

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mulpleo 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg lusutrombopagia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunaiset, halkaisijaltaan 7,0 mm:n kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu Shionogi-logo ja sen alapuolelle tunnistekoodi ”551” ja toiselle puolelle tabletin vahvuus ”3”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mulpleo -valmiste on tarkoitettu vaikean trombosytopenian hoitoon kroonista maksasairautta sairastaville aikuisille potilaille, joille tehdään invasiivisia toimenpiteitä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun Mulpleo -annos on 3 mg lusutrombopagia kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Invasiivinen toimenpide tulee suorittaa aikaisintaan päivänä 9 lusutrombopagihoidon aloittamisesta laskien. Verihiutalemäärä on mitattava ennen toimenpidettä.

Annoksen unohtuminen

Unohtunut annos tulee ottaa mahdollisimman pian. Unohtunutta annosta ei pidä korvata kaksinkertaisella annoksella.

Hoidon kesto

Mulpleo -valmistetta ei pidä käyttää yli 7 päivän ajan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska saatavilla on niukasti tietoja, Mulpleo -valmisteen turvallisuutta ja tehoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Annoksen säätämisen ei odoteta olevan tarpeen näille potilaille.

Lusutrombopagihoidon saa aloittaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos odotettu hyöty on odotettuja riskejä suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Lusutrombopagin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Mulpleo otetaan suun kautta. Kalvopäällysteinen tabletti otetaan kerran vuorokaudessa nesteen kanssa. Tabletti tulee niellä kokonaisena, eikä sitä saa pureskella, halkaista tai murskata. Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboottiset ja tromboemboliset komplikaatiot

Potilaat, joilla on krooninen maksasairaus, ovat alttiita porttilaskimon ja suolilievaskimon trombooseille. Invasiivinen toimenpide saattaa suurentaa tätä riskiä. Tromboembolisia ja tromboottisia komplikaatioita tiedetään esiintyvän trombopoietinireseptorin agonistien käytön yhteydessä niiden verihiiutaleita lisäävän vaikutusmekanismin vuoksi. Varovaisuutta tulee noudattaa tromboembolisten tapahtumien varalta sekä invasiivisten toimenpiteiden että lääkehoidon jälkeen verihiiutalemäärästä riippumatta. Tromboosin tai tromboembolian riski saattaa suurentua potilailla, joilla on tai on aikaisemmin ollut tromboosi tai tromboembolia, joilla veri ei virtaa maksaa kohti porttilaskimon päärungossa tai joilla on synnynnäinen koagulopatia. Tällaisia potilaita on seurattava kliinisesti lusutrombopagihoidon aikana.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Lusutrombopagin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille on niukasti tietoa (ks. kohta 5.1). Lusutrombopagia saa käyttää tällaisille potilaille vain, jos odotettu hyöty on odotettuja riskejä suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Tällaisten potilaiden epävakaa tilan vuoksi potilaita tulee kliinisen käytännön mukaisesti seurata huolellisesti maksaenkefalopatian pahenemisen tai uuden maksaenkefalopatian kehittymisen varhaisten merkkien, askiteksen sekä tromboottisen taipumuksen tai verenvuototaipumuksen varalta käyttämällä maksan toimintakokeita, veren hyytymistä mittaavia kokeita ja tarvittaessa portaalisen verisuoniston kuvausta. Lisäksi, vaikka annoksen säätäminen ei ole tarpeen näille potilaille, potilaiden verihiiutalemäärä tulee mitata vähintään kerran noin 5 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen ja sen jälkeen tarvittaessa. Jos verihiiutalemäärä saavuttaa tason $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\,000/\mu l$) noustuaan $20 \times 10^9/l$ ($20\,000/\mu l$) lähtötilanteesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, kuten lusutrombopagihoidon lopettaminen.

Käyttö kroonista maksasairautta sairastaville potilaille, joille tehdään invasiivisia toimenpiteitä

Lusutrombopagia tulee käyttää silloin, kun verenvuotoriskiä pidetään suurena kliinisten laboratorioarvojen (kuten verihiiutalemäärän ja hyytymis- ja fibrinolyysijärjestelmään liittyvien arvojen), kliinisten oireiden ja invasiivisen toimenpiteen tyypin perusteella. Lusutrombopagin tehoa ja

turvallisuutta laparotomiaa, torakotomiaa, avosydänkirurgiaa, kraniotomiaa tai elinten poistoleikkauksia ennen annettuna ei ole varmistettu.

Uusintahoito

Lusutrombopagin käytöstä potilaille, jotka ovat aiemmin altistuneet lusutrombopagille, on niukasti tietoa.

Käyttö potilaille, joille on tehty pernan poisto

Lusutrombopagin tehoa ja turvallisuutta potilaille, joiden perna on poistettu, ei ole varmistettu. Tällaisten potilaiden verihiutalemäärää tulee seurata huolellisesti lusutrombopagihoidon aikana.

Samanaikainen anto interferonivalmisteiden kanssa

Interferonivalmisteiden tiedetään pienentävän verihiutalemäärää. Tämä tulee huomioida, kun lusutrombopagin annetaan samanaikaisesti interferonivalmisteiden kanssa.

