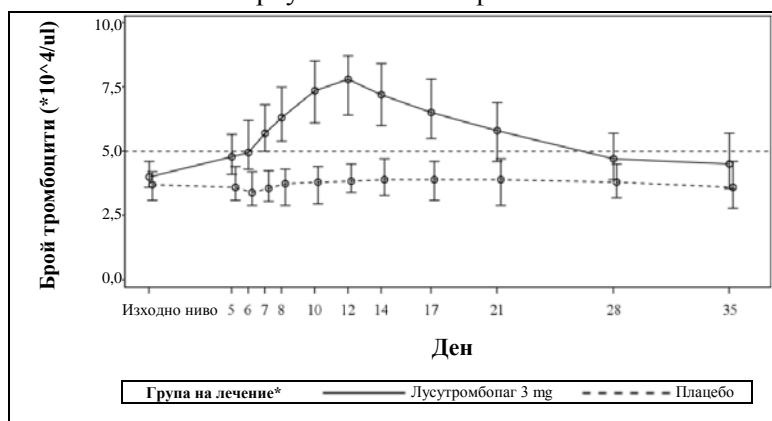
Средната стойност (диапазонът) на максималния брой тромбоцити при участниците без трансфузия на тромбоцити в групата с лусутромбопаг в Проучвания M0631 и M0634 е съответно 90 200 (59 000 – 145 000)/ μl и 86 900 (25 000 – 219 000)/ μl ; медианата (диапазонът) на времето до достигане на максималния брой тромбоцити е съответно 14 (6 – 28) дни и 12 (5 – 35) дни, след което се очаква намаляване на броя на тромбоцитите.

Изменението на броя на тромбоцитите във времето при участниците, лекувани с лусутромбопаг без трансфузия на тромбоцити, и участниците, приемали плацебо с трансфузия на тромбоцити, в Проучвания M0631 и M0634 е представена на фигура 1.

Фигура 1 Профили на изменението на броя на тромбоцитите във времето в проучвания фаза 3 при тромбоцитопенични пациенти с хронично чернодробно заболяване (участници, лекувани с лусутромбопаг без трансфузия на тромбоцити, и участници, приемали плацебо с трансфузия на тромбоцити)



Проучване M0634 фаза 3



Пациенти с тежко чернодробно увреждане

В проучване M0634 3 участници с чернодробно заболяване клас C по Child-Pugh са погрешно включени (всички в групата с лусутромбопаг). Всичките 3 получават лечение в продължение на 7 дни с лусутромбопаг. Тези ограничени данни не предполагат да има необичаен модел на увеличение на броя на тромбоцитите в тази субпопулация.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Mulpleo във всички подгрупи на педиатричната популация за тромбоцитопения вследствие на чернодробно заболяване (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лусутромбопаг се абсорбира като се достига пикова концентрация 6 до 8 часа след перорално приложение. Индексът на кумулиране на C_{max} и AUC е приблизително 2 при многократно приложение веднъж дневно и стационарното състояние на плазмената концентрация на лусутромбопаг изглежда се постига след Ден 5. Фармакокинетиката на лусутромбопаг е сходна както при здрави участници, така и при популацията с хронично чернодробно заболяване. Фармакокинетичните параметри при пациенти с хронично чернодробно заболяване са показани в таблица 6.

Таблица 6 Фармакокинетични параметри на лусутромбопаг след доза 3 mg веднъж дневно при тромбоцитопенични пациенти с хронично чернодробно заболяване (Проучване M0634)

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

n = 9.

Средна геометрична стойност (% CV), различна от тази на T_{max} , която е медиана (диапазон).

Взаимодействие с храна

Нито храните (включително диета с високо съдържание на мазнини и висококалорични храна), нито едновременното приложение с калций имат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лусутромбопаг.

Разпределение

Коефициентът на свързване с човешките плазмени протеини е $\geq 99,9\%$. Средният (коефициент на вариация в %) привиден обем на разпределение на лусутромбопаг по време на терминалната фаза при здрави възрастни участници (n = 16) е 39,5 l (23,5%).

