

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mupleo 3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lusutrombopagum 3 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle červené, kulaté potahované tablety o průměru 7,0 mm, s vyraženou obchodní značkou Shionogi nad identifikačním kódem „551“ na jedné straně a s vyraženou silou „3“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mupleo je indikován k léčbě závažné trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří podstupují invazivní zákrok (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 3 mg lusutrombopagu jednou denně po dobu 7 dní.

Zákrok může být proveden nejdříve za 9 dní od zahájení léčby lusutrombopagem. Před zákrokem se má stanovit počet trombocytů.

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky je nutné dávku užít co nejdříve. Nesmí se užít dvě tablety za účelem nahrazení vynechané dávky.

Délka trvání léčby

Přípravek Mupleo se nemá užívat déle než 7 dní.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha) nebyla kvůli omezenému množství dostupných informací stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Mulpleo (viz body 4.4 a 5.1). U těchto pacientů se úprava dávky nepředpokládá. Léčbu lusutrombopagem je možné u pacientů s těžkou poruchou funkce jater zahájit pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převáží nad očekávanými riziky (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou (třídy A podle Childa-Pugha) až středně těžkou (třídy B podle Childa-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lusutrombopagu u dětí a dospívajících (< 18 let věku) nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Mulpleo je určen k perorálnímu podání. Potahovaná tableta se užívá jednou denně s tekutinou, má se spolknout vcelku a nesmí se kousat, rozdělovat ani lámat. Je možné ji užít s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trombotické/tromboembolické komplikace

U pacientů s chronickým onemocněním jater existuje riziko trombózy portální žíly a trombózy mezenterické žíly. Riziko může být zvýšené v důsledku invazivního zákroku. Je známo, že se při podávání agonistů trombopoetinového (TPO) receptoru vyskytují tromboembolické a trombotické komplikace, jež se rozvíjejí na základě mechanismu účinku, který souvisí se zvýšením počtu trombocytů. S ohledem na tromboembolické příhody je nutné po invazivním zákroku i po ukončení léčby postupovat s opatrností, a to bez ohledu na počty trombocytů. U pacientů s trombózou nebo tromboembolií, s trombózou nebo tromboembolií v anamnéze, s absencí hepatopetálního toku krve v hlavním kmene portální žíly nebo u pacientů s kongenitální koagulopatií se může riziko trombózy nebo tromboembolie zvyšovat. Tyto pacienty je nutné při léčbě lusutrombopagem klinicky sledovat.

Těžká porucha funkce jater

Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha) týkající se použití lusutrombopagu jsou omezené (viz bod 5.1). Lusutrombopag se u těchto pacientů smí používat pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převáží nad očekávanými riziky (viz body 4.2 a 5.2). Vzhledem k nestabilní povaze stavu těchto pacientů se k nim má přistupovat v souladu s klinickou praxí, konkrétně pečlivým sledováním časných známek zhoršení nebo nového nástupu hepatální encefalopatie, ascitu a tendence k trombotickým či krvácivým příhodám pomocí testů jaterních funkcí, testů posuzujících srážlivost a v případě potřeby zobrazení portálního prokrvení. Navíc, ačkoliv u těchto pacientů není nutná úprava dávky, má se stanovit počet trombocytů minimálně jednou přibližně 5 dní po první dávce a následně dle potřeby. Pokud počet trombocytů dosáhne $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, jako výsledek navýšení o $20\,000/\mu\text{l}$ od počáteční hodnoty, mají se přijmout vhodná opatření, např. ukončení podávání lusutrombopagu.

Použití u pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří podstupují invazivní zákrok

Lusutrombopag se má použít, pokud se riziko krvácení, posouzené podle výsledků klinických laboratorních vyšetření, např. počtu trombocytů, výsledků vyšetření koagulačního systému a systému fibrinolýzy, klinických příznaků a typu invazivního zákroku, považuje za vysoké. Účinnost a bezpečnost lusutrombopagu nebyly stanoveny při jeho podávání před laparotomií, torakotomií, chirurgickými zákroky na otevřeném srdci, kraniotomií nebo excizí orgánů.

Opakovaná léčba

O použití lusutrombopagu u pacientů dříve exponovaných lusutrombopagu je jen omezené množství informací.

Použití u pacientů se splenektomií v anamnéze

Účinnost a bezpečnost lusutrombopagu nebyly stanoveny při podávání pacientům se splenektomií v anamnéze. U pacientů se splenektomií v anamnéze, kterým je podáván lusutrombopag, je nutné pečlivě sledovat počty trombocytů.

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími interferon

Je známo, že přípravky obsahující interferon snižují počty trombocytů; tuto informaci je tedy nutné brát v úvahu při souběžném podávání lusutrombopagu s přípravky obsahujícími interferon.