Alle 45 kg painavat potilaat

Lusutrombopagin käytöstä alle 45 kg painaville potilaille on niukasti tietoa. Alle 45 kg painavien potilaiden verihiutalemäärä tulee mitata vähintään kerran noin 5 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen ja sen jälkeen tarvittaessa. Jos verihiutalemäärä saavuttaa tason $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\,000/\mu l$) noustuaan $20 \times 10^9/l$ ($20\,000/\mu l$) lähtötilanteesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, kuten lusutrombopagihoidon lopettaminen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Lusutrombopagi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti, mutta ei OATP1B1:n, OATP1B3:n eikä OCT1:n substraatti. Kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa samanaikainen anto siklosporiinin kanssa, joka on sekä P-gp:n että BCRP:n estäjä, suurensi lusutrombopagin C_{max} - ja AUC_{inf} -arvoja noin 20 % verrattuna lusutrombopagin antoon yksinään. Näin ollen mahdollista yhteisvaikutusta P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa ei voida poissulkea. Annoksen säätäminen ei kuitenkaan ole tarpeen aikuisten suositellulla 3 mg:n kliinisellä annoksella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Mulpleo -hoidon aikana on käytettävä ehkäisyä (ks. alla oleva kohta ”Raskaus” sekä kohta 5.3).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja lusutrombopagin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Lusutrombopagin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lusutrombopagi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa lusutrombopagin on havaittu erittyvän imettävien rottien rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Siksi rintaruokittavaan lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Mulpleo -valmistetta ei pidä antaa imettäville naisille, sillä se erittyi koe-eläinten rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Lusutrombopagi ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen annoksilla, jotka vastasivat 176- ja 252-kertaista ihmisen kliinistä altistusta aikuisilla AUC-arvon perusteella (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lusutrombopagin ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (4,7 %, 8/171 lusutrombopagiryhmän potilaista; 3,5 %, 6/170 lumelääkeryhmän potilaista), pahoinvointi (2,3 %, 4/171 lusutrombopagiryhmän potilaista; 4,1 %, 7/170 lumelääkeryhmän potilaista), porttilaskimon tromboosi (1,2 %, 2/171 lusutrombopagiryhmän potilaista; 1,2 %, 2/170 lumelääkeryhmän potilaista) ja ihottuma (1,2 %, 2/171 lusutrombopagiryhmän potilaista; 0 %, 0/170 lumelääkeryhmän potilaista).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutukset enintään 7 päivän pituisessa lusutrombopagihoidossa 3 mg:n kerran päivässä annettavalla annoksella satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (M0626, M0631 ja M0634) kroonista maksasairautta sairastavilla trombosytopeenisisilla potilailla (n = 171), joille tehtiin invasiivinen toimenpide, on lueteltu taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan.

Taulukko 1 Haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus - Yleinen |
|--------------------------|--------------------------|
| Hermosto | Päänsärky |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi |
| Maksa ja sappi | Porttilaskimon tromboosi |
| Iho ja ihonalainen kudος | Ihottuma |

a Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboottiset ja tromboemboliset komplikaatiot

Porttilaskimon trombooseja on raportoitu faasin 3 satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lusutrombopagia annettiin 3 mg kerran vuorokaudessa enintään 7 päivän ajan. Niiden ilmaantuvuus lusutrombopagiryhmässä (1,2 %, 2/171) vastasi ilmaantuvuutta lumelääkeryhmässä (1,2 %, 2/170). Sydänkammion tromboosi raportoitiin yhdellä lusutrombopagiryhmän potilaalla (0,6 %, 1/171). Faasin 2b tutkimuksessa porttilaskimon tromboosi raportoitiin hoidon aikana ilmaantuneena haittavaikutuksena yhdellä lusutrombopagi 2 mg -ryhmän potilaalla ja yhdellä lusutrombopagi 4 mg -ryhmän potilaalla. Suolilievaskimon tromboosi raportoitiin hoidon aikana ilmaantuneena haittavaikutuksena yhdellä lusutrombopagi 4 mg -ryhmän potilaalla ja kahdella lumelääkeryhmän potilaalla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus saattaa johtaa liialliseen verihitulemäärän nousuun, mikä voi altistaa potilaan tromboosille ja tromboembolialle. Lusutrombopagin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Potilaan verihitulemäärää on seurattava tiheästi ja potilaan tilaa tarkkailtava huolellisesti. Koska lusutrombopagi sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin, hemodialyysia ei pidetä tehokkaana hoitokeinona.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX07

Vaikutusmekanismi

Lusutrombopagi on suun kautta vaikuttava trombopoietiniinireseptorin agonisti. Lusutrombopagi vaikuttaa hematopoieettiin kantasoluihin ja megakaryosyyteissä ilmentyvään ihmisen trombopoietiniinireseptorin transmembraaniseen domeeniin. Lusutrombopagi stimuloi megakaryosyyttien proliferoitumista ja erilaistumista samankaltaisen tuotantoa voimistussäätelyä signaalitransduktioreitin kautta kuin endogeeninen trombopoietini, mikä johtaa trombosytopeniaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lusutrombopagia lumelääkkeeseen verrattuna arvioitiin kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui kroonista maksasairautta sairastavia (Child-Pugh-luokka A ja B) trombosytopenisia (verihitulemäärä $< 50 \times 10^9/l$ [$50\,000/\mu l$]) potilaita, joille tehtiin elektiivinen invasiivinen toimenpide (pois lukien laparotomia, torakotomia, kraniotomia, avosydänleikkaus ja elimen poisto tai osapoisto). Toinen tutkimuksista toteutettiin Japanissa (M0631 (L-PLUS 1)) ja toinen useassa maassa (M0634 (L-PLUS 2)). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 3 mg lusutrombopagia tai lumelääkettä. Satunnaistaminen ositettiin seulontavaiheessa/lähtötilanteessa mitatun verihitulemäärän ja ensisijaisen invasiivisen toimenpiteen mukaan. Tutkimuslääkettä annettiin suun kautta enintään 7 päivän ajan. Päivinä 5–7 potilaiden verihitulemäärät mitattiin ennen tutkimuslääkkeen antoa. Tutkimuslääkkeen anto lopetettiin, jos verihitulemäärä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\,000/\mu l$) ja se oli noussut $\geq 20 \times 10^9/l$ ($20\,000/\mu l$) lähtötilanteesta.

