

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Muipleo 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg λουζουτρομβοπάγης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτού κόκκινου χρώματος, στρογγυλά, 7,0 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένο το εμπορικό σήμα Shionogi πάνω από τον αναγνωριστικό κωδικό «551» στη μία πλευρά και με εντυπωμένη την περιεκτικότητα «3» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Muipleo ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της βαριάς θρομβοπενίας σε ενήλικους ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που υποβάλλονται σε επεμβατικές διαδικασίες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg λουζουτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες.

Η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται από την ημέρα 9 μετά την έναρξη της θεραπείας με λουζουτρομβοπάγη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να μετράται πριν από τη διαδικασία.

Παράλειψη δόσης

Εάν μια δόση παραλειφθεί, πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατόν. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Διάρκεια θεραπείας

Το Muipleo δεν πρέπει να λαμβάνεται για περισσότερες από 7 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Muirleo σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Δεν αναμένεται προσαρμογή της δοσολογίας για αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία με λουζουτρομβοπάγη πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αναμενόμενων κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) έως μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λουζουτρομβοπάγης σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας < 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Muirleo προορίζεται για από στόματος χρήση. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με υγρό, να καταπίνεται ολόκληρο χωρίς να μασηθεί, να τεμαχιστεί ή να θρυμματιστεί. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θρομβωτικές/Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια διατρέχουν κίνδυνο θρόμβωσης πυλαίας και μεσεντερίου φλέβας. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί λόγω μιας επεμβατικής διαδικασίας. Είναι γνωστό ότι εμφανίζονται θρομβοεμβολικές και θρομβωτικές επιπλοκές με αγωνιστές του υποδοχέα θρομβοποιητίνης (TPO) βάσει του μηχανισμού δράσης που σχετίζεται με αυξήσεις στα αιμοπετάλια. Πρέπει να δίνεται προσοχή όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά συμβάντα μετά από επεμβατικές διαδικασίες καθώς και μετά τη θεραπεία, ανεξάρτητα από τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς με θρόμβωση ή θρομβοεμβολή, με ιστορικό θρόμβωσης ή θρομβοεμβολής, με απουσία ροής αίματος προς το ήπαρ στον κύριο κορμό της πυλαίας φλέβας ή σε ασθενείς με συγγενή διαταραχή της πήξης, ο κίνδυνος θρόμβωσης ή θρομβοεμβολής μπορεί να αυξηθεί. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά όταν λαμβάνουν θεραπεία με λουζουτρομβοπάγη.

Βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λουζουτρομβοπάγης σε ασθενείς με βαριά (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1). Η λουζουτρομβοπάγη πρέπει να χρησιμοποιείται σε τέτοιου είδους ασθενείς μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αναμενόμενων κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Λόγω της ασταθούς κατάστασής τους, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποστηρίζονται σύμφωνα με την κλινική πρακτική με στενή παρακολούθηση για πρώιμα σημεία επιδείνωσης ή νέα εκδήλωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ασκίτη, καθώς και για θρομβωτική ή αιμορραγική τάση, μέσω παρακολούθησης των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας και των εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάστασης πήξης του αίματος, καθώς και μέσω απεικόνισης του πυλαίου αγγειακού συστήματος, ανάλογα με τις ανάγκες. Επίσης, παρότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτά τα άτομα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να μετράται τουλάχιστον μία φορά περίπου 5 ημέρες μετά την πρώτη δόση και όπως απαιτείται από εκεί κι έπειτα. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα, όπως διακοπή της χορήγησης της λουζουτρομβοπάγης, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων φτάσει να είναι $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ως αποτέλεσμα αύξησης $20.000/\mu\text{l}$ από την αρχική τιμή.

Χρήση σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που υποβάλλονται σε επεμβατικές διαδικασίες

Η λουζουτρομβοπάγη πρέπει να χρησιμοποιείται όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας θεωρείται υψηλός σύμφωνα με τις τιμές κλινικών εργαστηριακών εξετάσεων, όπως ο αριθμός αιμοπεταλίων, και τις τιμές του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης, τα κλινικά συμπτώματα και τον τύπο της επεμβατικής

διαδικασίας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λουζουτρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί όταν χορηγείται πριν από λαπαροτομία, θωρακοτομία, χειρουργική επέμβαση ανοικτής καρδιάς, κρανιοτομία ή εκτομή οργάνων.

Επαναληπτική θεραπεία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λουζουτρομβοπάγης σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν εκτεθεί στη λουζουτρομβοπάγη.

Χρήση σε ασθενείς με ιστορικό σπληνεκτομής

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λουζουτρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί όταν χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό σπληνεκτομής. Ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό σπληνεκτομής που λαμβάνουν θεραπεία με λουζουτρομβοπάγη.

Συγχορήγηση με σκευάσματα ιντερφερόνης

Τα σκευάσματα ιντερφερόνης είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων, συνεπώς, αυτό θα πρέπει να εξετάζεται όταν η λουζουτρομβοπάγη συγχορηγείται με σκευάσματα ιντερφερόνης.

