

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mulpleo 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg lusutrombopaagi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helepunased 7,0 mm ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud identifitseerimiskoodi „551“ kohale pimetrukina Shionogi kaubamärk ja teisele küljele tugevus „3“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mulpleo on näidustatud raske trombotsütoopenia raviks kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse invasiivseid protseduure (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 3 mg lusutrombopaagi üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul.

Protseduur tuleb teha alates 9. päevast pärast ravi alustamist lusutrombopaagiga. Enne protseduuri alustamist tuleb määrata trombotsüütide arv.

Vahelejäänud annus

Vahelejäänud annus tuleb võtta niipea kui võimalik. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ravi kestus

Mulpleot ei tohi võtta rohkem kui 7 päeva.

Erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Andmete piiratud kättesaadavuse tõttu ei ole Mulpleo ohutust ja efektiivsust raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Annuse kohandamist neil patsientidel ei eeldata. Ravi lusutrombopaagiga võib kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest eeldatavalt saadav kasu ületab sellega seotud riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge (Child-Pugh' klass A) kuni mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Lusutrombopaagi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Mulpleo on suukaudseks kasutamiseks. Õhukese polümeerikattega tabletti tuleb võtta üks kord ööpäevas koos vedelikuga, see tuleb tervelt alla neelata ja seda ei tohi närida, osadeks jagada ega purustada. Seda võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kroonilise maksahaigusega patsientidel on portaalveeni tromboosi ja mesenteeriumi veenitromboosi tekkimise oht. Invasiivne protseduur võib seda riski suurendada. Trombopoetiini (TPO) retseptori agonistide kasutamisel esineb teadaolevalt trombemboolilisi ja trombootilisi tüsistusi, mis põhinevad trombotsüütide arvu suurenemisega seotud toimemehhanismil. Seoses tromboemboolia nähtudega tuleb olla ettevaatlik pärast invasiivseid protseduure, samuti pärast ravi, olenemata trombotsüütide arvust. Kui patsiendil on või on esinenud tromboos või tromboemboolia, puudub portaalveeni põhiosas hepatopetaalne verevool või on kaasasündinud koagulopaatia, võib tromboosi või trombemboolia risk suurened. Neid patsiente tuleb ravi ajal lusutrombopaagiga jälgida.

Raske maksakahjustus

Lusutrombopaagi kasutamise kohta raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel on vähe teavet (vt lõik 5.1). Lusutrombopaagi võib kasutada neil patsientidel ainult sel juhul, kui eeldatav kasu ületab eeldatavaid riske (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Nende patsientide ebastabiilsuse tõttu tuleb neid toetada kliinilist tava järgides, jälgides patsienti vastavalt vajadusele hoolikalt hepaatilise entsefalopaatia, astsiidi ja tromboosi või veritsemiskalduvuse süvenemise või tekkimise varaste märkide suhtes maksafunktsiooni analüüside, hüübimisvõime hindamiseks kasutatavate analüüside ja portaali veenide piltuuringu abil. Peale selle, kuigi annuse kohandamine neil uuringus osalejatel ei ole vajalik, tuleb ravi ajal lusutrombopaagiga trombotsüütide arve mõõta vähemalt ühel korral ligikaudu 5 päeva pärast esimest annust ja seejärel vajaduse korral. Kui trombotsüütide arv ulatub $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ -ni suurenemise tõttu $20\ 000/\mu\text{l}$ võrra ravieelselt tasemelt, tuleb kasutada sobivaid meetmeid, näiteks lõpetada ravi lusutrombopaagiga.

Kasutamine kroonilise maksahaigusega patsientidel, kellele tehakse invasiivseid protseduure

Lusutrombopaagi ei tohi kasutada, kui kliinilise labori analüüsitulemuste, nagu trombotsüütide arv ja hüübimise-fibrinolüüsi süsteem, kliiniliste sümptomite ja invasiivse protseduuri tüübi põhjal loetakse verejooksu riski kõrgeks. Lusutrombopaagi efektiivsus ja ohutus selle manustamisel enne laparotoomiat, torakotoomiat, lahtist südameoperatsiooni, kraniotoomiat või elundite eemaldamist ei ole tõestatud.

Korduv ravi

Lusutrombopaagi kasutamise kohta varem lusutrombopaagiga ravitud patsientidel on vähe andmeid.

Kasutamine splenektoomiaga patsientidel

Lusutrombopaagi efektiivsus ja ohutus manustamisel patsientidele, kellele on tehtud splenektoomia, ei ole tõestatud. Lusutrombopaagiga ravitavatel patsientidel, kellele on tehtud splenektoomia, tuleb hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu.

Manustamine koos interferooni preparaatidega

Interferooni preparaadid vähendavad teadaolevalt trombotsüütide arvu, mida tuleb arvesse võtta lusutrombopaagi manustamisel koos interferooniga.