Pacienti s tělesnou hmotností < 45 kg

O použití lusutrombopagu u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg je jen omezené množství informací. Počet trombocytů se má stanovit minimálně jednou přibližně 5 dní po první dávce a následně dle potřeby. Pokud počet trombocytů dosáhne $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, jako výsledek navýšení o $20\,000/\mu\text{l}$ od počáteční hodnoty, mají se přijmout vhodná opatření, např. přerušení podávání lusutrombopagu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory P-gp a BCRP

Lusutrombopag je substrátem of P-gp a BCRP, není však substrátem OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. V klinické studii lékových interakcí se hodnoty C_{max} a AUC_{inf} lusutrombopagu při souběžném podávání s cyklosporinem, duálním inhibitorem P-gp a BCRP, zvýšily přibližně o 20 % v porovnání s podáváním samotného lusutrombopagu. Nelze tedy vyloučit možnou interakci s inhibitory P-gp nebo BCRP, nicméně při doporučené klinické dávce 3 mg u dospělých pacientů není nutná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Při užívání přípravku Mulpleo je nutné používat antikoncepci (viz část Těhotenství a bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání lusutrombopagu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Podávání lusutrombopagu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lusutrombopag nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování lusutrombopagu do mléka laktujících samic potkana (viz bod 5.3). Z toho důvodu riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Přípravek Mulpleo se nesmí podávat kojícím ženám, protože se u zvířat vylučoval do mateřského mléka.

Fertilita

Podávání lusutrombopagu potkanům nemělo vliv na fertilitu u samců ani u samic při dávkách až 176násobně, resp. 252násobně převyšujících klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot AUC u mužů, resp. žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lusutrombopag nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy (4,7 %, 8/171 pacientů ve skupině s lusutrombopagem; 3,5 %, 6/170 pacientů ve skupině s placebem), nauzea (2,3 %, 4/171 pacientů ve skupině s lusutrombopagem; 4,1 %, 7/170 pacientů ve skupině s placebem), trombóza portální žíly (1,2 %, 2/171 pacientů ve skupině s lusutrombopagem; 1,2 %, 2/170 pacientů ve skupině s placebem) a vyrážka (1,2 %, 2/171 pacientů ve skupině s lusutrombopagem; 0 %, 0/170 pacientů ve skupině s placebem).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly zaznamenány při podávání lusutrombopagu v dávce 3 mg denně po dobu 7 dní v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u trombocytopenických pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří podstupovali invazivní zákrok (M0626, M0631 a M0634; n = 171), jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek - častý
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Trombóza portální žíly
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka

^a Kategorie frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotické/tromboembolické komplikace

V randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s lusutrombopagem podávaným v dávce 3 mg jednou denně po dobu až 7 dní byly hlášeny případy trombózy portální žíly (1,2 %, 2/171 pacientů); incidence byla srovnatelná s incidencí ve skupině užívající placebo (1,2 %, 2/170 pacientů); pouze ve skupině léčené lusutrombopagem byl hlášen jeden případ trombózy srdeční komory (0,6 %, 1/171). Ve studii fáze 2b byla u jednoho pacienta zaznamenána trombóza portální žíly, hlášená jako nežádoucí účinek v souvislosti s léčbou (*treatment-emergent adverse event*, TEAE) ve skupinách, kterým byl podáván lusutrombopag v dávkách 2 mg a 4 mg. U jednoho pacienta byla zaznamenána trombóza mezenterické žíly, hlášená jako TEAE ve skupině, které byl podáván lusutrombopag v dávce 4 mg; u dvou pacientů byla zaznamenána trombóza mezenterické žíly, hlášená jako TEAE ve skupině, které bylo podáváno placebo (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při předávkování může dojít k nadměrnému zvýšení počtu trombocytů a to může následně vyvolat zdravotní stav, charakterizovaný vysokou pravděpodobností vzniku trombózy a tromboembolie. Pro případ předávkování lusutrombopagem není dostupné specifické antidotum. Je nutné časté stanovování počtu trombocytů a pečlivé sledování stavu pacienta. Vzhledem k tomu, že míra vazby lusutrombopagu na proteiny v séru je vysoká, předpokládá se, že hemodialýza nebude účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika, jiná systémová hemostatika, ATC kód: B02BX07

Mechanismus účinku

Lusutrombopag je perorálně účinný agonista TPO receptoru. Lusutrombopag působí na hematopoetické kmenové buňky a na transmembránovou doménu lidských TPO receptorů exprimovaných na megakaryocytech a prostřednictvím signální cesty pro zvýšení produkce, podobné signální cestě, kterou využívá endogenní TPO, stimuluje proliferaci a diferenciaci megakaryocytů, což vede k trombocytopenii.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny dvě randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 za účelem hodnocení lusutrombopagu oproti placebo u trombocytopenických pacientů (počet trombocytů $< 50\,000/\mu\text{l}$) s chronickým onemocněním jater (třídy A a B podle Childa-Pugha), kteří podstupovali vybrané invazivní zákroky (s výjimkou laparotomie, torakotomie, kraniotomie, chirurgických zákroků na otevřeném srdci, resekce orgánů nebo parciální resekce orgánů) v Japonsku (M0631 (L-PLUS 1)) a v různých zemích (M0634 (L-PLUS 2)). Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené lusutrombopagem v dávce 3 mg, nebo do skupiny, které byly podávány placebo, v poměru 1:1. Randomizace byla stratifikovaná podle počtu trombocytů při screeningu / na začátku studie a podle primárního invazivního zákroku. Studijní lék byl podáván perorálně až po dobu 7 dní. Pátý (5.) až 7. den se počet trombocytů stanovoval před podáním studijního léku. Podávání studijního léku bylo ukončeno, pokud byl počet trombocytů $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ a zároveň došlo ke zvýšení o $\geq 20\,000/\mu\text{l}$ oproti výchozí hodnotě.