Ασθενείς με σωματικό βάρος < 45 kg

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λουζουτρομβοπάγης σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 45 kg. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να μετράται τουλάχιστον μία φορά περίπου 5 ημέρες μετά την πρώτη δόση και όπως απαιτείται από εκεί κι έπειτα. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα, όπως διακοπή της χορήγησης της λουζουτρομβοπάγης, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων φτάσει να είναι $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ως αποτέλεσμα αύξησης $20.000/\mu\text{l}$ από την αρχική τιμή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς των P-gr και BCRP

Η λουζουτρομβοπάγη είναι υπόστρωμα της P-gr (P γλυκοπρωτεΐνη) και της BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στο καρκίνο του μαστού), αλλά δεν είναι υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Στην κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης, ενός διπλού αναστολέα των P-gr και BCRP, αύξησε τις τιμές των C_{max} και AUC_{inf} της λουζουτρομβοπάγης κατά περίπου 20% σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λουζουτρομβοπάγη. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί δυνητική αλληλεπίδραση με τους αναστολείς είτε της P-gr είτε της BCRP, αλλά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στη συνιστώμενη κλινική δοσολογία των 3 mg στους ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Το Muipleo πρέπει να χρησιμοποιείται με αντισύλληψη (βλ. υποπαράγραφο «Κύηση» και παράγραφο 5.3).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση λουζουτρομβοπάγης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η λουζουτρομβοπάγη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λουζουτρομβοπάγη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η λουζουτρομβοπάγη απεκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος στα θηλάζοντα παιδιά δεν μπορεί να

αποκλειστεί. Το Muipleo δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες γυναίκες καθώς απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στα ζώα.

Γονιμότητα

Η λουζουτρομβοπάγη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε δόσεις έως και 176 και 252 φορές τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC στους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λουζουτρομβοπάγη δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία (4,7%, 8/171 ασθενείς στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 3,5%, 6/170 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), ναυτία (2,3%, 4/171 ασθενείς στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 4,1%, 7/170 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), θρόμβωση πυλαίας φλέβας (1,2%, 2/171 ασθενείς στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 1,2%, 2/170 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και εξάνθημα (1,2%, 2/171 ασθενείς στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 0%, 0/170 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με 3 mg λουζουτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως για έως και 7 ημέρες σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε θρομβοπενικούς ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που υποβάλλονται σε επεμβατική διαδικασία (M0626, M0631 και M0634, N=171) παρατίθενται στον Πίνακα 1 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητη ενέργεια - Συχνή |
|---|------------------------------|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Θρόμβωση πυλαίας φλέβας |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα |

^a Κατηγορία συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβωτικές/Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Έχει αναφερθεί θρόμβωση πυλαίας φλέβας σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης 3 με 3 mg λουζουτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως για έως και 7 ημέρες (1,2%, 2/171 ασθενείς). Η επίπτωση ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (1,2%, 2/170 ασθενείς). Αναφέρθηκε ένα περιστατικό θρόμβωσης σε κοιλία της καρδιάς (0,6%, 1/171) μόνο στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης. Στη μελέτη φάσης 2β ένας ασθενής είχε θρόμβωση πυλαίας φλέβας που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE) στις ομάδες των 2 mg και 4 mg λουζουτρομβοπάγης. Ένας ασθενής είχε θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας που αναφέρθηκε ως TEAE στην ομάδα των 4 mg λουζουτρομβοπάγης. Δύο ασθενείς είχαν θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας που αναφέρθηκε ως TEAE στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να επάγει υπερβολική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και μπορεί στη συνέχεια να προκαλέσει μια κατάσταση που είναι πιθανό να οδηγήσει σε θρόμβωση και θρομβοεμβολή. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με λουζουτρομβοπάγη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να μετράται συχνά και η κατάσταση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά. Δεδομένου ότι ο ρυθμός δέσμευσης της λουζουτρομβοπάγης σε πρωτεΐνες στον ορό είναι υψηλός, η αιμοκάθαρση δεν θεωρείται αποτελεσματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX07

Μηχανισμός δράσης

Η λουζουτρομβοπάγη είναι ένας από στόματος δραστικός αγωνιστής του υποδοχέα θρομβοποιητίνης (TPO). Η λουζουτρομβοπάγη δρα στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και στη διαμεμβρανική περιοχή των ανθρώπινων υποδοχέων TPO που εκφράζονται σε μεγακαρυοκύτταρα, για τη διέγερση του μεγακαρυοκυττάρου προκειμένου να πολλαπλασιαστεί και να διαφοροποιηθεί μέσω παρόμοιας οδού μεταγωγής σήματος για την αυξορρύθμιση της παραγωγής σε εκείνη που χρησιμοποιείται από την ενδογενή TPO, οδηγώντας έτσι σε θρομβοκυτταροποίηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της λουζουτρομβοπάγης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε θρομβοπενικά (αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000/μl) άτομα με χρόνια ηπατοπάθεια (κατηγορία A και B κατά Child-Pugh), που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές επεμβατικές διαδικασίες (εξαιρουμένης της λαπαροτομίας, της θωρακοτομίας, της κρανιοτομίας, της χειρουργικής επέμβασης ανοικτής καρδιάς, της εκτομής οργάνου ή της μερικής εκτομής οργάνου) στην Ιαπωνία (M0631 (L-PLUS 1)) και σε πολλαπλές χώρες (M0634 (L-PLUS 2)). Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 3 mg λουζουτρομβοπάγης είτε σε εικονικό φάρμακο σε αναλογία 1:1. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει αριθμού αιμοπεταλίων κατά τη διαλογή/την έναρξη και κύριας επεμβατικής διαδικασίας. Το φάρμακο μελέτης χορηγήθηκε από στόματος για έως και 7 ημέρες. Τις Ημέρες 5 έως 7, μετρήθηκε ο αριθμός αιμοπεταλίων πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Η χορήγηση του φαρμάκου μελέτης σταματούσε εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν $\geq 50.000/\mu\text{l}$ μαζί με αύξηση $\geq 20.000/\mu\text{l}$ από την αρχική τιμή.

Η επεμβατική διαδικασία πραγματοποιήθηκε μεταξύ των Ημερών 9 και 14.