Patsiendid kehakaaluga < 45 kg

Lusutrombopaagi kasutamise kohta patsientidel kehakaaluga < 45 kg on vähe andmeid. Trombotsüütide arvu tuleb mõõta vähemalt ühel korral ligikaudu 5 päeva pärast esimest annust ja seejärel vajaduse korral. Kui trombotsüütide arv ulatub $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ -ni suurenemise tõttu $20\,000/\mu\text{l}$ võrra ravisel tasemelt, tuleb kasutada sobivaid meetmeid, näiteks lõpetada ravi lusutrombopaagiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-gp ja BCRP inhibiitorid

Lusutrombopaag on P-gp ja BCRP substraat, kuid mitte OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1 substraat. Ravimite koostoime kliinilises uuringus suurendas tsüklosporiini kui ühtaegu P-gp ja BCRP inhibiitori samaaegne manustamine lusutrombopaagi C_{max} -i ja AUC_{inf} -i väärtusi ligikaudu 20% võrreldes ainult lusutrombopaagi manustamisega. Seega ei saa potentsiaalset koostoimet P-gp või BCRP inhibiitoritega välistada, kuid soovitatava kliinilise annuse 3 mg kasutamisel täiskasvanutel ei ole annuse kohandamine vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Mulpleot tuleb kasutada samaaegselt rasestumisvastaste vahenditega (vt alalõik „Rasedus“ ja lõik 5.3).

Rasedus

Lusutrombopaagi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Lusutrombopaagi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas lusutrombopaag või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes näitasid lusutrombopaagi eritumist lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Seega ei saa riski rinnaga toidetavatele imikutele välistada. Mulpleot ei tohi manustada imetavatele naistele, sest see eritus loomadel piimanäärme piima.

Fertiilsus

Lusutrombopaag ei mõjutanud rottidel isas- või emasloomade fertiilsust annustes, mis olid vastavalt kuni 176 ja 252 korda suuremad inimeste kliinilistest kontsentratsioonidest täiskasvanutel AUC põhjal (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lusutrombopaag ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid peavalu (lusutrombopaagi rühmas 4,7%, 8 patsiendil 171-st; platseeborühmas 3,5%, 6 patsiendil 170-st), iiveldus (lusutrombopaagi rühmas 2,3%, 4 patsiendil 171-st; platseeborühmas 4,1%, 7 patsiendil 170-st), portaalveeni tromboos (lusutrombopaagi rühmas 1,2%, 2 patsiendil 171-st; platseeborühmas 1,2%, 2 patsiendil 170-st) ja (lusutrombopaagi rühmas 1,2%, 2 patsiendil 171-st; platseeborühmas 0%, 0 patsiendil 170-st).

Kõrvaltoimete tabel

3 mg lusutrombopaagi kasutamisel üks kord ööpäevas kuni 7 päeva jooksul randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrolliga uuringutes trombotsütopeeniaga, kroonilise maksahaigusega patsientidel, kellele tehti invasiivne protseduur (M0626, M0631 ja M0634; N = 171), esinenud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1 MedDRA organsüsteemi klassi järgi.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime – sage
Närvisüsteemi häired	peavalu
Seedetrakti häired	iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	portaalveeni tromboos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve

^aEsinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Portaalveeni tromboosi esines III faasi randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 3 mg lusutrombopaagi kasutamisega üks kord ööpäevas kuni 7 päeva jooksul (1,2%, 2/171 patsienti); esinemissagedus oli võrreldav sagedusega platseeborühmas (1,2%, 2/170 patsienti); ainult lusutrombopaagi rühmas tekkis ühel juhul südame ventrikulaarne tromboos (0,6%, 1/171). IIb faasi uuringus tekkis ühel patsiendil portaalveeni tromboos, mis registreeriti lusutrombopaagi 2 mg ja 4 mg rühmas ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena. Ühel patsiendil tekkis mesenteeriumi veenitromboos, mis registreeriti lusutrombopaagi 4 mg rühmas ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena; kahel patsiendil tekkis mesenteeriumi veenitromboos, mis registreeriti ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena platseeborühmas (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada trombotsüütide arvu ülemäärast tõusu ja võib seejärel esile kutsuda tromboosi ja trombemboolia tekkimist soodustava meditsiinilise seisundi. Lusutrombopaagi üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub. Trombotsüütide arvu tuleb sageli mõõta ning tuleb hoolikalt jälgida patsiendi seisundit. Kuna lusutrombopaag seondub seerumis ulatuslikult valkudega, ei peeta hemodialüüsi efektiivseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained, ATC-kood: B02BX07

Toimemehhanism

Lusutrombopaag on suukaudselt aktiivne TPO retseptori agonist. Lusutrombopaag avaldab toimet vereloome tüvirakkudele ja megakariotsüütides ekspresseeritud inimese TPO retseptorite transmembraansele domeenile, et stimuleerida megakariotsüütide proliferatsiooni ja diferentseerumist, kasutades produktsiooni ülesreguleerimiseks sarnast signaali edastamise teed, mida kasutab ka endogeenne TPO, kutsudes esile trombotsütopoeesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus hinnati lusutrombopaagi kasutamist platseeboga võrreldes trombotsütopeeniaga (trombotsüütide arv < 50 000/ μ l) uuringus osalejatel, kellel oli krooniline maksahaigus (Child-Pugh klass A ja B) ja kellele tehti valikulisi invasiivseid protseduure (välja arvatud laparotoomia, torakotoomia, kraniotoomia, lahtine südameoperatsioon, elundi reseksioon või elundi osaline reseksioon), Jaapanis (M0631 (L-PLUS 1)) ja mitmes riigis (M0634 (L-PLUS 2)). Uuringus osalejad randomiseeriti suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati kas 3 mg lusutrombopaagi või platseebot. Randomiseerimine stratifitseeriti trombotsüütide arvu järgi skriinimisel/ravieelselt ja esmase invasiivse protseduuri järgi. Uuringuravimit manustati suu kaudu kuni 7 päeva. 5. kuni 7. päeval mõõdeti enne uuringuravimi manustamist trombotsüütide arvu. Uuringuravimi manustamine lõpetati, kui trombotsüütide arv oli \geq 50 000/ μ l koos tõusuga \geq 20 000/ μ l ravieelselt tasemelt.