Invazivní zákrok byl proveden mezi 9. a 14. dnem.

Ve studii M0631 byly lusutrombopag nebo placebo podávány 96 pacientům jednou denně: 48 pacientům ve skupině léčené lusutrombopagem a 48 pacientům ve skupině léčené placebem. U 8 pacientů léčených lusutrombopagem a 2 pacientů léčených placebem byla léčba ukončena dříve než za 7 dní, protože tito pacienti splnili kritérium respondéra před 7. dnem. Ze 48 pacientů ve skupině léčené lusutrombopagem byl lusutrombopag podáván 40 pacientům 7 dní, 4 pacientům 6 dní, 1 pacientovi 5 dní a 3 pacientům 4 dny. Ze 48 pacientů ve skupině léčené placebem bylo placebo podáváno 46 pacientům 7 dní a 2 pacientům 4 dny.

Ve studii M0634 bylo randomizováno 215 pacientů: 108 pacientů do skupiny léčené lusutrombopagem v dávce 3 mg a 107 pacientů do skupiny léčené placebem. Jeden pacient ve skupině léčené lusutrombopagem odstoupil ze studie před podáním studijního léku. Ve skupině léčené lusutrombopagem byl studijní lék podáván 73 pacientům ze 107 (68,2 %) po dobu 7 dní. Ze zbývajících pacientů ze skupiny léčené lusutrombopagem byl 15 pacientům studijní lék podáván 4 dny, 8 pacientům 5 dní a 11 pacientům 6 dní. Ve skupině léčené placebem byl studijní lék podáván

94 pacientům ze 107 (87,9 %) po dobu 7 dní. Ze zbývajících pacientů ze skupiny léčené placebem byl studijní lék podáván 5 pacientům 4 dny, 4 pacientům 5 dní a 4 pacientům 6 dní.

Primárním cílovým parametrem studie M0631 byl podíl pacientů, jejichž stav před primárním invazivním zákrokem nevyžadoval podání transfuze trombocytů (tj. tyto pacienti dosáhli počtu trombocytů > 50 000/μl). Primárním cílovým parametrem studie M0634 byl podíl pacientů, jejichž stav před primárním invazivním zákrokem nevyžadoval podání transfuze trombocytů (tj. tyto pacienti dosáhli počtu trombocytů > 50 000/μl) a od randomizace do uplynutí 7 dní od provedení primárního zákroku nebylo nutné podání záchranné terapie z důvodu krvácení.

U údajů ze studie M0631 byla provedena opakovaná analýza podle primárního cílového parametru studie M0634, aby bylo možné celkové porovnání výsledků mezi studii M0631 a M0634, které je uvedené v tabulce 2 až v tabulce 5. Podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval podání transfuze trombocytů před primárním invazivním zákrokem a u kterých nebylo nutné podání záchranné terapie z důvodu krvácení od randomizace do uplynutí 7 dní od provedení primárního invazivního zákroku, byl statisticky významně větší ve skupině léčené lusutrombopagem v porovnání se skupinou, ve které bylo podáváno placebo, jak v jednotlivých studiích, tak v souhrnných analýzách (Tabulka 2).

Tabulka 2 Podíl pacientů, u kterých nebylo nutné podání transfuze trombocytů ani záchranné terapie

	Studie M0631		Studie M0634		Celkem	
	LUSU 3 mg n = 49	Placebo n = 48	LUSU 3 mg n = 108	Placebo n = 107	LUSU 3 mg n = 157	Placebo n = 155
Podíl pacientů [a] (počet subjektů)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Porovnání s placebem [b]: Rozdíl v podílu (95% CI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
Hodnota p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval podání transfuze trombocytů před primárním invazivním zákrokem a u kterých nebylo nutné podání záchranné terapie (včetně transfuze trombocytů) z důvodu krvácení od randomizace do uplynutí 7 dní od provedení primárního invazivního zákroku. Spolu s pacienty, kterým byla podána transfuze trombocytů, byli za pacienty, kterým byla podána transfuze trombocytů, považováni také pacienti, kteří nepodstoupili invazivní zákrok bez ohledu na důvod.

[b] Test podle Cochran-Mantel-Haenszela s počtem trombocytů na začátku studie jako stratem. V analýze souhrnných údajů byla studie přidána jako stratum. Hodnota p a interval spolehlivosti byly vypočteny za použití Waldovy metody.