Invasiivinen toimenpide suoritettiin päivien 9 ja 14 välillä.

Tutkimuksessa M0631 lusutrombopagia tai lumelääkettä annettiin kerran päivässä 96 potilaalle: 48 potilaalle lusutrombopagiryhmässä ja 48 potilaalle lumelääkeryhmässä. Lusutrombopagiryhmän potilaista 8 ja lumelääkeryhmän potilaista 2 sai hoitoa alle 7 päivän ajan, sillä nämä potilaat saavuttivat vastekriteerit ennen päivää 7. Lusutrombopagiryhmän 48 potilaasta 40 potilasta sai lusutrombopagia 7 päivän ajan, 4 potilasta 6 päivän ajan, 1 potilas 5 päivän ajan ja 3 potilasta 4 päivän ajan. Lumelääkeryhmän 48 potilaasta 46 potilasta sai lusutrombopagia 7 päivän ajan ja 2 potilasta 4 päivän ajan.

Tutkimuksessa M0634 satunnaistettiin 215 potilasta: 108 potilasta lusutrombopagi 3 mg -ryhmään ja 107 potilasta lumelääkeryhmään. Yksi lusutrombopagiryhmän potilaista lopetti tutkimukseen osallistumisen ennen kuin tutkimuslääkehoito aloitettiin. Lusutrombopagiryhmän potilaista 73/107 (68,2 %) sai tutkimuslääkettä 7 päivän ajan. Lusutrombopagiryhmän jäljellä olevista potilaista 15 potilasta sai tutkimuslääkettä 4 päivän ajan, 8 potilasta 5 päivän ajan ja 11 potilasta 6 päivän ajan. Lumelääkeryhmän potilaista 94/107 (87,9 %) sai tutkimuslääkettä 7 päivän ajan. Lumelääkeryhmän

jäljellä olevista potilaista 5 potilasta sai tutkimuslääkettä 4 päivän ajan, 4 potilasta 5 päivän ajan ja 4 potilasta 6 päivän ajan.

Tutkimuksen M0631 ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa (ts. saavuttivat verihütalemäärän $> 50 \times 10^9/l$ [$50\,000/\mu l$]) ennen ensisijaista invasiivista toimenpidettä. Tutkimuksen M0634 ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa (ts. saavuttivat verihütalemäärän $> 50 \times 10^9/l$ [$50\,000/\mu l$]) ennen ensisijaista invasiivista toimenpidettä eivätkä tarvinneet apulääkitystä verenvuotoon ajanjaksona, joka alkoi satunnaistamisesta ja päättyi 7 vuorokautta invasiivisen toimenpiteen jälkeen.

Tutkimusten M0631 ja M0634 tulosten yhteisvertailun mahdollistamiseksi tutkimuksen M0631 tulokset analysoitiin uudelleen tutkimuksen M0634 ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti. Yhteisvertailun tulokset on esitetty taulukoissa 2–5. Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa ennen ensisijaista invasiivista toimenpidettä eivätkä apulääkitystä verenvuotoon ajanjaksona, joka alkoi satunnaistamisesta ja päättyi 7 vuorokautta invasiivisen toimenpiteen jälkeen, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi lusutrombopagiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään sekä tutkimusten erillisissä analyysissä että yhteisanalyysissä (Taulukko 2).

Taulukko 2 Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa eivätkä apulääkitystä

| | Tutkimus M0631 | | Tutkimus M0634 | | Yhteisanalyysi | |
|---|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | LUSU 3 mg n = 49 | Lumelääke n = 48 | LUSU 3 mg n = 108 | Lumelääke n = 107 | LUSU 3 mg n = 157 | Lumelääke n = 155 |
| Potilaiden osuus [a] (potilaiden lukumäärä) | 75,5 % (37) | 12,5 % (6) | 64,8 % (70) | 29,0 % (31) | 68,2 % (107) | 23,9 % (37) |
| Vertailu lumelääkkeen kanssa [b]: osuuksien välinen ero (95 %:n luottamusväli) | 61,8 (46,4, 77,2) | | 36,6 (24,6, 48,5) | | 44,4 (34,9, 54,0) | |
| P-arvo | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

LUSU = lusutrombopagi

[a] Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa ennen ensisijaista invasiivista toimenpidettä eivätkä apulääkitystä (mukaan lukien verihütalesiirtoa) verenvuotoon ajanjaksona, joka alkoi satunnaistamisesta ja päättyi 7 vuorokautta invasiivisen toimenpiteen jälkeen. Verihütalesiirron saaneiden potilaiden lisäksi myös niiden potilaiden, joille ei jostakin syystä tehty invasiivista toimenpidettä, katsottiin saaneen verihütalesiirron.

[b] Cochran-Mantel-Haenszelin testi, jossa ositteena käytettiin lähtötilanteen verihütalemäärää. Yhdistettyjen tulosten analyysissä ositteena käytettiin myös tutkimusta. P-arvo ja luottamusväli laskettiin Waldin menetelmällä.

Tutkimusten M0631 ja M0634 tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat

Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa tutkimuksen aikana (päivinä 1–35)
Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet verihütalesiirtoa tutkimuksen aikana, oli merkitsevästi suurempi lumelääkkeeseen verrattuna sekä yksittäisten tutkimusten (M0631 ja M0634) lusutrombopagiryhmissä että tutkimusten yhdistetyssä lusutrombopagiryhmässä (taulukko 3).