Invasiivne protseduur tehti 9. kuni 14. päeval.

Uuringus M0631 manustati 96 uuringus osalejale lusutrombopaagi või platseebot üks kord ööpäevas: lusutrombopaagi rühmas oli 48 uuringus osalejat ja platseeborühmas 48 uuringus osalejat. 8 lusutrombopaagiga ravitud uuringus osalejat ja 2 platseeboga ravitud uuringus osalejat said ravi vähem kui 7 päeva, sest nad vastasid enne 7. päeva ravivastuse kriteeriumile. Lusutrombopaagi rühma 48 uuringus osalejast 40 said ravi lusutrombopaagiga 7 päeva, 4 uuringus osalejat 6 päeva, 1 uuringus osaleja 5 päeva ja 3 uuringus osalejat 4 päeva. Platseeborühma 48 uuringus osalejast 46 raviti 7 päeva ja 2 raviti 4 päeva.

Uuringus M0634 randomiseeriti uuringusse 215 uuringus osalejat: lusutrombopaagi 3 mg rühma 108 ja platseeborühma 107. Lusutrombopaagi rühmas katkestas üks uuringus osaleja uuringu enne uuringuravimi manustamist. Lusutrombopaagi rühmas sai 73/107 uuringus osalejat (68,2%) uuringuravimit 7 päeva. Ülejäänud lusutrombopaagi rühmas osalejatest said 15, 8 ja 11 uuringus osalejat uuringuravimit vastavalt 4, 5 ja 6 päeva. Platseeborühmas sai 94/107 uuringus osalejat (87,9%) uuringuravimit 7 päeva. Ülejäänud platseeborühmas osalejatest said 5, 4 ja 4 uuringus osalejat uuringuravimit vastavalt 4, 5 ja 6 päeva.

Uuringu M0631 esmane tulemusnäitaja oli uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud enne esmast invasiivset protseduuri trombotsüütide ülekannet (s.t saavutasid trombotsüütide arvu > 50 000/ μ l). Uuringu M0634 esmane tulemusnäitaja oli uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud enne esmast invasiivset protseduuri trombotsüütide ülekannet (s.t saavutasid trombotsüütide arvu > 50 000/ μ l) ega vajanud päästvat verejooksuravi alates randomiseerimisest kuni 7 päeva möödumiseni esmasest invasiivsest protseduurist.

Tabelites 2 kuni 5 esitatud uuringute M0631 ja M0634 üldiste tulemuste võrdlemiseks analüüsiti uuringu M0631 andmeid uuesti uuringu M0634 esmase tulemusnäitaja aspektist. Uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud enne esmast invasiivset protseduuri trombotsüütide ülekannet ega vajanud päästvat verejooksuravi alates randomiseerimisest kuni 7 päeva möödumiseni esmasest invasiivsest protseduurist, oli konkreetses uuringus ja koondanalüüsides lusutrombopaagi rühmas statistiliselt oluliselt suurem võrreldes platseeborühmaga (Tabel 2).

Tabel 2 Trombotsüütide ülekannet ega päästvat ravi mittevajanud uuringus osalejate osakaal

	Uuring M0631		Uuring M0634		Kokku	
	LUSU 3 mg N = 49	Platseebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Platseebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Platseebo N = 155
Uuringus osalejate osakaal [a] (uuringus osalejate arv)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Võrdlus platseeboga [b]: Osakaalude vahe (95% usaldusvahemik)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopaag

[a] Uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud enne esmast invasiivset protseduuri trombotsüütide ülekannet ega vajanud päästvat verejooksuravi (sealhulgas trombotsüütide ülekannet) alates randomiseerimisest kuni 7 päeva möödumiseni esmasest invasiivsest protseduurist. Lisaks uuringus osalejatele, kes said trombotsüütide ülekannet, loeti trombotsüütide ülekande saanuks ka patsiendid, kellele invasiivset protseduuri olenemata põhjusest ei tehtud.

[b] Cochran-Mantel-Haenszeli test, milles kihina kasutati ravieelset trombotsüütide arvu. Koondandmete analüüsis lisati kihiks uuring. P-väärtust ja usaldusvahemikku arvutati Waldi meetodil.

Uuringute M0631 ja M0634 tähtsamad teised tulemusnäitajad olid

Uuringu jooksul (1. kuni 35. päeval) trombotsüütide ülekannet mittevajanud uuringus osalejate osakaal

Uuringu jooksul trombotsüütide ülekannet mittevajanud uuringus osalejate osakaal oli konkreetsete uuringute lusutrombopaagi rühmas ja lusutrombopaagi koondrühmades (uuringutes M0631 ja M0634) statistiliselt oluliselt suurem võrreldes platseeborühmaga (tabel 3).