Στη μελέτη M0631, 96 άτομα έλαβαν θεραπεία με λουζουτρομβοπάγη ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως: 48 άτομα στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης και 48 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οκτώ άτομα που έλαβαν λουζουτρομβοπάγη και 2 άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο έλαβαν θεραπεία διάρκειας μικρότερης των 7 ημερών καθώς πληρούσαν το κριτήριο ανταποκριθέντος πριν από την Ημέρα 7. Μεταξύ των 48 ατόμων στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 40 άτομα έλαβαν λουζουτρομβοπάγη για 7 ημέρες, 4 άτομα για 6 ημέρες, 1 άτομο για 5 ημέρες και 3 άτομα για 4 ημέρες. Μεταξύ των 48 ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 46 έλαβαν θεραπεία για 7 ημέρες και 2 έλαβαν θεραπεία για 4 ημέρες.

Στη μελέτη M0634, 215 άτομα τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη: 108 στην ομάδα των 3 mg λουζουτρομβοπάγης και 107 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένα άτομο στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης αποσύρθηκε από τη μελέτη πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης. Στην

ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 73/107 άτομα (68,2%) έλαβαν το φάρμακο μελέτης για 7 ημέρες. Από τα υπόλοιπα άτομα στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης, 15, 8 και 11 άτομα έλαβαν το φάρμακο μελέτης για 4, 5 και 6 ημέρες, αντίστοιχα. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 94/107 άτομα (87,9%) έλαβαν το φάρμακο μελέτης για 7 ημέρες. Από τα υπόλοιπα άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 5, 4 και 4 άτομα έλαβαν το φάρμακο μελέτης για 4, 5 και 6 ημέρες, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη M0631 ήταν το ποσοστό των ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων (δηλαδή των ατόμων που πέτυχαν αριθμό αιμοπεταλίων > 50.000/μl) πριν από την κύρια επεμβατική διαδικασία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη M0634 ήταν το ποσοστό των ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων (δηλαδή των ατόμων που πέτυχαν αριθμό αιμοπεταλίων > 50.000/μl) πριν από την κύρια επεμβατική διαδικασία και καμία θεραπεία διάσωσης για αιμορραγία από την τυχαιοποίηση μέχρι και 7 ημέρες μετά την κύρια επεμβατική διαδικασία.

Για να καταστεί εφικτή μια συνολική σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών M0631 και M0634, όπως παρουσιάζεται στους Πίνακες 2 έως 5, τα δεδομένα από τη μελέτη M0631 αναλύθηκαν εκ νέου σύμφωνα με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη M0634. Το ποσοστό των ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων πριν από την κύρια επεμβατική διαδικασία και καμία θεραπεία διάσωσης για αιμορραγία από την τυχαιοποίηση μέχρι και 7 ημέρες μετά την κύρια επεμβατική διαδικασία ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου για τη μεμονωμένη μελέτη και τις συγκεντρωτικές αναλύσεις (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Ποσοστό ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων και καμία θεραπεία διάσωσης

| | Μελέτη M0631 | | Μελέτη M0634 | | Συνολικά | |
|---|----------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | LUSU 3 mg N = 49 | Εικονικό φάρμακο N = 48 | LUSU 3 mg N = 108 | Εικονικό φάρμακο N = 107 | LUSU 3 mg N = 157 | Εικονικό φάρμακο N = 155 |
| Ποσοστό ατόμων [α] (αριθμός ατόμων) | 75,5% (37) | 12,5% (6) | 64,8% (70) | 29,0% (31) | 68,2% (107) | 23,9% (37) |
| Σύγκριση με εικονικό φάρμακο [β]: Διαφορά ποσοστού (ΔΕ 95%) | 61,8 (46,4, 77,2) | | 36,6 (24,6, 48,5) | | 44,4 (34,9, 54,0) | |
| Τιμή p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

LUSU = λουζουτρομβοπάγη

[α] Ποσοστό ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων πριν από την κύρια επεμβατική διαδικασία και καμία θεραπεία διάσωσης (συμπεριλαμβανομένης της μετάγγισης αιμοπεταλίων) για αιμορραγία από την τυχαιοποίηση μέχρι και 7 ημέρες μετά την κύρια επεμβατική διαδικασία. Μαζί με τα άτομα που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αιμοπεταλίων, θεωρήθηκε ότι υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αιμοπεταλίων και τα άτομα που δεν υποβλήθηκαν σε επεμβατική διαδικασία, ανεξάρτητα από τον λόγο.

[β] Έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel με στρώμα τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Στην ανάλυση για συγκεντρωτικά δεδομένα, η μελέτη προστέθηκε ως στρώμα. Η τιμή p και το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με χρήση της μεθόδου Wald.

Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις μελέτες M0631 και M0634 ήταν

Ποσοστό ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της μελέτης (Ημέρα 1 έως Ημέρα 35)

Το ποσοστό των ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες της λουζουτρομβοπάγης στις μεμονωμένες μελέτες και στη συγκεντρωτική (μελέτες M0631 και M0634) ομάδα της λουζουτρομβοπάγης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Ποσοστό ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της μελέτης (Ημέρα 1 έως Ημέρα 35)

| | Μελέτη M0631 | | Μελέτη M0634 | | Συνολικά | |
|---|----------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | LUSU 3 mg N = 49 | Εικονικό φάρμακο N = 48 | LUSU 3 mg N = 108 | Εικονικό φάρμακο N = 107 | LUSU 3 mg N = 157 | Εικονικό φάρμακο N = 155 |
| Ποσοστό ατόμων [α] (αριθμός ατόμων) | 77,6% (38) | 12,5% (6) | 63,0% (68) | 29,0% (31) | 67,5% (106) | 23,9% (37) |
| Σύγκριση με εικονικό φάρμακο [β]: Διαφορά ποσοστού (ΔΕ 95%) | 63,8 (48,7, 78,9) | | 34,7 (22,6, 46,8) | | 43,8 (34,2, 53,4) | |
| Τιμή p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

[α] Ποσοστό ατόμων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της μελέτης (δηλαδή από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 35). Μαζί με τα άτομα που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αιμοπεταλίων, θεωρήθηκε ότι υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αιμοπεταλίων και τα άτομα που δεν υποβλήθηκαν σε επεμβατική διαδικασία, ανεξάρτητα από τον λόγο.