Taulukko 3 Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvitseet verihiiutalesiirtoa tutkimuksen aikana (päivinä 1–35)

| | Tutkimus M0631 | | Tutkimus M0634 | | Yhteisanalyysi | |
|---|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | LUSU 3 mg n = 49 | Lumelääke n = 48 | LUSU 3 mg n = 108 | Lumelääke n = 107 | LUSU 3 mg n = 157 | Lumelääke n = 155 |
| Potilaiden osuus [a] (potilaiden lukumäärä) | 77,6 % (38) | 12,5 % (6) | 63,0 % (68) | 29,0 % (31) | 67,5 % (106) | 23,9 % (37) |
| Vertailu lumelääkkeen kanssa [b]: osuuksien välinen ero (95 %:n luottamusväli) | 63,8 (48,7, 78,9) | | 34,7 (22,6, 46,8) | | 43,8 (34,2, 53,4) | |
| P-arvo | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

[a] Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvitseet verihiiutalesiirtoa tutkimuksen aikana (päivinä 1–35).

Verihiiutalesiirron saaneiden potilaiden lisäksi myös niiden potilaiden, joille ei jostakin syystä tehty invasiivista toimenpidettä, katsottiin saaneen verihiiutalesiirron.

[b] Cochran-Mantel-Haenszelin testi, jossa ositteena käytettiin lähtötilanteen verihiiutalemäärää. Yhdistettyjen tulosten analyysissä ositteena käytettiin myös tutkimusta. P-arvo ja luottamusväli laskettiin Waldin menetelmällä.

Vasteen saavuttajien osuus

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat vastekriteerit tutkimuksen aikana (vasteen määritelmä oli verihiiutalemäärän nousu $\geq 50 \times 10^9/l$:aan [$50\ 000/\mu l$:aan] ja $\geq 20 \times 10^9/l$:n [$20\ 000/\mu l$:n] nousu lähtötilanteesta), oli merkitsevästi suurempi lumelääkkeeseen verrattuna sekä yksittäisten tutkimusten (M0631 ja M0634) lusutrombopagiryhmissä että tutkimusten yhdistetyssä lusutrombopagiryhmässä (taulukko 4).

Taulukko 4 Vasteen saavuttajien osuus

| | Tutkimus M0631 | | Tutkimus M0634 | | Yhteisanalyysi | |
|---|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | LUSU 3 mg n = 49 | Lumelääke n = 48 | LUSU 3 mg n = 108 | Lumelääke n = 107 | LUSU 3 mg n = 157 | Lumelääke n = 155 |
| Potilaiden osuus [a] (potilaiden lukumäärä) | 75,5 % (37) | 6,3 % (3) | 64,8 % (70) | 13,1 % (14) | 68,2 % (107) | 11,0 % (17) |
| Vertailu lumelääkkeen kanssa [b]: osuuksien välinen ero (95 %:n luottamusväli) | 68,4 (54,4, 82,3) | | 51,7 (41,1, 62,4) | | 56,9 (48,4, 65,4) | |
| P-arvo | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

[a] Vasteen saavuttaja määriteltiin potilaaksi, jonka verihiiutalemäärä nousi $\geq 50 \times 10^9/l$:aan ($50\ 000/\mu l$:aan) ja vähintään $\geq 20 \times 10^9/l$ ($20\ 000/\mu l$) lähtötilanteesta. Potilaan ei katsottu saavuttaneen vastetta, mikäli hän saavutti vastekriteerit vasta verihiiutalesiirron jälkeen.

[b] Cochran-Mantel-Haenszelin testi, jossa ositteena käytettiin lähtötilanteen verihiiutalemäärää.

Yhdistettyjen tulosten analyysissä ositteena käytettiin myös tutkimusta. P-arvo ja luottamusväli laskettiin Waldin menetelmällä.

Verihiiutalemäärän pysyminen $\geq 50 \times 10^9/l$:ssa ($50\ 000/\mu l$:ssa)

Aika, jonka $\geq 50 \times 10^9/l$:aan ($50\ 000/\mu l$:aan) noussut verihiiutalemäärä pysyi $\geq 50 \times 10^9/l$:ssa ($50\ 000/\mu l$:ssa), oli merkitsevästi pidempi lumelääkkeeseen verrattuna sekä yksittäisten tutkimusten (M0631 ja M0634) lusutrombopagiryhmissä että tutkimusten yhdistetyssä lusutrombopagiryhmässä (taulukko 5).

Taulukko 5 Verihiutalemäärän pysyminen $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$:ssa

| | Tutkimus M0631 | | Tutkimus M0634 | | Yhteisanalyysi | |
|------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | LUSU 3 mg n = 49 | Lumelääke n = 48 | LUSU 3 mg n = 108 | Lumelääke n = 107 | LUSU 3 mg n = 157 | Lumelääke n = 155 |
| Yhteensä | | | | | | |
| - n | 48 | 48 | 107 | 107 | 155 | 155 |
| - Mediaani (vrk) | 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-arvo [a] | 0,0197 | | 0,0002 | | < 0,0001 | |

LUSU = lusutrombopagi; Q1 = 25. persentiili; Q3 = 75. persentiili

[a] P-arvo laskettiin van Elterenin testillä, jossa ositteena käytettiin verihiiutalesiirron statusta. Yhdistettyjen tulosten analyysissä ositteena käytettiin myös tutkimusta.