Tabel 3 Uuringu jooksul (1. kuni 35. päeval) trombotsüütide ülekannet mittevajanud uuringus osalejate osakaal

	Uuring M0631		Uuring M0634		Kokku	
	LUSU 3 mg N = 49	Platseebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Platseebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Platseebo N = 155
Uuringus osalejate osakaal [a] (uuringus osalejate arv)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Võrdlus platseeboga [b]: Osakaalude vahe (95% usaldusvahemik)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Uuringu jooksul (1. kuni 35. päeval) trombotsüütide ülekannet mittevajanud uuringus osalejate osakaal Lisaks uuringus osalejatele, kes said trombotsüütide ülekannet, loeti trombotsüütide ülekande saanuks ka patsiendid, kellele invasiivset protseduuri olenemata põhjusest ei tehtud.

[b] Cochran-Manteli-Haenszeli test, milles kihina kasutati ravieelset trombotsüütide arvu. Koondandmete analüüsis lisati kihiks uuring. P-väärtust ja usaldusvahemikku arvatati Waldi meetodil.

Ravivastusega uuringus osalejate osakaal

Uuringus osalejate osakaal, kes vastasid uuringu jooksul ravivastuse kriteeriumile (määratletud trombotsüütide arvu suurenemisena $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ koos tõusuga $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ ravieelselt tasemelt), oli konkreetsete uuringute lusutrombopaagi rühmas ja lusutrombopaagi koondrühmades (uuringutes M0631 ja M0634) oluliselt suurem võrreldes platseeborühmaga (tabel 4).

Tabel 4 Ravivastusega uuringus osalejate osakaal

	Uuring M0631		Uuring M0634		Kokku	
	LUSU 3 mg N = 49	Platseebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Platseebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Platseebo N = 155
Uuringus osalejate osakaal [a] (uuringus osalejate arv)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Võrdlus platseeboga [b]: Osakaalude vahe (95% usaldusvahemik)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Ravivastusega uuringus osalejat määratleti uuringus osalejana, kellel saavutati trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ koos tõusuga $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ ravieelselt tasemelt. Uuringus osaleja loeti ravivastusega uuringus osalejaks, kui ta vastas ravivastuse kriteeriumile alles pärast trombotsüütide ülekannet.

[b] Cochran-Manteli-Haenszeli test, milles kihina kasutati ravieelset trombotsüütide arvu. Koondandmete analüüsis lisati kihiks uuring. P-väärtust ja usaldusvahemikku arvatati Waldi meetodil.

Trombotsüütide arvu suurenemise $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kestus

Trombotsüütide arvu suurenemine $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kestis uuringutes M0631 ja M0634 ja lusutrombopaagi koondrühmas (uuringutes M0631 ja M0634) oluliselt kauem võrreldes platseeboga (tabel 5).

Tabel 5 Trombotsüütide arvu suurenemise $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kestus

	Uuring M0631		Uuring M0634		Kokku	
	LUSU 3 mg N = 49	Platseebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Platseebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Platseebo N = 155
Kokku						
- n	48	48	107	107	155	155
- Mediaan (päevades)	21,1	3,4	15,1	1,0	17,3	1,8
- (Q1, Q3)	(13,7; 25,5)	(0,0; 11,3)	(6,6; 23,9)	(0,0; 9,2)	(9,7; 24,4)	(0,0; 9,5)
- P-väärtus [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopaag; Q1 = 25. protsentiil; Q3 = 75. protsentiil

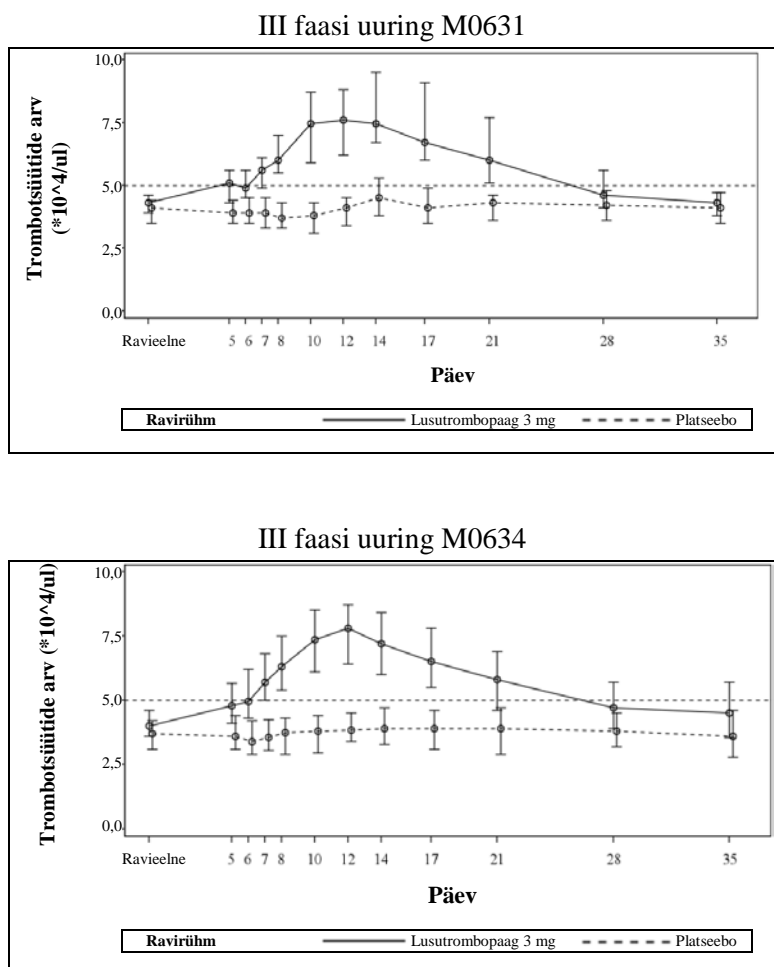
[a] P-väärtus arvatati van Elteren testi abil, kasutades kihina trombotsüütide ülekande staatust. Koondandmete analüüsis lisati kihiks uuring.