При плъхове резултатите показват, че лусутромбопаг и неговите метаболити преминават през плацентата към фетуса.

Биотрансформация

Лусутромбопаг е субстрат на P-гр и BCRP, но не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или OCT1. В изследване на баланса на масата при хора, при което се използва [¹⁴C]-лусутромбопаг, непромененият лусутромбопаг (97% от радиоактивността в плазмата) е основният циркулиращ компонент, а метаболитите, като дехексил, β-оксидирана карбоксилна киселина, тауринов конюгат на β-оксидирана карбоксилна киселина и ацил глюкуронид се откриват с по-малко от 2,6% от радиоактивността в плазмата. Във фецеса компонентите на радиоактивността са непроменен лусутромбопаг (16% от приложената радиоактивност) и свързаните с β-оксидацията метаболити (35% от приложената радиоактивност), което предполага, че лусутромбопаг се метаболизира първо чрез ω-оксидация и впоследствие се метаболизира чрез β-оксидация на O-хексилната странична верига. *In vitro* проучванията показват, че ензимите CYP4, включително CYP4A11 и отчасти CYP3A4, допринасят за ω-оксидацията за образуване на 6-хидроксилиран лусутромбопаг. В клиничната употреба не са съобщени лекарствени взаимодействия чрез инхибиране и индукция на ензими CYP4A. Поради това е малко вероятно индуктори и инхибитори на ензими CYP4A, включително CYP4A11, да повлияят на фармакокинетиката на лусутромбопаг.

Лусутромбопаг има нисък потенциал да инхибира CYP ензимите (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4/5) и да индуцира както CYP ензими (CYP1A2, 2C9 и 3A4), така и UGT ензими (UGT1A2, 1A6 и 2B7). Лусутромбопаг също има нисък потенциал да инхибира P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K и BSEP. Смята се, че лусутромбопаг не оказва влияние върху фармакокинетиката на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Елиминиране

Лусутромбопаг се екскретира главно чрез фецеса при хората (приблизително 83% във фецеса и 1% в урината).

Средното геометрично $t_{1/2}$ (коефициент на вариация в %) е 38,3 часа (18,7%) след многократно перорално приложение на 3 mg лусутромбопаг.

Линейност/нелинейност

Както C_{max} , така и AUC на лусутромбопаг се увеличават пропорционално на дозата при многократно перорално приложение над дозовия диапазон 0,25 до 4 mg веднъж дневно при пациенти с хронично чернодробно заболяване.

Фармакокинетика при субпопулациите

Възраст, пол и раса

Популационен фармакокинетичен анализ, при който се използват плазмени концентрации на лусутромбопаг от клинични проучвания с лусутромбопаг, не установява клинично значим ефект на възрастта, пола или расата върху фармакокинетиката на лусутромбопаг.

Педиатрична популация

Не са получени фармакокинетични данни при деца.

Бъбречно увреждане

Лусутромбопаг рядко се екскретира в урината (приблизително 1%). Популационен фармакокинетичен анализ, при който се използват плазмени концентрации на лусутромбопаг от клинични проучвания с лусутромбопаг, не установява клинично значим ефект на бъбречната функция върху фармакокинетиката на лусутромбопаг.

Чернодробно увреждане

При лека и умерена степен на чернодробно увреждане (лека, клас А по Child-Pugh; умерена, клас В по Child-Pugh) се очаква незначителен ефект върху фармакокинетиката на лусутромбопаг. Разликите във фармакокинетиката на единична доза 0,75 mg лусутромбопаг са сравнително малки при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с контролната група от здрави индивиди. Коефициентът на AUC по отношение на контролната група от здрави индивиди е 1,05 при участници с лека степен на чернодробно увреждане и 1,20 при участници с умерена степен на чернодробно увреждане.