[β] Έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel με στρώμα τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Στην ανάλυση για συγκεντρωτικά δεδομένα, η μελέτη προστέθηκε ως στρώμα. Η τιμή p και το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με χρήση της μεθόδου Wald.

Ποσοστό ανταποκριθέντων

Το ποσοστό των ατόμων που πληρούσαν το κριτήριο ανταποκριθέντος (οριζόμενο ως αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ με αύξηση $\geq 20.000/\mu\text{l}$ από την αρχική τιμή) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες της λουζουτρομβοπάγης στις μεμονωμένες μελέτες και στη συγκεντρωτική (μελέτες M0631 και M0634) ομάδα της λουζουτρομβοπάγης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 Ποσοστό ανταποκριθέντων

| | Μελέτη M0631 | | Μελέτη M0634 | | Συνολικά | |
|---|----------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | LUSU 3 mg N = 49 | Εικονικό φάρμακο N = 48 | LUSU 3 mg N = 108 | Εικονικό φάρμακο N = 107 | LUSU 3 mg N = 157 | Εικονικό φάρμακο N = 155 |
| Ποσοστό ατόμων [α] (αριθμός ατόμων) | 75,5% (37) | 6,3% (3) | 64,8% (70) | 13,1% (14) | 68,2% (107) | 11,0% (17) |
| Σύγκριση με εικονικό φάρμακο [β]: Διαφορά ποσοστού (ΔΕ 95%) | 68,4 (54,4, 82,3) | | 51,7 (41,1, 62,4) | | 56,9 (48,4, 65,4) | |
| Τιμή p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

[α] Ως ανταποκριθέν ορίστηκε το άτομο εκείνο που πέτυχε αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ με αύξηση $\geq 20.000/\mu\text{l}$ από την αρχική τιμή. Ένα άτομο θεωρήθηκε ως μη ανταποκριθέν εάν το άτομο αυτό πληρούσε το κριτήριο ανταποκριθέντος μόνο μετά από μετάγγιση αιμοπεταλίων.

[β] Έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel με στρώμα τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Στην ανάλυση για συγκεντρωτικά δεδομένα, η μελέτη προστέθηκε ως στρώμα. Η τιμή p και το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με χρήση της μεθόδου Wald.

Διάρκεια της αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Η διάρκεια της αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\geq 50.000/\mu\text{l}$ στις μελέτες M0631 και M0634 και στη συγκεντρωτική (μελέτες M0631 και M0634) ομάδα της λουζουτρομβοπάγης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Διάρκεια της αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\geq 50.000/\mu\text{l}$

| | Μελέτη M0631 | | Μελέτη M0634 | | Συνολικά | |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | LUSU 3 mg N = 49 | Εικονικό φάρμακο N = 48 | LUSU 3 mg N = 108 | Εικονικό φάρμακο N = 107 | LUSU 3 mg N = 157 | Εικονικό φάρμακο N = 155 |
| Συνολικά | | | | | | |
| - n | 48 | 48 | 107 | 107 | 155 | 155 |
| - Διάμεση τιμή (ημέρες) | 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) |
| - Τιμή p [α] | 0,0197 | | 0,0002 | | < 0,0001 | |

LUSU = λουζουτρομβοπάγη, Q1 = 25ο εκατοστημόριο, Q3 = 75ο εκατοστημόριο

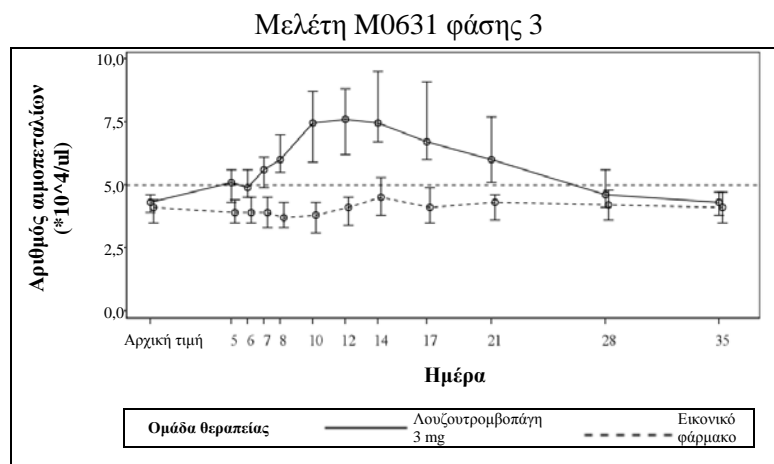
[α] Η τιμή p υπολογίστηκε με τον έλεγχο van Elteren με στρώμα την κατάσταση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Στην ανάλυση για συγκεντρωτικά δεδομένα, η μελέτη προστέθηκε ως στρώμα.