Trombotsüütide arvu muutumine ajas

Uuringutes M0631 ja M0634 oli lusutrombopaagi rühmas uuringus osalejate keskmine (vahemik) maksimaalne trombotsüütide arv vastavalt 90 200 (59 000 kuni 145 000)/ μl ja 86 900 (25 000 kuni 219 000)/ μl ; ja mediaanne (vahemik) aeg maksimaalse trombotsüütide arvu saavutamiseni oli vastavalt 14,0 (6 kuni 28) päeva ja 12,0 (5 kuni 35) päeva ning pärast seda trombotsüütide arv eeldatavalt väheneb.

Trombotsüütide arvu muutumine ajas uuringutes M0631 ja M0634 lusutrombopaagiga ravitud uuringus osalejatel, kes trombotsüütide ülekandeid ei saanud, ja platseeboga ravitud uuringus osalejatel, kes said trombotsüütide ülekandeid, on esitatud joonisel 1.

Joonis 1 Trombotsüütide arvu ajaprofiilid III faasi uuringutes kroonilise maksahaigusega trombotsütopeeniaga patsientidel (lusutrombopaagiga ravitud uuringus osalejatel ilma trombotsüütide ülekanneteta ja platseeboga ravitud patsientidel trombotsüütide ülekannetega)



Raske maksakahjustusega patsiendid

Uuringusse M0634 kaasati ekslikult kolm Child-Pugh C-klassi maksahaigusega uuringus osalejat (kõik lusutrombopaagi rühmas). Kõik kolm said 7 päeva ravi lusutrombopaagiga. Need piiratud andmed ei näidanud trombotsüütide arvu ebanormaalset tõusu sellel alarühmal.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Mulpleoga läbi viidud uuringute tulemusi maksahaiguse suhtes sekundaarse trombotsütopeeniaga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lusutrombopaagi imendumisel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon 6 kuni 8 tundi pärast suukaudset manustamist. C_{max} -i ja AUC akumulatsiooni suhted on korduvate annuste manustamisel üks kord ööpäevas ligikaudu 2 ning lusutrombopaagi plasmakontsentratsioon stabiilses olekus saavutatakse pärast 5. päeva. Lusutrombopaagi farmakokineetika tervetel uuringus osalejatel ja kroonilise maksahaigusega populatsioonil oli sarnane. Farmakokineetilised parameetrid kroonilise maksahaigusega patsientidel on esitatud tabelis 6.

Tabel 6 Lusutrombopaagi farmakokineetilised parameetrid pärast 3 mg annuse võtmist üks kord ööpäevas kroonilise maksahaigusega trombotsütopeeniaga patsientidel (uuring M0634)

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

n = 9

Geomeetriline keskmine (variatsioonikordaja, %), välja arvatud T_{max} -i puhul, mis on mediaanne (vahemik).

Koostoime toiduga

Toit (sealhulgas suure rasvasisaldusega ja kõrge kalorsusega dieet) ega kaltsiumi samaaegne manustamine ei mõjuta lusutrombopaagi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Jaotumine

Seondumine inimese plasmavalkudega on $\geq 99,9\%$. Keskmine (variatsioonikordaja, %) näiv jaotusruumala lusutrombopaagi terminaalises faasis tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel (n = 16) oli 39,5 l (23,5%).

Rottidel näitasid tulemused lusutrombopaagi ja selle metaboliitide ülekandumist platsenta kaudu lootele.

Biotransformatsioon

Lusutrombopaag on P-gp ja BCRP substraat, kuid mitte OATP1B1, OATP1B3 või OCT1 substraat. Inimese massitasakaalu uuringus [¹⁴C]-lusutrombopaagi kasutamisel oli põhiline komponent vereringes lusutrombopaag muutumatul kujul (97% radioaktiivsusest plasmas) ning metaboliite, nagu desheksüül, beetaoksüdeeritud karboksüülhape, beetaoksüdeeritud karboksüülhappe ja tauriini konjugaat ning atsüülglükuronidid, avastati vähem kui 2,6% plasmas sisalduvast radioaktiivsusest. Väljaheites olid radioaktiivsuse komponentideks lusutrombopaag muutumatul kujul (16% manustatud radioaktiivsusest) ja beetaoksüdatsiooniga seotud metaboliidid (35% manustatud radioaktiivsusest), mis näitab, et lusutrombopaag metaboliseerub algul oomegaoksüdatsiooni teel ja seejärel O-heksüüli külghela beetaoksüdatsiooni teel. *In vitro* uuringute kohaselt osalesid oomegaoksüdatsioonis 6-hüdroksüülitud lusutrombopaagi moodustamiseks CYP4-ensüümid, sealhulgas CYP4A11 ja osaliselt CYP3A4-ensüüm. Ravimite koostoimeid CYP4A-ensüümide inhibeerimise ja indutseerimise kaudu ei ole kliiniliselt kasutamisel esinenud. Seetõttu CYP4A-ensüümide indutseerijad ja inhibiitorid, sealhulgas CYP4A11, lusutrombopaagi farmakokineetikat tõenäoliselt ei mõjuta.