Диапазоните на установените C_{max} и AUC_{0-t} се припокриват при пациентите с клас А, В и С по Child-Pugh. C_{max} и AUC_{0-t} на всички пациенти с клас С по Child-Pugh не надвишават максималните стойности от клас А и В по Child-Pugh. Поради ограничената налична информация лусутромбопаг не трябва да се използва при пациенти с клас С по Child-Pugh, освен ако очакваната полза не надвишава очакваните рискове.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лусутромбопаг не стимулира производството на тромбоцити при видовете, използвани за токсикологично изследване, поради уникалната специфичност на човешките TPO рецептори. По този начин данните от токсикологичната програма при тези животни не показват потенциални нежелани ефекти, свързани с прекомерно засилените фармакологични ефекти при хора.

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

При плъхове лусутромбопаг и неговите метаболити се екскретират в млякото и концентрациите в млякото намаляват, както тези в плазмата.

Токсичност при многократно приложение

Основните находки по отношение на токсичността свързани с приложението на лусутромбопаг, включват удължаване на PT и APTT (при плъхове), повишена активност на ALT и AST в плазмата (при плъхове и кучета), надбъбречна токсичност (при плъхове и кучета), лезии на кожата и в предстомаха (при плъхове) и бъбречна токсичност (при плъхове).

При висока доза (10 mg/kg/ден) и дългосрочно третиране (8 седмици) с лусутромбопаг има потенциален риск от фиброза в костния мозък чрез човешките TPO рецептори според резултатите от изследване при мишки TPOR-Ki/Shi с трансмембранен домейн на химерни човешки TPO рецептори, въведени в миши TPO рецептори по метода „knock-in“.

Канцерогенеза

Лусутромбопаг не е канцерогенен за мишки при дози до 20 mg/kg/ден за мъжки и женски мишки (доза, която е поне 45 пъти по-висока от клиничната експозиция при възрастни хора въз основа на AUC) или за плъхове при дози до 20 mg/kg/ден за мъжки плъхове и 2 mg/kg/ден за женски плъхове (доза, която е съответно 49 и 30 пъти по-висока от клиничните експозиции при възрастни хора въз основа на AUC).

Мутагенеза

Лусутромбопаг не е генотоксичен, когато се изследва чрез бактериален тест за обратни мутации, тест за хромозомни аберации с култивирани белодробни клетки от китайски хамстер или *in vivo* микронуклеус тест с клетки от костен мозък на мишка.

Фертилитет

Лусутромбопаг не оказва влияние върху мъжкия и женския фертилитет и ранното ембрионално развитие при плъхове в дози до 100 mg/kg/ден (съответно 176 и 252 пъти по-високи от клиничните експозиции при възрастни хора въз основа на AUC).

Ембрио-фетално развитие

Лусутромбопаг не показва тератогенност при плъхове и зайци съответно до 80 mg/kg/ден и 1000 mg/kg/ден. Не се наблюдават ефекти върху феталната жизнеспособност или ембрио-феталното развитие при зайци при дози до 1000 mg/kg/ден (161 пъти по-високи от клиничните експозиции при възрастни хора въз основа на AUC). При плъхове се наблюдават нежелани реакции от страна на лусутромбопаг върху вътрематочния фетален растеж и скелетната морфология, както следва: потискане на вътрематочния фетален растеж (ниско телесно тегло на фетусите и намаление в броя на осифицираните участъци на стерналните сегменти) при 80 mg/kg/ден и висока честота на образуване на къси цервикални допълнителни ребра при 40 mg/kg/ден или повече, както и висока честота на образуване на късо торако-лумбално допълнително ребро при 4 mg/kg/ден или повече. Потискане на вътрематочния фетален растеж както и цервикални ребра се наблюдават при дози (40 mg/kg/ден или повече), показващи майчина токсичност. В същото време къси торако-лумбални допълнителни ребра се наблюдават при дози без майчина токсичност. Промените се наблюдават и при малки от F1 в постнатален ден (PND) 4 при 12,5 mg/kg/ден или повече в проучването на пренаталното и постнаталното развитие; обаче при зрелите животни от F1 не се наблюдава пълно и късо торако-лумбално допълнително ребро. Въз основа на резултатите се изчислява, че нивото без наблюдавани нежелани ефекти (no observed adverse effect level, NOAEL) е почти 4 mg/kg/ден в проучването за ембрио-фетално развитие при плъхове (23 пъти по-високо от клиничните експозиции при възрастни хора въз основа на AUC).