Χρονική πορεία του αριθμού των αιμοπεταλίων

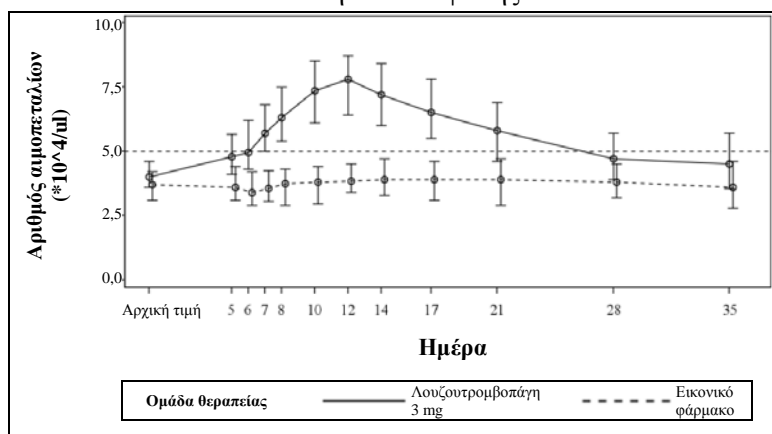
Ο μέσος (εύρος) μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων σε άτομα χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης στις μελέτες M0631 και M0634 ήταν 90.200 (59.000 έως 145.000)/ μl και 86.900 (25.000 έως 219.000)/ μl , αντίστοιχα. Ο διάμεσος (εύρος) χρόνος για την επίτευξη του μέγιστου αριθμού αιμοπεταλίων ήταν 14,0 (6 έως 28) ημέρες και 12,0 (5 έως 35) ημέρες, αντίστοιχα, και ο αριθμός των αιμοπεταλίων αναμένεται να μειωθεί στη συνέχεια.

Η χρονική πορεία του αριθμού των αιμοπεταλίων σε άτομα που έλαβαν λουζουτρομβοπάγη χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με μετάγγιση αιμοπεταλίων στις μελέτες M0631 και M0634 παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1 Προφίλ χρονικής πορείας του αριθμού των αιμοπεταλίων στις μελέτες φάσης 3 σε θρομβοπενικούς ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (άτομα που έλαβαν λουζουτρομβοπάγη χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων και άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο με μετάγγιση αιμοπεταλίων)



Μελέτη M0634 φάσης 3



Ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Στη μελέτη M0634 εντάχθηκαν από λάθος 3 άτομα με ηπατοπάθεια κατηγορίας C κατά Child-Pugh (όλα στην ομάδα της λουζουτρομβοπάγης). Και τα 3 έλαβαν θεραπεία 7 ημερών με λουζουτρομβοπάγη. Αυτά τα περιορισμένα δεδομένα δεν έδειξαν κάποιο μη φυσιολογικό μοτίβο ανόδου του αριθμού των αιμοπεταλίων σε αυτόν τον υποπληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Muipleo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην δευτεροπαθή θρομβοπενία λόγω ηπατοπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λουζουτρομβοπάγη απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση να προκύπτει 6 έως 8 ώρες μετά από την από στόματος χορήγηση. Οι λόγοι άθροισης της C_{max} και της AUC είναι περίπου 2 σε πολλαπλές δόσεις άπαξ ημερησίως και η συγκέντρωση της λουζουτρομβοπάγης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση φαίνεται να επιτυγχάνεται μετά την Ημέρα 5. Η φαρμακοκινητική της λουζουτρομβοπάγης ήταν παρόμοια μεταξύ των υγιών ατόμων και του πληθυσμού με χρόνια ηπατοπάθεια. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Φαρμακοκινητικές παράμετροι της λουζουτρομβοπάγης μετά από δόση 3 mg άπαξ ημερησίως σε θρομβοπενικούς ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (μελέτη M0634)

| C_{max} (ng/ml) | T_{max} (ώρες) | AUC _{0-τ} (ng·hr/ml) | CL/F (l/ώρα) |
|-------------------|-------------------|-------------------------------|--------------|
| 157 (34,7) | 5,95 (2,03, 7,85) | 2737 (36,1) | 1,10 (36,1) |

n = 9.

Γεωμετρικός μέσος (%CV) εκτός από τον T_{max} , που είναι διάμεση τιμή (εύρος).

Αλληλεπίδραση με την τροφή

Ούτε η τροφή (συμπεριλαμβανομένης της διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή πρόσληψη θερμίδων) ούτε η συγχορήγηση με ασβέστιο έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουζουτρομβοπάγης.

Κατανομή

Η αναλογία δέσμευσης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι $\geq 99,9\%$. Ο μέσος (% συντελεστής μεταβλητότητας) φαινόμενος όγκος κατανομής της λουζουτρομβοπάγης κατά την τελική φάση σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 16) ήταν 39,5 l (23,5%).

Σε αρουραίους, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λουζουτρομβοπάγη και οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα.