Lusutrombopaagil on vähe potentsiaali CYP-ensüümide (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4/5) inhibeerimiseks ning CYP-ensüümide (CYP1A2, 2C9 ja 3A4) ja UGT-ensüümide (UGT1A2, 1A6 ja 2B7) indutseerimiseks. Lusutrombopaagil on vähe potentsiaali ka P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ja BSEP inhibeerimiseks. Lusutrombopaag eeldatavalt ei mõjuta samaaegselt manustatavate ravimite, mis on nende ensüümide või transporterite substraadid, farmakokineetikat.

Eritumine

Lusutrombopaag eritus inimesel põhiliselt väljaheitega (ligikaudu 83% väljaheitega ja 1% uriiniga).

$t_{1/2}$ geomeetiline keskmine (variatsioonikordaja, %) oli pärast 3 mg lusutrombopaagi mitme suukaudse annuse manustamist 38,3 tundi (18,7%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lusutrombopaagi C_{max} ja AUC suurenevad korduva suukaudse annuse manustamisel annusevahemikus 0,25 kuni 4 mg kroonilise maksahaigusega patsientidele üks kord ööpäevas annusega proportsionaalselt.

Farmakokineetika alarühmades

Vanus, sugu ja rass

Lusutrombopaagi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetika analüüsis vanuse, soo ega rassi kliiniliselt olulist mõju lusutrombopaagi farmakokineetikale ei täheldatud.

Lapsed

Laste kohta ei ole farmakokineetilisi andmeid saadud.

Neerukahjustus

Lusutrombopaa eritub harva uriiniga (ligikaudu 1%). Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, milles kasutati lusutrombopaagi kliinilistes uuringutes esinenud lusutrombopaagi plasmakontsentratsioone, ei tuvastatud neerufunktsiooni kliiniliselt olulist mõju lusutrombopaagi farmakokineetikale.

Maksakahjustus

Kerge ja mõõdukas maksakahjustus (kerge: Child-Pugh' klass A; mõõdukas: Child-Pugh' klass B) mõjutab lusutrombopaagi farmakokineetikat eeldatavalt vähe. Ühekordse 0,75 mg lusutrombopaagi annuse farmakokineetikas oli kerge või mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel suhteliselt vähe erinevusi võrreldes farmakokineetikaga samade omadustega tervel kontrollrühmal. AUC suhe võrreldes sarnaste omadustega terve kontrollrühmaga oli kerge maksakahjustusega uuringus osalejate puhul 1,05 ja mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejate puhul 1,20.

Täheldatud C_{max} -ide ja $AUC_{0-\tau}$ vahemikud olid Child-Pugh' klassi A, B, ja C puhul sarnased ning ühegi Child-Pugh' klassiga C patsiendi C_{max} ja $AUC_{0-\tau}$ ei ületanud Child-Pugh' klassiga A ja klassiga B patsientide maksimaalseid väärtusi. Kätesaadavate andmete piiratuse tõttu ei tohi lusutrombopaagi Child-Pugh' klassiga C patsientidel kasutada, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab eeldatavaid riske.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lusutrombopaa ei stimuleeri toksikoloogilistes katsetes kasutatud liikidel trombotsüütide produktsiooni inimese TPO retseptori ainulaadse spetsiifilisuse tõttu. Seega nende loomade toksikoloogia programmi andmed ei esinda potentsiaalseid kõrvaltoimeid, mis on seotud ülemäärase farmakoloogiaga inimestel.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Rottidel erituvad lusutrombopaa ja selle metaboliidid piima ja kontsentratsioonid piimas vähenesid sarnaselt kontsentratsioonidega plasmas.

Korduvtoksilisus

Põhilised lusutrombopaagi manustamisega seotud toksilisuse leiud olid PT ja APTT pikenemine (rottidel), ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse tõus plasmas (rottidel ja koertel), neerupealistel avalduv toksilisus (rottidel ja koertel), naha ja eesmao kahjustused (rottidel) ja neerudel avalduv toksilisus (rottidel).

Lusutrombopaagi kasutamise suures annuses (10 mg/kg ööpäevas) ja pikaajaliselt (8 nädalat) kaasneb potentsiaalne risk fibroosi tekkeks luuüdis, lähtudes inimese TPO retseptoril põhinevatest uurimistulemustest TPOR-Ki/Shi hiirtega, kellel hiirte TPO retseptorile lisati kimäärne inimese transmembraanse domeeniga TPO retseptor.