Klíčovými sekundárními cílovými parametry ve studiích M0631 a M0634 byly:

Podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval podání transfuze trombocytů v průběhu studie (1. den až 35. den)

Podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval podání transfuze trombocytů v průběhu studie, byl významně větší ve skupinách léčených lusutrombopagem v jednotlivých studiích a v souhrnné (studie M0631 a M0634) skupině léčené lusutrombopagem v porovnání s placebem (tabulka 3).

Tabulka 3 Podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval podání transfuze trombocytů v průběhu studie (1. den až 35. den)

	Studie M0631		Studie M0634		Celkem	
	LUSU 3 mg n = 49	Placebo n = 48	LUSU 3 mg n = 108	Placebo n = 107	LUSU 3 mg n = 157	Placebo n = 155
Podíl pacientů [a] (počet subjektů)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Porovnání s placebem [b]: Rozdíl v podílu (95% CI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Hodnota p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval podání transfuze trombocytů v průběhu studie (1. den až 35. den). Spolu s pacienty, kterým byla podána transfuze trombocytů, byli za pacienty, kterým byla podána transfuze trombocytů, považováni také pacienti, kteří nepodstoupili invazivní zákrok bez ohledu na důvod.

[b] Test podle Cochran-Mantel-Haenszela s počtem trombocytů na začátku studie jako stratem. V analýze souhrnných údajů byla studie přidána jako stratum. Hodnota p a interval spolehlivosti byly vypočteny za použití Waldovy metody.

Podíl respondérů

Podíl pacientů, kteří v průběhu studie splnili kritérium respondéra (definované jako zvýšení počtu trombocytů na $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ se zvýšením o $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ oproti hodnotě na začátku studie) byl významně větší ve skupinách léčených lusutrombopagem v jednotlivých studiích a v souhrnné (studie M0631 a M0634) skupině léčené lusutrombopagem v porovnání s placebem (tabulka 4).

Tabulka 4 Podíl respondérů

	Studie M0631		Studie M0634		Celkem	
	LUSU 3 mg n = 49	Placebo n = 48	LUSU 3 mg n = 108	Placebo n = 107	LUSU 3 mg n = 157	Placebo n = 155
Podíl pacientů [a] (počet subjektů)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Porovnání s placebem [b]: Rozdíl v podílu (95% CI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
Hodnota p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Respondér byl definován jako pacient, u kterého byl dosažen počet trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ se zvýšením o $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ oproti hodnotě na začátku studie. Pacient nebyl považován za respondéra, pokud splnil kritérium pro respondéra pouze po transfuzi trombocytů.

[b] Test podle Cochran-Mantel-Haenszela s počtem trombocytů na začátku studie jako stratem. V analýze souhrnných údajů byla studie přidána jako stratum. Hodnota p a interval spolehlivosti byly vypočteny za použití Waldovy metody.

Přetrvávání zvýšeného počtu trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

Přetrvávání zvýšeného počtu trombocytů na hodnotách $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ve studiích M0631 a M0634 a v souhrnné skupině (studie M0631 a M0634) léčené lusutrombopagem bylo významně delší v porovnání s placebem (tabulka 5).

Tabulka 5 Přetrvávání zvýšeného počtu trombocytů na hodnotách $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

	Studie M0631		Studie M0634		Celkem	
	LUSU 3 mg n = 49	Placebo n = 48	LUSU 3 mg n = 108	Placebo n = 107	LUSU 3 mg n = 157	Placebo n = 155
Celkem						
- n	48	48	107	107	155	155
- Medián (dny)	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

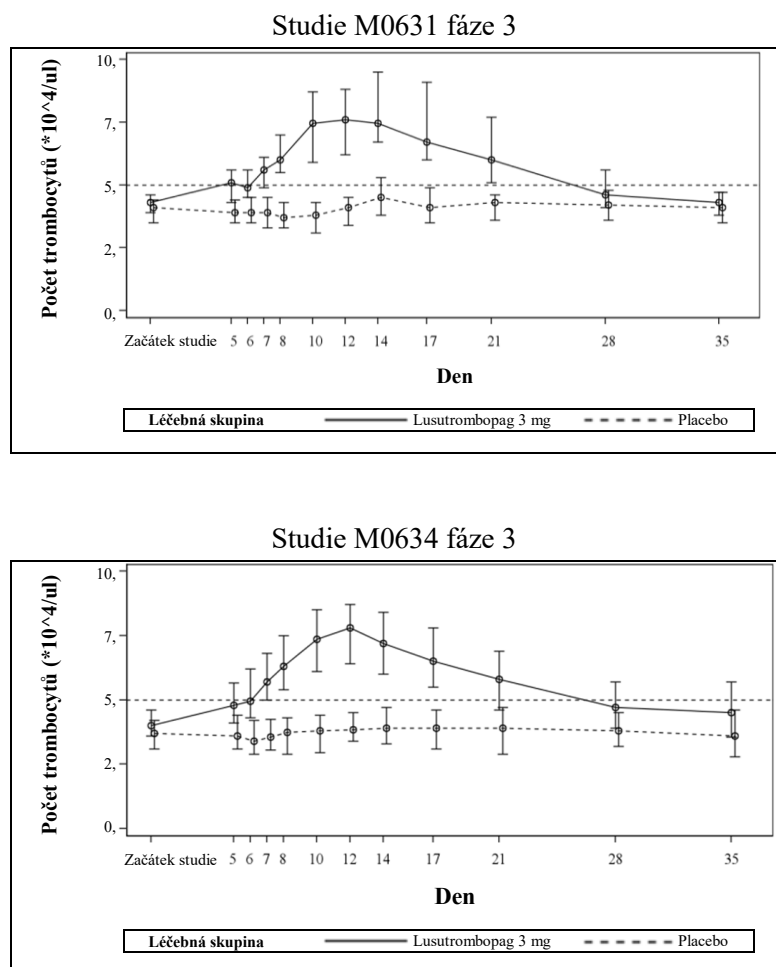
[a] Hodnota p byla vypočtena pomocí van Elterenova testu se statusem transfuze trombocytů jako stratem. V analýze souhrnných údajů byla studie přidána jako stratum.