Verihiutalemäärän aikajana

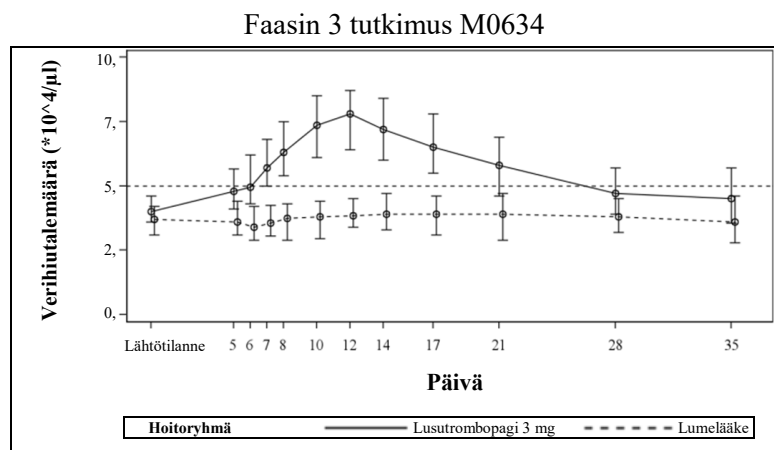
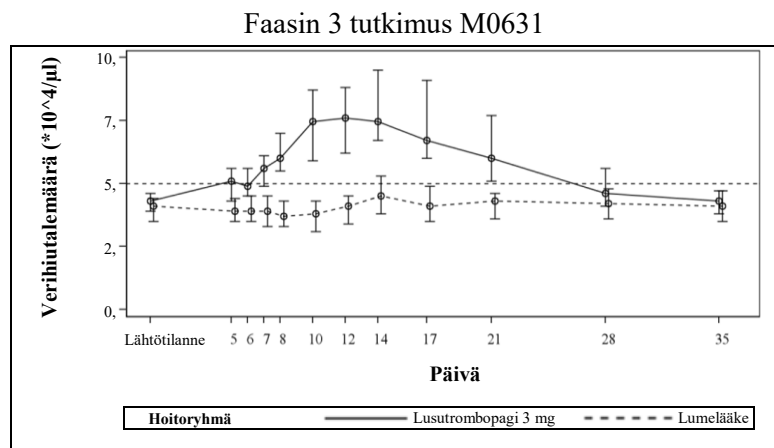
Keskimääräinen verihiiutalemäärän huippuarvo (vaihteluväli) niillä potilailla, joille ei tehty verihiiutalesiirtoa, oli $90,2 \times 10^9/\text{l}$ ($90\ 200/\mu\text{l}$) ($59\text{--}145 \times 10^9/\text{l}$ [$59\ 000\text{--}145\ 000/\mu\text{l}$]) tutkimuksessa M0631 ja $86,9 \times 10^9/\text{l}$ ($86\ 900/\mu\text{l}$) ($25\text{--}219 \times 10^9/\text{l}$ [$25\ 000\text{--}219\ 000/\mu\text{l}$]) tutkimuksessa M0634.

Mediaaniaika verihiiutalemäärän huippuarvon saavuttamiseen (vaihteluväli) oli 14,0 (6–28) vuorokautta tutkimuksessa M0631 ja 12,0 (5–35) vuorokautta tutkimuksessa M0634.

Verihiiutalemäärän odotetaan laskevan huippuarvon saavuttamisen jälkeen.

Verihiiutalemäärien aikajanat tutkimuksissa M0631 ja M0634 lusutrombopagihoidon saaneilla potilailla, joille ei tehty verihiiutalesiirtoa, ja lumelääkettä saaneilla potilailla, joille tehtiin verihiiutalesiirto, on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1 Verihiiutalemäärien aikajanat faasin 3 tutkimuksissa kroonista maksasairautta sairastavilla trombosytopenisilla potilailla (lusutrombopagiryhmän potilaat, joille ei tehty verihiiutalesiirtoa, ja lumelääkeryhmän potilaat, joille tehtiin verihiiutalesiirto)



Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimukseen M0634 otettiin vahingossa mukaan kolme potilasta, joilla oli Child-Pugh-luokan C maksasairaus (kaikki lusutrombopagiryhmään). Kaikki kolme potilasta saivat lusutrombopagihoidon 7 päivän ajan. Nämä niukat tiedot eivät viittaa poikkeavuuksiin tämän alaryhmän verihäviöalustamäärän suurenemisessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Mulpleo -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa maksasairauteen liittyvässä trombosytopeniassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lusutrombopagin huippupitoisuus saavutetaan noin 6–8 tuntia suun kautta annosta. C_{max} - ja AUC-arvojen kumulaatiokerroin on noin 2 useiden kerran päivässä annettujen annosten jälkeen. Lusutrombopagin vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan ilmeisesti 5. antopäivän jälkeen. Lusutrombopagin farmakokinetiikka oli samankaltainen terveillä tutkittavilla ja kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla. Farmakokineettiset parametrit kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6 Lusutrombopagin farmakokineettiset parametrit kroonista maksasairautta sairastavilla trombosytopenisilla potilailla kerran päivässä annettujen 3 mg:n annosten jälkeen (tutkimus M0634)

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

n = 9.

Geometrisen keskiarvo (variaatiokerroin, %) lukuun ottamatta T_{max} -arvoa, joka on mediaani (vaihteluväli).

Ruoan vaikutus

Ruoalla (mukaan lukien runsasrasvainen ja runsaskalorisella ruokavaliolla) tai samanaikaisesti annetulla kalsiumilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lusutrombopagin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on $\geq 99,9$ -prosenttista. Lusutrombopagin eliminaatiovaiheen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (variaatiokerroin, %) terveillä aikuisilla tutkittavilla (n = 16) oli 39,5 l (23,5 %).