Kantserogenees

Lusutrombopaag ei olnud kantserogeenne hiirte isas- ja emasloomadel annustes kuni 20 mg/kg ööpäevas (mis ületavad inimestel AUC põhjal vähemalt 45 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone) ega rottide isasloomadel annustes kuni 20 mg/kg ööpäevas ja emasloomadel annustes 2 mg/kg ööpäevas (mis ületavad inimestel AUC põhjal vastavalt 49 ja 30 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone).

Mutogenees

Lusutrombopaag ei olnud genotoksiline bakterite pöördmutatsiooni testis, kromosoomide kõrvalekallete testis hiina hamstri kopsurakkude kultuuris või *in vivo* mikrotoomade testis hiire luuüdi rakkudes.

Fertiilsus

Lusutrombopaag ei mõjutanud rottidel isas- ja emasloomade fertiilsust ja varast embrüo arengut annustel kuni 100 mg/kg ööpäevas (mis ületavad inimestel AUC põhjal vastavalt 176 ja 252 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone).

Embrüo ja loote areng

Lusutrombopaag ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel annustes vastavalt kuni 80 mg/kg ööpäevas ja 1000 mg/kg ööpäevas. Küülikutel toimeid loote elujõulisusele ega embrüo-loote arengule annustel kuni 1000 mg/kg ööpäevas (mis ületavad inimestel AUC põhjal 161 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone) ei täheldatud. Rottidel avaldas lusutrombopaag järgmisi kõrvaltoimeid loote emakasisesele kasvule ja luustiku morfoloogiale: annuses 80 mg/kg ööpäevas loote emakasisese kasvu supressioon (loote kehakaalu ja luustunud rinnakulülide arvu vähenemine) ning annuse 40 mg/kg ööpäevas või suurema annuse kasutamisel suurenes lühikeste liigsete kaelalülide esinemissagedus ning annuse 4 mg/kg ööpäevas või suurema annuse kasutamisel suurenes lühikese torakolumbaalse liigse lüli esinemissagedus. Annuse 40 mg/kg ööpäevas või suurema annuse kasutamisel tekkisid lootel emakasisese kasvu supressioon ja kaelalülid, mis näitas emasloomal avalduvat toksilisust. Kuid lühikesi liigseid torakolumbaalseid lülisid täheldati ka annuste korral, mis emasloomal toksilisust ei põhjustanud. Pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati ka F1 järglastel annuse 12,5 mg ööpäevas või suurema annuse kasutamisel muutusi 4. postnataalsel päeval, kuid F1 küpsetel loomadel täielikke ja lühikesi torakolumbaalseid liigseid lülisid ei olnud. Nende tulemuste põhjal oli rottide embrüo-loote arengu uuringus hinnanguline täheldatud kõrvaltoimeteta tase ligikaudu 4 mg/kg ööpäevas (mis ületab inimestel AUC põhjal 23 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone).

Pre- ja postnataalne areng

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus annustega kuni 40 mg/kg ööpäevas avaldas lusutrombopaag annuses 40 mg/kg ööpäevas järgmisi kõrvaltoimeid postnataalsele arengule: emasloomadel tiinuse pikenemine, vähene elujõulisus enne võõrutamist, postnataalse kasvu hilinemine, näiteks negatiivse geotaksise hilinemine või silmalaugude avanemise hilinemine, järglaste väike kaal, emasloomade väike fertiilsuse indeks, kalduvus kollaskehade või implantatsioonide vähesusele ja kalduvus implantatsioonieelsete hukkude sagenemisele ning ebanormaalne kliiniline näht, nagu esiletungivad rõngad sabal pärast võõrutamist. Toimeid tiinusele, poegimisele, laktatsioonile F0 emasloomadel ja F1 järglaste postnataalsele arengule annustel kuni 12,5 mg/kg

ööpäevas (mis ületavad inimestel AUC põhjal 89 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone) ei täheldatud.

Fototoksilisus

Lusutrombopaag ei olnud potentsiaalselt fototoksiline naha fototoksilisuse uuringus karvadeta hiirtel annustel kuni 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (mis ületavad inimestel C_{max} -i [0,157 µg/ml] põhjal 613 korda täiskasvanutel esinevaid kliinilisi kontsentratsioone).

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et lusutrombopaag on potentsiaalselt väga püsiv, väga bioakumuleeruv ja mürgine keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mannitool
mikrokristalliline tselluloos
magneesiumoksiid
naatriumlaaurüülsulfaat
hüdrosüpropüültselluloos
kaltsiumkarmelloos
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos
titaandioksiid
trietüültsitraat
talk
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiiniumfoolium/PVC blister kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga, pakitud pappkarpi.
Karbis on 7 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat võib olla ohtlik keskkonnale (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1348

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

02/2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mupleo 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lusutrombopaag

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg lusutrombopaagi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1348

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Mupleo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mupleo 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lusutrombopaag

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shionogi

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mulpleo 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lusutrombopaag

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mulpleo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mulpleo võtmist
3. Kuidas Mulpleot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mulpleot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mulpleo ja milleks seda kasutatakse

Mulpleo sisaldab toimeainena *lusutrombopaagi*, mis kuulub *trombopoetiini retseptori agonistide* ravimirühma. See ravim aitab suurendada *trombotsüütide* arvu teie veres. Trombotsüüdid on vere komponendid, mis aitavad verel hüübida ja sellega verejookse ennetada.