Пренатално и постнатално развитие

В проучване на пренаталното и постнаталното развитие при плъхове при дози до 40 mg/kg/ден са наблюдавани нежелани реакции от страна на лусутромбопаг върху постнаталното развитие при 40 mg/kg/ден, както следва: удължаване на гестационния период при майките, ниска жизнеспособност преди отбиване, забавен постнатален растеж, например забавен отрицателен геотаксис или забавено отваряне на клепачите, ниско телесно тегло на малките, нисък индекс на фертилитета на женските, тенденция към намален брой жълти тела или имплантации и тенденция към повишена честота на предимплантационни загуби и необичайни клинични признаци, като изпъкнали ануларни пръстени на опашката след отбиване. Не са наблюдават ефекти върху бременността, раждането, лактацията на женските от F0 и върху постнаталното развитие на малките от F1 при дози до 12,5 mg/kg/ден (89 пъти по-високи от клиничните експозиции при възрастни хора въз основа на AUC).

Фототоксичност

Лусутромбопаг не показва фототоксичен потенциал в проучването за фототоксичност към кожата при безкосмести мишки при дози до 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613 пъти по-високи от клиничните експозиции при възрастни въз основа на C_{max} [0,157 µg/ml]).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че лусутромбопаг има потенциал да бъде много устойчив, много биоакмулиращ и токсичен за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Магнезиев оксид
Натриев лаурилсулфат
Хидроксипропилцелулоза
Кармелоза калций
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид
Триетилцитрат
Талк
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от ОРА/алуминиево фолио/PVC филм, покрит с алуминиево фолио, през което се избутва таблетката, опакован в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 7 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1348

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02/2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

MPF B.V. (Manufacturing Packaging Farmaca)
Appelhof 13
8465RX Oudehaske
НИДЕРЛАНДИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mulpleo 3 mg филмирани таблетки
лусутромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg лусутромбопаг

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1348

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mupleo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mulpleo 3 mg филмирани таблетки
лусутромбопаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Mulpleo 3 mg филмирани таблетки лусутромбопаг (lusutrombopag)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mulpleo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mulpleo
3. Как да приемате Mulpleo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mulpleo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mulpleo и за какво се използва

Mulpleo съдържа активното вещество лусутромбопаг, което принадлежи към група лекарства, наречени агонисти на рецептора на тромбоектин. Лекарството помага да се увеличи броят на *тромбоцитите* в кръвта Ви. Тромбоцитите са кръвни компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва и така предотвратяват кървенето.

Mulpleo се използва за **намаляване на риска от кървене по време на операция и други процедури** (включително екстракция на зъб и ендоскопия). Лекарството се дава на възрастни, които имат малък брой тромбоцити поради хронично чернодробно заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mulpleo

Не приемайте Mulpleo:

- ако сте алергични към лусутромбопаг или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „*Какво съдържа Mulpleo*”).
 - **Консултирайте се с Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас, преди да приемете Mulpleo

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар:

- ако сте в риск от образуване на кръвни съсиреци във вените или артериите или ако преди сте имали кръвни съсиреци.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако сте с отстранен далак.

- ако сте на терапия с интерферон.

► **Консултирайте се с Вашия лекар** преди да приемете Mulpleo, ако някое от изброените се отнася за Вас.

Признаци на образуван тромб: внимавайте за някой от признаците по-долу:

- **подуване, болка, топлина, зачервяване** или болезненост в **крака**.
- **внезапен задух**, особено с остра болка в гърдния кош или учестено дишане.
- **болка в корема**, подут корем, кръв в изпражненията.