Βιομετασχηματισμός

Η λουζουτρομβοπάγη είναι υπόστρωμα των P-*gp* και BCRP, αλλά δεν είναι υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Στη μελέτη ισοζυγίων μάζας στον άνθρωπο με χρήση της σημασμένης με άνθρακα ^{14}C λουζουτρομβοπάγης, η αμετάβλητη λουζουτρομβοπάγη (97% της ραδιενέργειας στο πλάσμα) ήταν το κύριο κυκλοφορούν συστατικό και οι μεταβολίτες όπως το δεκαεξύλιο, το καρβοξυλικό οξύ ως προϊόν β-οξείδωσης, το σύζευγμα ταυρίνης του καρβοξυλικού οξέος ως προϊόντος β-οξείδωσης και του ακυλο-γλυκουρονιδίου, ανιχνεύθηκαν με λιγότερο από 2,6% ραδιενέργειας στο πλάσμα. Στα κόπρανα, τα συστατικά της ραδιενέργειας ήταν αμετάβλητη λουζουτρομβοπάγη (16% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας) και σχετιζόμενοι με τη β-οξείδωση μεταβολίτες (35% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας), υποδηλώνοντας ότι η λουζουτρομβοπάγη μεταβολίζεται πρώτα μέσω ω-οξείδωσης και στη συνέχεια μεταβολίζεται μέσω β-οξείδωσης της πλευρικής αλύσου Ο-εξυλίου. Μελέτες *in vitro* αποκάλυψαν ότι τα ένζυμα του CYP4, συμπεριλαμβανομένου του CYP4A11 και εν μέρει του ενζύμου CYP3A4, συνέβαλαν στην ω-οξείδωση για τον σχηματισμό της 6-υδροξυλιωμένης λουζουτρομβοπάγης. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μέσω αναστολής και επαγωγής οποιωνδήποτε ενζύμων του CYP4A στην κλινική χρήση. Συνεπώς, οι επαγωγείς και οι αναστολείς των ενζύμων του CYP4A συμπεριλαμβανομένου του CYP4A11 είναι απίθανο να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της λουζουτρομβοπάγης. Η λουζουτρομβοπάγη έχει χαμηλό δυναμικό αναστολής των ενζύμων του CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4/5) και επαγωγής αμφοτέρων των ενζύμων του CYP (CYP1A2, 2C9 και 3A4) και του UGT (UGT1A2, 1A6 και 2B7). Η λουζουτρομβοπάγη έχει επίσης χαμηλό δυναμικό αναστολής των P-*gp*, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K και BSEP. Η λουζουτρομβοπάγη δεν θεωρείται ότι επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή μεταφορέων.

Αποβολή

Η λουζουτρομβοπάγη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων στους ανθρώπους (περίπου 83% στα κόπρανα και 1% στα ούρα).

Ο γεωμετρικός μέσος του $t_{1/2}$ (% συντελεστής μεταβλητότητας) ήταν 38,3 ώρες (18,7%) μετά από πολλαπλή χορήγηση από στόματος δόσης των 3 mg λουζουτρομβοπάγης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Τόσο η C_{\max} όσο και η AUC για τη λουζουτρομβοπάγη αυξάνονται αναλογικά ως προς τη δόση σε εύρος δόσης πολλαπλής χορήγησης από στόματος δόσης των 0,25 έως 4 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια.

Φαρμακοκινητική σε υποπληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και φυλή

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με χρήση συγκεντρώσεων της λουζουτρομβοπάγης στο πλάσμα από κλινικές μελέτες με λουζουτρομβοπάγη δεν εντόπισε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της λουζουτρομβοπάγης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν ληφθεί φαρμακοκινητικά δεδομένα για παιδιά.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λουζουτρομβοπάγη σπάνια απεκκρίνεται στα ούρα (περίπου 1%). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με χρήση συγκεντρώσεων της λουζουτρομβοπάγης στο πλάσμα από κλινικές μελέτες με λουζουτρομβοπάγη δεν εντόπισε κλινικά σημαντική επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της λουζουτρομβοπάγης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια και η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, κατηγορία A κατά Child-Pugh, μέτρια, κατηγορία B κατά Child-Pugh) αναμένεται να έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουζουτρομβοπάγης. Οι διαφορές στη φαρμακοκινητική μίας δόσης λουζουτρομβοπάγης των 0,75 mg ήταν σχετικά μικρές τόσο στα άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία όσο και στα άτομα με μέτρια

ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με την υγιή αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Οι λόγοι της AUC σε σχέση με την υγιή αντίστοιχη ομάδα ελέγχου ήταν 1,05 σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 1,20 σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Τα εύρη των C_{max} και $AUC_{0-\tau}$ που παρατηρήθηκαν αλληλοεπικαλύπτονταν μεταξύ των ασθενών με κατηγορία A, B και C κατά Child-Pugh. Οι C_{max} και $AUC_{0-\tau}$ όλων των ασθενών με κατηγορία C κατά Child-Pugh δεν ξεπέρασαν τις μέγιστες τιμές από τις κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh. Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, η λουζουτρομβοπάγη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς κατηγορίας C κατά Child-Pugh, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αναμενόμενων κινδύνων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λουζουτρομβοπάγη δεν διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων στο είδος που χρησιμοποιήθηκε για τις τοξικολογικές δοκιμασίες λόγω της μοναδικής ειδικότητας του ανθρώπινου υποδοχέα θρομβοποιητίνης (TPO). Συνεπώς, τα δεδομένα από το τοξικολογικό πρόγραμμα σε αυτά τα ζώα δεν παρουσιάζουν δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση στον άνθρωπο.

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Στους αρουραίους, η λουζουτρομβοπάγη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα και οι συγκεντρώσεις στο γάλα μειώθηκαν το ίδιο με εκείνες στο πλάσμα.

Επαναλαμβανόμενη τοξικότητα

Τα κύρια ευρήματα τοξικότητας που σχετίζονταν με τη χορήγηση της λουζουτρομβοπάγης περιλάμβαναν την παράταση του χρόνου PT και του χρόνου APTT (αρουραίοι), αυξημένη δραστηριότητα των ALT και AST στο πλάσμα (αρουραίοι και σκύλοι), τοξικότητα των επινεφριδίων (αρουραίοι και σκύλοι), βλάβες του δέρματος και του προστόμαχου (αρουραίοι) και νεφροτοξικότητα (αρουραίοι).

Η υψηλή δόση (10 mg/kg/ημέρα) και η μακροχρόνια θεραπεία (8 εβδομάδες) της λουζουτρομβοπάγης ενέχει δυνητικό κίνδυνο ίνωσης στον μυελό των οστών μέσω του ανθρώπινου υποδοχέα θρομβοποιητίνης (TPO) βάσει των αποτελεσμάτων μελέτης σε ποντικούς TPOR-Ki/Shi με εισαγωγή χιμαιρικού υποδοχέα TPO της ανθρώπινης διαμεμβρανικής περιοχής στον υποδοχέα TPO ποντικού.