Vývoj počtu trombocytů v čase

Průměrná maximální hodnota (rozmezí) počtu trombocytů u pacientů bez transfuze trombocytů byla ve skupině léčené lusutrombopagem ve studii M0631 90 200 (59 000 až 145 000)/ μ l a ve studii M0634 86 900 (25 000 až 219 000)/ μ l; medián (rozmezí) času, za který byl dosažen maximální počet trombocytů, byl 14,0 (6 až 28) dní, resp. 12,0 (5 až 35) dní a předpokládá se, že počet trombocytů potom klesá.

Vývoj počtu trombocytů v čase u pacientů léčených lusutrombopagem bez transfuze trombocytů a u pacientů s placebem, kterým byla podána transfuze trombocytů, ve studiích M0631 a M0634 je uveden na obrázku 1.

Obrázek 1 Profily vývoje počtu trombocytů v čase ve studiích fáze 3 u trombocytopenických pacientů s chronickým onemocněním jater (pacientů léčených lusutrombopagem bez transfuze trombocytů a pacientů, kterým bylo podáváno placebo a kterým byla podána transfuze trombocytů)



Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

Do studie M0634 byli chybně zařazeni 3 pacienti s poruchou funkce jater třídy C podle Childa-Pugha (všichni ve skupině s lusutrombopagem). Všichni 3 byli léčeni lusutrombopagem po dobu 7 dní. Tyto omezené údaje nenaznačují žádný abnormální trend vzrůstu počtu trombocytů v této subpopulaci.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Mulpleo u všech podskupin pediatrické populace v indikaci sekundární trombocytopenie v souvislosti s onemocněním jater (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lusutrombopag absorbuje a dosahuje maximální koncentrace za 6 až 8 hodin. Hodnoty akumulčních poměrů C_{max} a AUC jsou při opakovaném podávání dávek jednou denně přibližně 2 a ustáleného stavu plazmatické koncentrace dosahuje lusutrombopag po 5. dni.

Farmakokinetika lusutrombopagu byla u zdravých subjektů a v populaci s chronickým onemocněním jater podobná. Farmakokinetické parametry u pacientů s chronickým onemocněním jater jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Farmakokinetické parametry lusutrombopagu po dávce 3 mg podávané jednou denně u trombocytopenických pacientů s chronickým onemocněním jater (studie M0634)

C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/ml)	CL/F (l/h)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2 737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9

Geometrický průměr (% variační koeficient) pro všechny parametry s výjimkou T_{max} , jehož střední hodnotou je medián (rozmezí).

Interakce s jídlem:

Jídlo (včetně diet s vysokým obsahem tuku nebo kalorií) ani souběžné podávání s vápníkem nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku lusutrombopagu.

Distribuce

Míra vazby na proteiny lidské plazmy činí $\geq 99,9$ % Průměrná hodnota (% variační koeficient) zdánlivého distribučního objemu během terminální fáze lusutrombopagu u zdravých subjektů (n = 16) byla 39,5 l (23,5 %).

Výsledky u potkanů prokázaly, že lusutrombopag a jeho metabolity přecházejí přes placentu k plodu.

Biotransformace

Lusutrombopag je substrátem P-gp a BCRP, není však substrátem OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. Ve studii hmotnostní bilance u lidí, ve které byl použit [¹⁴C]-lusutrombopag, byl hlavní cirkulující složkou lusutrombopag v nezměněné formě (97 % radioaktivity v plazmě) a metabolity, např. deshexyl, karboxylová kyselina metabolizovaná β -oxidací, konjugát karboxylové kyseliny metabolizované β -oxidací s taurinem a acylglukuronid, byly detekovány prostřednictvím méně než 2,6 % radioaktivity v plazmě. Ve stolici byly složky radioaktivity zastoupeny lusutrombopagem v nezměněné formě (16 % podané radioaktivně značené dávky) a metabolity pocházejícími z cyklu β -oxidace (35 % podané radioaktivně značené dávky), což naznačuje, že lusutrombopag se metabolizuje nejprve ω -oxidací a následně β -oxidací vedlejšího O-hexyl řetězce. V *in vitro* studiích bylo zjištěno, že se enzymy CYP4, zahrnující CYP4A11, a částečně CYP3A4, podílejí na ω -oxidaci za tvorby 6-hydroxylovaného lusutrombopagu. Při klinickém použití nebyly hlášeny lékové interakce prostřednictvím inhibice ani indukce kteréhokoli z enzymů CYP4A. Z toho důvodu není pravděpodobné, že by induktory a inhibitory enzymů CYP4A včetně CYP4A11 ovlivňovaly farmakokinetiku lusutrombopagu.