Rotilla tehdyt eläinkokeet viittasivat siihen, että lusutrombopagi ja sen metaboliitit siirtyvän istukan kautta sikiöön.

Biotransformaatio

Lusutrombopagi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti, mutta ei OATP1B1:n, OATP1B3:n eikä OCT1:n substraatti. Ihmisellä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa, jossa käytettiin [¹⁴C]-lusutrombopagia, muuttumaton lusutrombopagi oli suurin kiertävä komponentti (97 % plasman radioaktiivisuudesta). Metaboliitit, kuten desheksyyli, β -oksidoinut karboksyylihappo, β -oksidoinut karboksyylihapon tauriinikonjugaatti ja asyyli-glukuronidi, muodostivat alle 2,6 % plasman radioaktiivisuudesta. Ulosteeassa radioaktiiviset komponentit olivat muuttumaton lusutrombopagi (16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta) ja β -oksidointiin liittyvät metaboliitit (35 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta), mikä viittaa siihen, että lusutrombopagi metaboloituu ensin ω -oksidointia ja sen jälkeen O-heksyyli-sivuketjun β -oksidointia välityksellä. *In vitro* -tutkimuksissa havaittiin, että CYP4-entsyymit, kuten CYP4A11, sekä osittain CYP3A4-entsyymi osallistuivat 6-hydroksyloidun lusutrombopagin muodostumiseen ω -oksidointia kautta. CYP4A-entsyymien estosta tai induktiosta

johtuvia lääkeyhteisvaikutuksia ei ole raportoitu kliinisessä käytössä. Näin ollen CYP4A-entsyymien indusoijat ja estäjät, kuten CYP4A11, eivät todennäköisesti vaikuta lusutrombopagin farmakokinetiikkaan.

Lusutrombopagi ei merkittävästi estä CYP-entsyymejä 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4/5 eikä merkittävästi indusoi CYP-entsyymejä 1A2, 2C9 ja 3A4 ja UGT-entsyymejä 1A2, 1A6 ja 2B7. Lusutrombopagi ei myöskään merkittävästi estä seuraavia kuljettajaproteiineja: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ja BSEP. Lusutrombopagin ei katsota vaikuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat näiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien substraatteja.

Eliminaatio

Lusutrombopagi poistui ihmisen elimistöstä pääasiassa ulosteen kautta (83 % erittyi ulosteeseen ja 1 % virtsaan).

Puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) useiden suun kautta annettujen 3 mg:n lusutrombopagianosten jälkeen oli 38,3 tuntia (18,7 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lusutrombopagin C_{\max} - ja AUC-arvot kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla suurenevät kumpikin suhteessa annokseen useiden suun kautta kerran päivässä annettujen annosten jälkeen annosalueella 0,25–4 mg.

Farmakokinetiikka alaryhmissä

Ikä, sukupuoli ja rotu

Lusutrombopagin kliinisissä tutkimuksissa mitattujen plasman lusutrombopagipitoisuuksien populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iällä, sukupuolella tai rodulla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta lusutrombopagin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Lusutrombopagin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lusutrombopagin erittyminen virtsaan on vähäistä (noin 1 %). Lusutrombopagin kliinisissä tutkimuksissa mitattujen plasman lusutrombopagipitoisuuksien populaatiofarmakokineettisessä analyysissä munuaisten toiminnalla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta lusutrombopagin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Lievän (Child-Pugh-luokka A) ja keskivaikean (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan merkittävästi lusutrombopagin farmakokinetiikkaan. Erot 0,75 mg:n lusutrombopagikerta-annoksen farmakokinetiikassa olivat melko pieniä lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden kaltaistettujen verrokkien välillä. AUC-arvojen suhde terveisiin kaltaistettuihin verrokkeihin verrattaessa oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,05 ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,20.

C_{\max} - ja $AUC_{0-\tau}$ -arvojen havaitut vaihteluvälit limittyivät Child-Pugh-luokkien A, B ja C potilailla. Child-Pugh-luokan C potilaiden C_{\max} - ja $AUC_{0-\tau}$ -arvoista yksikään ei ylittänyt Child-Pugh-luokkien A ja B potilaiden maksimi-arvoja. Koska saatavissa on niukasti tietoja, lusutrombopagia ei pidä käyttää Child-Pugh-luokan C potilaille, ellei odotettu hyöty ole odotettuja riskejä suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lusutrombopagi ei stimuloinut verihiutaleiden tuotantoa toksikologiseen testaukseen käytetyillä eläinlajeilla ihmisen trombopoietinireseptorin ainutlaatuisen spesifisyyden vuoksi. Näin ollen

toksikologisen ohjelman tulokset näiltä eläinlajeilta eivät kerro mahdollisista haittavaikutuksista, jotka liittyvät korostuneeseen farmakologiaan ihmisillä.

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Lusutrombopagi ja sen metaboliitit erittyivät rottien maitoon, ja pitoisuus maidossa pieneni suhteessa pitoisuuteen plasmassa.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Pääasialliset lusutrombopagin antoon liittyvät toksisuuslöydökset olivat PT:n ja APTT:n pidentyminen (rotilla), plasman ALAT- ja ASAT-arvojen suureneminen (rotilla ja koirilla), lisämunuaistoksisuus (rotilla ja koirilla), ihon ja mahalaukun etuosan leesiot (rotilla) ja munuaistoksisuus (rotilla).