► **Потърсете незабавно медицинска помощ** ако забележите някое от изброените.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години, тъй като лекарството не е проучено при деца и юноши.

Други лекарства и Mulpleo

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Не приемайте Mulpleo, ако сте бременна, освен ако не е изрично препоръчано от Вашия лекар. Ефектът на Mulpleo по време на бременност не е установен.

- **Информирайте Вашия лекар**, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- **Използвайте надеждни методи за контрацепция**, докато приемате Mulpleo.
- **Ако забременеете** по време на лечението с Mulpleo, информирайте Вашия лекар **незабавно**.

Не трябва да кърмите по време на лечението с Mulpleo, тъй като не е известно дали лекарството преминава в кърмата.

→ **Ако вече кърмите**, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Не е известно Mulpleo да има влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

Mulpleo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Mulpleo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза: приемайте една таблетка веднъж дневно по едно и също време всеки ден в продължение само на седем дни. Приемайте таблетката с течност и я глътнете цяла. Не дъвчете, не чупете или не разтрошавайте таблетката. Можете да я приемате с храна или между храненията.

Лечението Ви ще започне най-малко 8 дни преди Вашата операция или процедура. Не променяйте дозата или схемата за приемане на Mulpleo, освен ако Вашият лекар или фармацевт не Ви каже да го направите.

Ако имате тежка степен на чернодробно заболяване, уведомете Вашия лекар, преди да приемете Mulpleo.

Ако сте приели повече от необходимата доза

Ако сте приели повече от необходимата доза Mulpleo, посъветвайте с Вашия лекар или отидете в болница. Ако е възможно, покажете им опаковката или тази листовка. Може да бъдете наблюдавани за нежелани реакции, свързани с твърде големия брой тромбоцити като например образувани кръвни съсиреци (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ и точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Ако сте пропуснали да приемете таблетка

Ако сте пропуснали таблетка Mulpleo, приемете я веднага, щом си спомните в същия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Mulpleo

Не спирайте приема на Mulpleo, без да се посъветвате с Вашия лекар, и не приемайте Mulpleo повече от 7 дни.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-висок риск от образуване на кръвни съсиреци

При някои хора може да има по-висок риск от образуване на кръвни съсиреци, включително хора с чернодробно заболяване, и лекарства като Mulpleo могат да влошат този проблем.

Признаци на образуван кръвен съсирек: внимавайте за някой от признаците по-долу:

- **подуване, болка, топлина, зачервяване** или болезненост в **крака**.
- **внезапен задух**, особено с остра болка в гърдния кош или учестено дишане.
- **болка в корема**, подут корем, кръв в изпражненията.

► **Потърсете незабавно медицинска помощ**, ако забележите някое от изброените.

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Главоболие
- Гадене
- Кръвен съсирек в черния дроб (тромбоза на порталната вена)
- Обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mulpleo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и блистерите след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mulpleo

- Активното вещество е лусутромбопаг. Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg лусутромбопаг.
- Другите съставки са:
 - **Ядро на таблетката:** манитол, микрокристална целулоза, магнезиев оксид, натриев лаурилсулфат, хидроксипропилцелулоза, кармелоза калций и магнезиев стеарат
 - **Филмово покритие:** хипромелоза, титанов диоксид, триетилцитрат, талк и червен железен оксид (E172)

Как изглежда Mulpleo и какво съдържа опаковката

Mulpleo 3 mg филмирани таблетки са светлочервени кръгли филмирани таблетки с диаметър 7 mm с вдлъбнато релефно означение на търговската марка „Shionogi“ над идентификационния код „551“ от едната страна и с вдлъбнато релефно означение на количеството на активното вещество „3“ от другата страна.

Mulpleo се предлага в алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържаща 7 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V
Appelhof 13
Oudehaske
8465RX
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.