Lusutrombopag má malý potenciál inhibovat enzymy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5) a indukovat enzymy CYP (CYP1A2, 2C9 a 3A4) i enzymy UGT (UGT1A2, 1A6 a 2B7). Lusutrombopag má také malý potenciál inhibovat P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K a BSEP. Nepředpokládá se, že by léčba lusutrombopagem ovlivnila farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo přenašečů.

Eliminace

Lusutrombopag se u lidí vylučoval převážně stolicí (přibližně 83 % do stolice a 1 % do moči). Geometrický průměr $t_{1/2}$ (% variační koeficient) byl 38,3 hodin (18,7 %) po opakované perorální dávce 3 mg lusutrombopagu.

Linearita/nelinearita

Hodnoty C_{max} a AUC lusutrombopagu se u pacientů s chronickým onemocněním jater zvyšují v závislosti na dávce v rozmezí opakovaných perorálních dávek 0,25 až 4 mg podávaných jednou denně.

Farmakokinetika v subpopulacích

Věk, pohlaví a rasa

V populační farmakokinetické analýze plazmatických koncentrací lusutrombopagu z klinických studií s lusutrombopagem nebyl identifikován klinicky významný vliv věku, pohlaví ani rasy na farmakokinetiku lusutrombopagu.

Pediatrická populace

U dětí nebyly získány žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Lusutrombopag se vylučuje do moči ve velmi malém množství (přibližně 1 %). V populační farmakokinetické analýze plazmatických koncentrací lusutrombopagu z klinických studií s lusutrombopagem nebyl identifikován klinicky významný vliv funkce ledvin na farmakokinetiku lusutrombopagu.

Porucha funkce jater

Očekává se, že lehká a středně těžká porucha funkce jater (lehká, třída A podle Childa-Pugha; středně těžká, třída B podle Childa-Pugha) budou mít malý vliv na farmakokinetiku lusutrombopagu. Rozdíly ve farmakokinetice jednorázové dávky 0,75 mg lusutrombopagu byly u pacientů s lehkou poruchou funkce jater i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater relativně malé v porovnání s odpovídající zdravou, kontrolní skupinou. Poměry hodnot AUC vztažené k odpovídající zdravé, kontrolní skupině byly 1,05 u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a 1,20 u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Rozmezí pozorovaných hodnot C_{max} a $AUC_{0-\tau}$ se u pacientů tříd A, B a C podle Childa-Pugha překrývalo. Hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\tau}$ všech pacientů s třídou C podle Childa-Pugha nepřekročily maximální hodnoty ze tříd A a B podle Childa-Pugha. Z důvodu omezených dostupných informací se lusutrombopag nesmí používat u pacientů třídy C podle Childa-Pugha, pokud očekávaný přínos nepřeváží nad očekávanými riziky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k jedinečné specificitě lidských TPO receptorů lusutrombopag nestimuluje tvorbu trombocytů u druhů používaných k testování toxicity. Z toho důvodu údaje z toxikologického programu u těchto zvířat nepoukazují na možné nežádoucí účinky ve vztahu k neúměrné farmakologii u člověka.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

U potkanů se lusutrombopag a jeho metabolity vylučují do mléka a koncentrace v mléku se snižují stejně jako v plazmě.

Opakovaná toxicita

Hlavními zjištěními týkajícími se toxicity v souvislosti s podáváním lusutrombopagu byly prodloužení PT a APTT (potkani), zvýšená aktivita ALT a AST v plazmě (potkani a psi), adrenální toxicita (potkani a psi), kožní léze a léze předžaludku (potkani) a renální toxicita (potkani).

Léčba vysokými dávkami lusutrombopagu (10 mg/kg/den) a dlouhodobá léčba lusutrombopagem (8 týdnů) představuje možné riziko rozvoje fibrózy kostní dřeně prostřednictvím lidského TPO receptoru. To je podloženo výsledky studie na myších kmene TPOR-Ki/Shi s chimérickou lidskou transmembránovou doménou TPO receptoru vsazenou do myšího TPO receptoru.

Kancerogeneze

Lusutrombopag neměl kancerogenní účinky u myší při dávkách až 20 mg/kg/den u samců ani samic (dávce nejméně 45násobně převyšující klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot AUC) ani u potkanů při dávkách až 20 mg/kg/den u samců a 2 mg/kg/den u samic (dávce 49-, resp. 30násobně převyšující klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot AUC).