Suuriannoksiseen (10 mg/kg/vrk) ja pitkäaikaiseen (8 viikkoa) lusutrombopagihoidon liittyy mahdollinen ihmisen trombopoietiniinireseptorin kautta syntyvän luuytimen fibroosin riski TPOR-Ki/Shi-hiirillä tehdyn tutkimuksen perusteella, jossa hiiren trombopoietiniinireseptori korvattiin kimeerisellä ihmisen trombopoietiniinireseptorin transmembraanisella domeenilla.

Karsinogeenisuus

Lusutrombopagi ei ollut karsinogeeninen uros- ja naarashiirillä enintään 20 mg/kg/vrk:n annoksilla (vähintään 45-kertainen ihmisen kliininen altistus aikuisilla AUC-arvon perusteella) eikä urosrotilla enintään 20 mg/kg/vrk:n annoksilla ja naarasrotilla enintään 2 mg/kg/vrk:n annoksilla (49- ja 30-kertainen ihmisen kliininen altistus aikuisilla AUC-arvon perusteella).

Mutageenisuus

Lusutrombopagi ei ollut geenitoksinen bakteereilla tehdyssä takaisinmutaatiotestissä, viljellyillä kiinanhamsterin keuhkosoluilla tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä eikä hiiren luuydinsoluilla tehdyssä mikrotumatestissä *in vivo*.

Hedelmällisyys

Lusutrombopagi ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen eikä rottasikiöiden varhaiseen kehitykseen enintään 100 mg/kg/vrk:n annoksilla (176- ja 252-kertainen ihmisen kliininen altistus aikuisilla AUC-arvon perusteella).

Alkion ja sikiön kehitys

Lusutrombopagi ei ollut teratogeeninen rotilla enintään 80 mg/kg/vrk:n annoksilla ja kaniineilla enintään 1 000 mg/kg/vrk:n annoksilla. Kaniineilla ei havaittu vaikutuksia sikiöiden elinkelpoisuuteen eikä alkioiden ja sikiöiden kehitykseen enintään 1 000 mg/kg/vrk:n annoksilla (161-kertainen ihmisen kliininen altistus aikuisilla AUC-arvon perusteella). Rotilla lusutrombopagin havaittiin aiheuttavan seuraavia sikiön kasvuun ja luuston morfologiaan kohdistuvia haittavaikutuksia: sikiön kasvun estyminen (pieni sikiön paino ja luutuneiden rintalastan luiden määrän väheneminen) 80 mg/kg/vrk:n annoksella, ylimääräisten lyhyiden kaulakylkiluiden suuri ilmaantuvuus 40 mg/kg/vrk:n annoksella ja ylimääräisten rinta- ja lannerangan kylkiluiden suuri ilmaantuvuus 4 mg/kg/vrk:n annoksella. Sikiön kasvun estymistä ja kaulakylkiluita esiintyi emolle myrkyllisillä annoksilla (vähintään 40 mg/kg/vrk). Ylimääräisiä rinta- ja lannerangan kylkiluita sen sijaan havaittiin annoksilla, jotka eivät olleet myrkyllisiä emolle. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa näitä muutoksia havaittiin myös F1-poikasilla 4. syntymänjälkeisenä päivänä vähintään 12,5 mg/kg/vrk:n annoksilla. Täysikasvuissa F1-eläimillä ylimääräisiä normaalipituisia tai lyhyitä rinta- ja lannerangan kylkiluita ei havaittu. Rotilla tehdyn alkion ja sikiön kehitystä koskevan tutkimuksen tulosten perusteella

suurimman annoksen, joka ei aiheuta haittavaikutuksia (NOAEL), arvioidaan olevan lähellä 4 mg/kg/vrk:n annosta (23 kertaa ihmisen kliininen altistus aikuisilla AUC-arvon perusteella).

Pre- ja postnataalin kehitys

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa rotille annettiin enintään 40 mg/kg/vrk:n annoksia, lusutrombopagi aiheutti seuraavia postnataalisia kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia 40 mg/kg/vrk:n annoksella: emojen tiineysajan piteneminen, heikko elinkelpoisuus ennen vieroitusta, postnataalisia kasvun viivästyminen, kuten negatiivisen geotaksian tai silmäluomien avautumisen viivästyminen, pieni poikasten kehonpaino, naaraiden alhainen hedelmällisyysindeksi, taipumus keltarauhasten tai implantaatioiden pieneen määrään ja suurentuneeseen preimplantaatiohävikkiin sekä vieroituksen jälkeiset poikkeavat kliiniset merkit, kuten hännän rengasmaiset kohoumat. Vaikutuksia tiineyteen, synnytykseen ja imetykseen F0-emoilla ja postnataalisia kehitykseen F1-poikasilla ei havaittu enintään 12,5 mg/kg/vrk:n annoksilla (89-kertainen ihmisen kliininen altistus aikuisilla AUC-arvon perusteella).

Fototoksisuus

Lusutrombopagi ei aiheuttanut fototoksisuutta ihon fototoksisuutta arvioivassa tutkimuksessa karvattomilla hiirillä enintään 500 mg/kg:n (96,3 µg/ml) annoksilla (613-kertainen ihmisen kliininen altistus aikuisilla C_{max} -arvon perusteella [0,157 µg/ml]).