Καρκινογένεση

Η λουζουτρομβοπάγη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς σε δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς και θηλυκούς (δόση τουλάχιστον 45 φορές τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC) ή σε αρουραίους σε δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς και 2 mg/kg/ημέρα σε θηλυκούς (δόση 49 και 30 φορές, αντίστοιχα, τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC).

Μεταλλαξιογένεση

Η λουζουτρομβοπάγη δεν ήταν γονοτοξική όταν ελέγχθηκε σε βακτηριακή δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης, μια δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής με καλλιεργημένα κύτταρα πνεύμονα κινέζικου κρικητού ή μια *in vivo* δοκιμασία μικροσπυρήνων με κύτταρα μυελού των οστών ποντικού.

Γονιμότητα

Η λουζουτρομβοπάγη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους σε δόσεις έως και 100 mg/kg/ημέρα (176 και 252 φορές αντίστοιχα, τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC).

Ανάπτυξη εμβρύου/κυήματος

Η λουζουτρομβοπάγη δεν έδειξε τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις έως και 80 mg/kg/ημέρα και 1.000 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη βιωσιμότητα του κυήματος ή την ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος σε κουνέλια σε δόσεις έως και 1.000 mg/kg/ημέρα (161 φορές τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC). Σε αρουραίους, υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της λουζουτρομβοπάγης στην ενδομήτρια ανάπτυξη του κυήματος και τη σκελετική μορφολογία ως εξής: μια καταστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης του κυήματος (χαμηλό σωματικό βάρος κυήματος και μείωση στον αριθμό των οστεοποιημένων στερνιδίων) στα 80 mg/kg/ημέρα και υψηλή επίπτωση βραχείων αυχενικών υπεράριθμων πλευρών στα 40 mg/kg/ημέρα ή περισσότερο και μια υψηλή επίπτωση βραχείων θωρακοσφυϊκών υπεράριθμων πλευρών στα 4 mg/kg/ημέρα ή περισσότερο. Παρουσιάστηκε καταστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης του κυήματος καθώς και των αυχενικών πλευρών σε δόσεις (40 mg/kg/ημέρα ή περισσότερο), που έδειχνε τοξικότητα στη μητέρα. Εν τω μεταξύ, οι βραχείες θωρακοσφυϊκές υπεράριθμες πλευρές παρατηρήθηκαν σε δόσεις χωρίς τοξικότητα για τη μητέρα. Οι μεταβολές παρατηρήθηκαν επίσης σε νεογνά F1 τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 4 στα 12,5 mg/kg/ημέρα ή περισσότερο στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Ωστόσο, τα ώριμα ζώα F1 δεν εμφάνισαν πλήρη και βραχεία θωρακοσφυϊκή υπεράριθμη πλευρά. Βάσει των αποτελεσμάτων, το ανώτατο όριο μη παρατηρήσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) εκτιμήθηκε ότι ήταν περίπου 4 mg/kg/ημέρα στη μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου/κυήματος σε αρουραίους (23 φορές τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC).

Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους σε δόσεις έως και 40 mg/kg/ημέρα, υπήρχαν ανεπιθύμητες ενέργειες της λουζουτρομβοπάγης στη μεταγεννητική ανάπτυξη στα 40 mg/kg/ημέρα ως εξής: παράταση της περιόδου κύησης στις μητέρες, χαμηλή βιωσιμότητα πριν από τον απογαλακτισμό, καθυστερημένη μεταγεννητική ανάπτυξη, όπως καθυστερημένη αρνητική γεώταξη ή καθυστερημένο άνοιγμα βλεφάρων, χαμηλό σωματικό βάρος νεογνών, χαμηλός δείκτης γονιμότητας σε θηλυκά, τάση για χαμηλό αριθμό ωχρών σωματίων ή θέσεων εμφύτευσης και τάση για αυξημένο ποσοστό αποβολής πριν από την εμφύτευση και ένα μη φυσιολογικό κλινικό σημείο, όπως προεξέχοντες δακτυλιοειδείς δακτύλιοι στην ουρά μετά τον απογαλακτισμό. Δεν υπήρχαν επιδράσεις στην κύηση, τον τοκετό, τη γαλουχία στις μητέρες F0 και τη μεταγεννητική ανάπτυξη σε νεογνά F1 σε δόσεις έως και 12,5 mg/kg/ημέρα (89 φορές τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση την AUC).

Φωτοτοξικότητα

Η λουζουτρομβοπάγη δεν είχε φωτοτοξικό δυναμικό στη μελέτη φωτοτοξικότητας δέρματος σε ποντικούς χωρίς τρίχωμα σε δόσεις έως και 500 mg/kg (96,3 μg/ml) (613 φορές τις κλινικές εκθέσεις για τον άνθρωπο σε ενήλικες με βάση τη C_{max} [0,157 μg/ml]).

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η λουζουτρομβοπάγη έχει τη δυνατότητα να είναι πολύ ανθεκτική, πολύ βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική για το περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Μαγνησίου οξείδιο

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Καρμελλόζη ασβεστιούχος

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με υμένιο
Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο
Κιτρικό τριαιθύλιο
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από OPA/φύλλο αλουμινίου/μεμβράνη από PVC με επικάλυψη φύλλου αλουμινίου (τύπου «push through» για αφαίρεση κατόπιν πίεσης), συσκευασμένη σε χάρτινο κουτί. Κάθε κουτί περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν ενδέχεται να αποτελεί κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Κάτω Χώρες

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1348

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

02/2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκρισή.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mulpleo 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λουζουτρομποπάγη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg λουζουτρομποπάγης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Κάτω Χώρες

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1348

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Mulpleo

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mulpleo 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λουζουτρομβοπάγη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Mulpleo 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λουζουτρομβοπάγη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Mulpleo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mulpleo
3. Πώς να πάρετε το Mulpleo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mulpleo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mulpleo και ποια είναι η χρήση του

Το Mulpleo περιέχει τη δραστική ουσία *λουζουτρομβοπάγη*, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται *αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης*. Το φάρμακο βοηθά στην αύξηση του αριθμού των *αιμοπεταλίων* στο αίμα σας. Τα αιμοπετάλια είναι συστατικά του αίματος που βοηθούν το αίμα να πήξει και έτσι να αποτρέπεται η αιμορραγία.