Mutagenese

Lusutrombopag neměl genotoxické účinky při testování v bakteriálním reverzním mutačním testu, testu chromozomálních aberací na kultivovaných plicních buňkách křečička čínského ani v mikronukleovém testu *in vivo* na myších buňkách kostní dřeně.

Fertilita

Podávání lusutrombopagu nemělo u potkanů vliv na fertilitu u samců ani u samic a na časný embryonální vývoj při dávkách až 100 mg/kg/den (176násobně, resp. 252násobně převyšujících klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot AUC).

Embryofetální vývoj

U potkanů a králíků nebyly prokázány teratogenní účinky lusutrombopagu při dávkách až 80 mg/kg/den, resp. 1 000 mg/kg/den. U králíků nebyly při dávkách až 1 000 mg/kg/den (161násobně převyšujících klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot AUC) zjištěny účinky na životaschopnost plodů ani na embryofetální vývoj. U potkanů byly zjištěny tyto nežádoucí účinky lusutrombopagu na fetální intrauterinní růst a morfologii kostry: suprese intrauterinního růstu plodu (nízká porodní tělesná hmotnost a snížený počet osifikovaných sternebrae) při dávce 80 mg/kg/den, vysoká incidence krátkých cervikálních nadpočetných žeberech při dávkách 40 mg/kg/den nebo vyšších a vysoká incidence krátkého torakolumbálního nadpočetného žebra při dávkách 4 mg/kg/den a vyšších. Suprese intrauterinního růstu plodu i přítomnost cervikálních žeberech se objevily při dávkách 40 mg/kg/den nebo vyšších, což prokazuje maternální toxicitu. Naopak krátká nadpočetná torakolumbální žebra byla pozorována při dávkách bez maternální toxicity. Změny byly také pozorovány v prenatalní a postnatalní vývojové studii u mláďat generace F1 4. den po porodu při dávkách 12,5 mg/kg/den nebo vyšších; dospělí jedinci generace F1 však nevykazovali přítomnost celého ani krátkého nadpočetného torakolumbálního žebra. Na základě těchto výsledků ve studii embryofetálního vývoje u potkanů se odhaduje, že dávka, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek (*no observed adverse effect level*, NOAEL), se blíží dávce 4 mg/kg/den (23násobku klinické expozice u dospělých osob, vycházející z hodnoty AUC).

Prenatální a postnatalní vývoj

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů při dávkách až 40 mg/kg/den byly při dávce 40 mg/kg/den pozorovány tyto nežádoucí účinky lusutrombopagu na postnatalní vývoj: prodloužení období gestace u samic, nízká životaschopnost před odstavením, opožděný postnatalní růst, např. opožděná negativní geotaxe nebo opožděné otevření očí, nízká tělesná hmotnost mláďat, nízký index fertility u samic, trend k tvorbě malého počtu žlutých tělísek nebo implantačních míst a trend zvýšené

míry preimplantačních ztrát a abnormální klinická známka, např. prominující anulární kroužky na ocasu po odstavu. U samic nebyly při dávkách až 12,5 mg/kg/den (89násobně převyšujících klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot AUC) zjištěny účinky na březost, porod a laktaci samic generace F0 a postnatální vývoj mláďat generace F1.

Fototoxicita

Lusutrombopag neměl ve studii fototoxicity kůže na bezsrstých myších fototoxické účinky při dávkách až 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613násobně převyšujících klinickou expozici u dospělých osob, vycházející z hodnot C_{max} [0,157 µg/ml]).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posuzující rizika pro životní prostředí prokázaly, že lusutrombopag má potenciál být značně perzistentní, značně bioakumulativní a toxický vůči životnímu prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Mikrokrystalická celulóza
Oxid hořečnatý
Natrium-lauryl-sulfát
Hyprolosa
Vápenatá sůl karmelosy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa
Oxid titaničitý
Triethyl-citrát
Mastek
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA / hliníková fólie / PVC vrstva s protlačovací hliníkovou krycí fólií, balený v papírové krabičce. Jedna krabička obsahuje 7 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3.).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1348

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

02/2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mupleo 3 mg potahované tablety
lusutrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lusutrombopagum 3 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1348

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Mupleo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mupleo 3 mg potahované tablety
lusutrombopagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shionogi

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Mupleo 3 mg potahované tablety lusutrombopagum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mupleo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mupleo užívat
3. Jak se přípravek Mupleo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mupleo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mupleo a k čemu se používá

Přípravek Mupleo obsahuje léčivou látku *lusutrombopag* ze skupiny léčiv, která se označují jako *agonisté trombopoetinového receptoru*. Tento přípravek pomůže zvýšit počet *krevních destiček* v krvi. Krevní destičky jsou komponenty, které pomáhají srážet krev a tím předcházet krvácení.