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet lusutrombopagin voivan olla erittäin hitaasti hajoava, erittäin biokertyvä ja ympäristölle myrkyllinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumoksidi
Natriumlauryylisulfaatti
Hydroksipropyyliselluloosa
Karmelloosikalsium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Trietyylisitraatti
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikoteloon pakattu OPA-/alumiini-/PVC-läpipainopakkaus, jossa on alumiininen läpipainofolio. Yksi pahvikotelo sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa olla haitallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1348

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02/2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mupleo 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lusutrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg lusutrombopagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1348

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Mupleo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mupleo 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lusutrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Shionogi

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Mulpleo 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen lusutrombopagi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mulpleo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mulpleoa
3. Miten Mulpleoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mulpleon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mulpleo on ja mihin sitä käytetään

Mulpleon sisältämä vaikuttava aine on *lusutrombopagi*, joka kuuluu *trombopoietiinireseptorin agonistien* lääkeyhmään. Lääke auttaa lisäämään *verihiutaleiden* määrää veressäsi. Verihiutaleet ovat veren ainesosia, jotka auttavat verta hyytymään ja siten ehkäisemään verenvuotoa.

Mulpleoa käytetään **pienentämään verenvuotoriskiä leikkausten ja muiden toimenpiteiden** (kuten hampaanpoistojen ja täyhystystutkimusten) **aikana**. Sitä annetaan aikuisille, joiden verihiutalemäärä on pieni kroonisen maksasairauden takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mulpleoa

Älä ota Mulpleoa

- **jos olet allerginen** lusutrombopagille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6, otsikon *Mitä Mulpleo sisältää* alla).
- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Mulpleoa, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa

- **jos olet tavallista alttiimpi verihyytymille** laskimoissa tai valtimoissa tai jos sinulla on aiemmin ollut verihyytymiä.
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**
- **jos pernasi on poistettu.**
- **jos saat interferonihoitoa.**
- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Mulpleoa, jos jokin näistä koskee sinua.

Verihyytymään viittaavat merkit: ole tarkkaavainen seuraavien merkkien varalta:

- **jalan turvotus, kipu, kuumeitus, punoitus** tai arkuus
 - **äkillinen hengenahdistus**, etenkin, jos siihen liittyy terävä rintakipu tai nopea hengitystiheys
 - **vatsakipu**, vatsan turvotus tai veri ulosteessa.
- **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos huomaat jonkin näistä merkeistä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen käyttöä lapsille ja nuorille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Mulpleo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Älä ota Mulpleoa, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaisesti suosittele käyttöä. Mulpleon vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta.

- **Kerro lääkärille**, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- **Käytä luotettavia ehkäisymenetelmiä** Mulpleon ottamisen aikana.
- **Jos tulet raskaaksi** Mulpleo -hoidon aikana, kerro siitä lääkärille **välittömästi**.

Älä imetä Mulpleo -hoidon aikana, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko lääkettä maitoon.

→ **Jos olet jo aloittanut imetyksen**, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mulpleolla ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Mulpleo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Mulpleoa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos: ota yksi tabletti kerran päivässä samaan aikaan joka päivä ainoastaan 7 päivän ajan. Ota tabletti nesteen kanssa ja nielaise se kokonaisuena. Älä pureskele, halkaise tai murskaa tablettia. Voit ottaa tabletin ruoan kanssa tai aterioiden välillä.

Hoitosi alkaa vähintään 8 päivää ennen leikkausta tai muuta toimenpidettä. Älä muuta Mulpleon annosta tai ottamisaikataulua, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvo tekemään niin.

Jos sinulla on vaikea maksasairaus, kerro siitä lääkärille ennen kuin otat Mulpleoa.

Jos otat enemmän Mulpleoa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Mulpleoa kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu sairaalaan. Näytä hoitohenkilökunnalle lääkkeen pakkaus tai tämä pakkausseloste, jos mahdollista. Sinua saatetaan tarkkailla liialliseen verihyytymäärään liittyvien haittavaikutusten, kuten verihyytymien, varalta (ks. *Varoitukset ja varotoimet* kohdassa 2 sekä kohta 4. *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Jos unohdat ottaa tabletin

Jos unohdat ottaa Mulpleo -tabletin, ota se samana päivänä heti muistettuasi.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Mulpleon oton

Älä lopeta Mulpleon ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, äläkä ota Mulpleoa yli 7 päivän ajan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Verihyytymien suurentunut riski

Tietyillä henkilöillä (kuten henkilöillä, joilla on maksasairaus) voi olla tavallista suurempi verihyytymäriski, ja Mulpleon kaltaiset lääkkeet saattavat pahentaa tätä ongelmaa.

Verihyytymään viittaavat merkit: ole tarkkaavainen seuraavien merkkien varalta:

- **jalan turvotus, kipu, kuumeitus, punoitus** tai arkuus
- **äkillinen hengenhadistus**, etenkin, jos siihen liittyy terävä rintakipu tai nopea hengitystiheys
- **vatsakipu**, vatsan turvotus tai veri ulosteessa.

► **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos huomaat jonkin näistä merkeistä.

Yleiset haittavaikutukset

(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- pahoinvointi
- verihyytymä maksassa (porttilaskimon tromboosi)
- ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös [suoraan liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mulpleon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Mupleo sisältää

- Vaikuttava aine on lusutrombopagi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg lusutrombopagia.
- Muut aineet ovat:
 - **Tabletin ydin:** mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumoksidi, natriumlauryylisulfaatti, hydroksipropyyliselluloosa, karmelloosikalsium ja magnesiumstearaatti
 - **Kalvopäällyste:** hypromelloosi, titaanidioksidi, trietyylisitraatti, talkki ja punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Mupleo 3 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, halkaisijaltaan 7 mm:n kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu Shionogi-logo ja sen alapuolelle tunnistekoodi ”551” ja toiselle puolelle tabletin vahvuus ”3”.

Mupleo toimitetaan alumiinisissa läpipainopakkauksissa 7 kalvopäällysteistä tablettia sisältävässä pahvikotelossa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.