Το Mulpleo χρησιμοποιείται για τη **μείωση του κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και άλλων διαδικασιών** (συμπεριλαμβανομένων των εξαγωγών δοντιών και της ενδοσκοπικής). Δίνεται σε ενήλικες που έχουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων λόγω χρόνιας ηπατοπάθειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mulpleo

Μην πάρετε το Mulpleo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λουζουτρομβοπάγη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 με τίτλο «Τι περιέχει το Mulpleo»).
- **Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει για εσάς, πριν πάρετε το Mulpleo

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας:

- εάν διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες ή τις αρτηρίες σας ή εάν είχατε στο παρελθόν θρόμβους αίματος
- εάν έχετε βαριά ηπατοπάθεια
- εάν ο σπλήνας σας έχει αφαιρεθεί
- εάν λαμβάνετε θεραπεία με ιντερφερόνη.

► **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** πριν πάρετε το Mulpleo, εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

Ενδείξεις θρόμβου αίματος: να προσέχετε για οποιαδήποτε από τις παρακάτω ενδείξεις:

- **πρήξιμο, πόνος, θερμότητα, κοκκινίλα** ή ευαισθησία **στο πόδι σας**
- **ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή**, ιδιαίτερα με οξύ πόνο στον θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
- **πόνος στην κοιλιά**, πρησμένη κοιλιά, αίμα στα κόπρανά σας.

► **Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Mulpleo

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Mulpleo αν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Η επίδραση του Mulpleo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- **Χρησιμοποιήστε αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης** για όσο καιρό παίρνετε το Mulpleo.
- **Εάν μείνετε έγκυος** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mulpleo, ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mulpleo, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο περνά στο γάλα.

→ **Εάν θηλάζετε ήδη**, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Mulpleo δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Mulpleo περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Mulpleo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση: πάρτε ένα δισκίο μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε μέρα, μόνο για επτά ημέρες. Πάρτε το δισκίο μαζί με κάποιο υγρό και καταπιείτε το ολόκληρο. Μην το μασήσετε, μην το τεμαχίσετε και μην το θρυμματίσετε. Μπορεί να το πάρετε με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Η θεραπεία σας θα ξεκινήσει τουλάχιστον 8 ημέρες πριν υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή διαδικασία. Μην αλλάξετε τη δόση ή το πρόγραμμα με βάση το οποίο λαμβάνετε το Mulpleo εκτός εάν ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας σας πει να το κάνετε.

Εάν έχετε βαριά ηπατοπάθεια, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Mulpleo.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Mulpleo από την κανονική, απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε εκεί τη συσκευασία ή αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορεί να τεθείτε υπό παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον πολύ μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων, όπως για παράδειγμα η δημιουργία θρόμβων στο αίμα (βλ. παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο

Εάν παραλείψετε ένα δισκίο του Mulpleo, να το πάρετε όσο το δυνατόν πιο σύντομα από τη στιγμή που θα το θυμηθείτε, την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mulpleo

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Mulpleo χωρίς να απευθυνθείτε στον γιατρό σας και μην πάρετε το Mulpleo για περισσότερο από 7 ημέρες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Υψηλότερος κίνδυνος θρόμβων αίματος

Ορισμένα άτομα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος, συμπεριλαμβανομένων ατόμων με ηπατοπάθεια, και τα φάρμακα όπως το Mulpleo θα μπορούσαν να επιδεινώσουν αυτό το πρόβλημα.

Ενδείξεις θρόμβου αίματος: να προσέχετε για οποιαδήποτε από τις παρακάτω ενδείξεις:

- πρήξιμο, πόνος, θερμότητα, κοκκινίλα ή ευαισθησία στο πόδι σας
- ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, ιδιαίτερα με οξύ πόνο στον θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
- πόνος στην κοιλιά, πρησμένη κοιλιά, αίμα στα κόπρανά σας.

► Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Ναυτία
- Θρόμβος αίματος στο συκώτι (θρόμβωση πυλαίας φλέβας)
- Εξάνθημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mulpleo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τις κυψέλες μετά τη λήξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mulpleo

- Η δραστική ουσία είναι η λουζουτρομβοπάγη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg λουζουτρομβοπάγης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - **Πυρήνας δισκίου:** μαννιτόλη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαγνησίου οξείδιο,
 - νάτριο λαουρυλοθειικό, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη ασβεστιούχος και μαγνήσιο στεατικό
 - **Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:** υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο, κιτρικό τριαιθύλιο, τάλκης και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Εμφάνιση του Mulpleo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mulpleo 3 mg είναι ανοιχτού κόκκινου χρώματος, στρογγυλά, 7 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένο το εμπορικό σήμα Shionogi πάνω από τον αναγνωριστικό κωδικό «551» στη μία πλευρά και με εντυπωμένη την περιεκτικότητα «3» στην άλλη πλευρά.

Το Mulpleo διατίθεται σε κυψέλες αλουμινίου σε κουτί που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Κάτω Χώρες

Παρασκευαστής

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
Oudehaske
8465RX
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.