Přípravek Mupleo se používá ke **snížení rizika krvácení při chirurgických zákrocích a jiných procedurách** (včetně trháni zubů a endoskopie). Podává se dospělým, kteří mají nízký počet krevních destiček z důvodu chronického onemocnění jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mupleo užívat

Neužívejte přípravek Mupleo:

- **jestliže jste alergický(á)** na lusutrombopag nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 pod „*Co přípravek Mupleo obsahuje*“).
- Pokud se tato informace vztahuje na Vás, **poradte se se svým lékařem** před užitím přípravku Mupleo.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem:

- **Jestliže u Vás existuje riziko tvorby krevních sraženin** v žilách nebo tepnách nebo pokud jste už dříve měl(a) krevní sraženiny.
- **Jestliže máte těžké onemocnění jater.**
- **Jestliže Vám byla odstraněna slezina.**
- **Jestliže se léčíte interferonem.**

► **Poradte se před užitím přípravku Mupleo se svým lékařem**, pokud se na Vás vztahuje některá z těchto informací.

Známky přítomnosti krevní sraženiny: sledujte výskyt níže uvedených známek:

- **otok, bolest, teplota, zarudnutí** nebo zvýšená citlivost **nohy**.
 - **náhlá dušnost**, zvláště s ostrou bolestí na hrudi nebo rychlým dýcháním.
 - **bolest břicha**, oteklé břicho, krev ve stolici.
- Pokud si všimnete kterékoli z výše uvedených známek, **okamžitě si zajistěte lékařskou péči**.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem ani dospívajícím ve věku do 18 let, protože tento lék nebyl u dětí a dospívajících studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Mulpleo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná, **neužívejte přípravek Mulpleo**, pokud Vám ho lékař výslovně nedoporučí. Účinky přípravku Mulpleo v těhotenství nejsou známy.

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **poradte se se svým lékařem**.
- Během užívání přípravku Mulpleo **používejte spolehlivé antikoncepční metody**.
- Jestliže během užívání přípravku Mulpleo **otěhotníte**, sdělte to **okamžitě** svému lékaři.

Nekojte během léčby přípravkem Mulpleo, protože není známo, zda se přípravek vylučuje do mléka.

→ **Pokud již kojíte**, poradte se okamžitě se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Mulpleo nemá známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Mulpleo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Mulpleo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku: Užívejte jednu tabletu jednou denně pouze po dobu sedmi dní, vždy ve stejnou denní dobu. Zapijte tabletu tekutinou a spolkněte ji vcelku. Tabletou nekousejte, nedělte ani nedrtěte. Je možné ji užít s jídlem nebo mezi jídly.

Léčba bude zahájena nejméně 8 dní před plánovaným chirurgickým zákrokem nebo plánovanou procedurou. Neměňte dávku ani časový harmonogram užívání dávek přípravku Mulpleo, pokud Vám to nesdělí Váš lékař nebo lékárník.

Jestliže máte těžké onemocnění jater, sdělte to lékaři před užitím přípravku Mulpleo.

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Mulpleo, než jste měl(a), informujte svého lékaře nebo se obraťte na lékařskou pohotovost. Pokud je to možné, ukažte lékaři krabičku nebo tuto příbalovou informaci. Můžete být sledován(a) s ohledem na výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s nadměrným počtem krevních destiček, např. kvůli krevním sraženinám (viz bod 2, „Upozornění a opatření“, a bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu

Jestliže zapomenete užít tabletu přípravku Mulpleo, užijte ji stejný den, jakmile si na to vzpomenete. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mulpleo

Nepřestávejte užívat přípravek Mulpleo bez porady s lékařem ani neužívejte přípravek Mulpleo déle než 7 dní.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vyšší riziko výskytu krevních sraženin

U některých lidí, včetně pacientů s onemocněním jater, může existovat vyšší riziko výskytu krevních sraženin. Přípravky, jako je Mulpleo, mohou tyto potíže zhoršit.

Známky přítomnosti krevní sraženiny: sledujte výskyt níže uvedených známek:

- **otok, bolest, teplota, zarudnutí** nebo zvýšená citlivost **nohy**.
 - **náhlá dušnost**, zvláště s ostrou bolestí na hrudi nebo rychlým dýcháním.
 - **bolest břicha**, oteklé břicho, krev ve stolici.
- Pokud si všimnete kterékoli z výše uvedených známek, **okamžitě si zajistěte lékařskou péči**.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Krevní sraženina v játrech (trombóza portální žíly)
- Vyrážka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mulpleo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistrech za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mulpleo obsahuje

- Léčivou látkou je lusutrombopagum. Jedna potahovaná tableta obsahuje lusutrombopagum 3 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - **Jádro tablety:** mannitol, mikrokrytalická celulóza, oxid hořečnatý, natrium-lauryl-sulfát, hyprolóza, vápenatá sůl karmelosy a magnesium-stearát
 - **Potahová vrstva:** hypromelosa, oxid titaničitý, triethylcitrát, mastek a červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek Mulpleo vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety Mulpleo 3 mg jsou světle červené, kulaté potahované tablety o průměru 7 mm, s vyraženou obchodní značkou Shionogi nad identifikačním kódem „551“ na jedné straně a s vyraženou silou „3“ na druhé straně.

Přípravek Mulpleo se dodává v hliníkových blistrech v krabičce obsahující 7 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.