Mulpleot kasutatakse **verejooksuriski vähendamiseks operatsiooni ja muude protseduuride ajal** (kaasa arvatud hammaste väljatõmbamine ja endoskoopia). Seda manustatakse täiskasvanutele, kellel on kroonilise maksahaiguse tõttu vähe trombotsüüte.

2. Mida on vaja teada enne Mulpleo võtmist

Ärge võtke Mulpleot:

- **kui olete** lusutrombopaagi või selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6 „Mida Mulpleo sisaldab“) suhtes **allergiline**.
- **Küsi oma arstilt** enne Mulpleo võtmist, kas see puudutab teid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil on** veenides või arterites **verehüüvete tekkimise risk** või kui teil on verehüübeid esinenud;
 - **kui teil on raske maksahaigus;**
 - **kui teil on põrn eemaldatud;**
 - **kui saate interferoonravi.**
- **Õelge oma arstile** enne Mulpleo võtmist, kui mõni neist kehtib.

Verehüübe nähud: jälgige end ükskõik millise alltoodud tunnuse suhtes:

- **jala turse, valu, kuumatunne, punetus** või valulikkus;
 - **äkki tekkiv õhupuudus**, eriti terava valuga rinnus või hingamise kiirenemisega;
 - **kõhuvalu**, kõhu turse, vere sisaldumine väljaheites;
- **Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate ükskõik millist neist nähtudest.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele ega noorukitele, sest selle ravimi kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Mulpleo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Mulpleot raseduse ajal, välja arvatud, kui arst on seda konkreetselt soovitanud. Mulpleo mõju raseduse ajal ei ole teada.

- **Öelge oma arstile**, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- Kasutage Mulpleo võtmise ajal **usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid**.
- **Kui rasestute** ravi ajal Mulpleoga, öelge seda **kohe** oma arstile.

Ärge imetage last ravi ajal Mulpleoga, sest ei ole teada, kas see ravim eritub piima.

→ **Kui te juba imetate last**, öelge seda kohe arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mulpleo teadaolevalt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Mulpleo sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Mulpleot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus: võtke üks tablett üks kord ööpäevas iga päev samal ajal, ainult seitsme päeva jooksul. Võtke tablett koos vedelikuga ja neelake see tervelt alla. Ärge tabletti näringe, osadeks jagage ega purustage. Seda võib võtta koos toiduga või söögikordade vahel.

Teie ravi algab vähemalt 8 päeva enne teie operatsiooni või protseduuri. Ärge muutke Mulpleo annust ega võtmise aegu, välja arvatud, kui teie arst või apteeker annab sellekohase juhise.

Kui teil on raske maksahaigus, öelge seda oma arstile enne Mulpleo võtmist.

Kui te võtate rohkem kui ette nähtud

Kui te võtsite Mulpleot rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse. Kui võimalik, näidake neile pakendit või seda infolehte. Teid võidakse jälgida trombotsüütide ülemäärase arvuga seotud kõrvaltoimete, näiteks verehüüvete suhtes (vt lõik 2 „*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*” ja lõik 4 „*Võimalikud kõrvaltoimed*”).

Kui te unustate tabletti võtta

Kui olete Mulpleo tableti vahele jätnud, võtke see samal päeval kohe, kui teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Mulpleo võtmise

Ärge lõpetage Mulpleo võtmist arstiga nõu pidamata ning ärge võtke seda kauem kui 7 päeva.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Suurenenud risk verehüüvete tekkeks

Mõnel inimesel võib olla verehüüvete tekkimise risk suurenenud, sealhulgas kroonilise maksahaigusega inimestel, ning ravimid nagu Mulpleo võivad seda probleemi süvendada.

Verehüübe nähud: jälgige end ükskõik millise alltoodud tunnuse suhtes:

- **jala turse, valu, kuumatunne, punetus** või valulikkus;
- **äkki tekkiv õhupuudus**, eriti terava valuga rinnus või hingamise kiirenemisega;
- **kõhuvalu**, kõhu turse, vere sisaldumine väljaheites.

► **Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate ükskõik millist neist nähtudest.

Sagedad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peavalu;
- iiveldus;
- verehüüve maksas (portaalveeni tromboos);
- nahalööve.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mulpleot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja blistritel pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, hoida niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mulpleo sisaldab

- Toimeaine on lusutrombopaag. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg lusutrombopaagi.
- Teised koostisosad on:
 - **Tableti tuum:** mannitool, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumoksiid, naatriumlaaurüülsulfaat, hüdroksüpropüültselluloos, kaltsiumkarmelloos ja magneesiumstearaat
 - **Õhuke polümeerikate:** hüpromelloos, titaandioksiid, trietüültsitraat, talk ja punane raudoksiid (E172)

Kuidas Mulpleo välja näeb ja pakendi sisu

Mulpleo 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased 7,0 mm ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud identifitseerimiskoodi „51“ kohale pimetrükina Shionogi kaubamärk ja teisele küljele tugevus „3“.

Mulpleot turustatakse karbis, mis sisaldab alumiiniumblistrites 7 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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./Тlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31 (0) 20 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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.