

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mupleo 3 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de lusutrombopag.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés ronds de 7 mm de diamètre, de couleur rouge clair, portant la marque Shionogi gravée au-dessus du code d'identification « 551 » sur une face et le dosage « 3 » gravé sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mupleo est indiqué dans le traitement de la thrombopénie sévère chez les patients adultes présentant une maladie hépatique chronique qui bénéficient d'interventions invasives (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 3 mg de lusutrombopag une fois par jour pendant 7 jours.

L'intervention doit être réalisée à partir du 9^e jour suivant le début du traitement par le lusutrombopag. Le taux de plaquettes doit être déterminé avant l'intervention.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée.

Durée du traitement

Mupleo ne doit pas être pris pendant plus de 7 jours.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Les données disponibles étant limitées, la sécurité et l'efficacité de Mulpleo chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été établies (voir rubriques 4.4 et 5.1). Aucun ajustement de la posologie ne devrait être nécessaire chez ces patients. Le traitement par le lusutrombopag ne doit être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère que si le bénéfice attendu est supérieur aux risques prévisibles (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lusutrombopag chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé pelliculé doit être pris une fois par jour avec du liquide ; il doit être avalé entier et ne doit pas être croqué, fractionné ou écrasé. Mulpleo peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Complications thrombotiques/thromboemboliques

Les patients présentant une maladie hépatique chronique ont un risque de thrombose porte et de thrombose de la veine mésentérique. Le risque peut être majoré en raison d'une intervention invasive. Il est connu que des complications thromboemboliques et thrombotiques surviennent avec les agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) en raison du mécanisme d'action associé aux augmentations des plaquettes. Des précautions doivent être prises en ce qui concerne les événements thromboemboliques après les interventions invasives ainsi qu'après le traitement, quel que soit le taux de plaquettes. Le risque de thrombose ou de thromboembolie peut augmenter chez les patients présentant une thrombose ou une thromboembolie, ayant des antécédents de thrombose ou de thromboembolie, en l'absence de flux sanguin hépatopète dans le tronc principal de la veine porte ou chez les patients présentant une coagulopathie congénitale. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique pendant le traitement par le lusutrombopag.

Insuffisance hépatique sévère

Les données concernant l'utilisation du lusutrombopag chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées (voir rubrique 5.1). Le lusutrombopag ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu est supérieur aux risques prévisibles (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Du fait de la nature instable de ces patients, ceux-ci doivent être suivis conformément à la pratique clinique avec une surveillance étroite des signes précoces d'apparition ou d'aggravation d'une encéphalopathie hépatique, d'ascite et de tendance thrombotique ou hémorragique, par des contrôles du bilan hépatique, des tests de la coagulation et par imagerie de la vascularisation portale si nécessaire. De plus, bien qu'aucun ajustement de la posologie ne soit nécessaire chez ces patients, le taux de plaquettes doit être déterminé au moins une fois, 5 jours environ après l'administration de la première dose, et si nécessaire par la suite. Des mesures appropriées telles que l'arrêt du traitement par le lusutrombopag doivent être prises si le taux de plaquettes atteint une valeur $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ en raison d'une augmentation de $20\ 000/\mu\text{L}$ par rapport à la valeur initiale.

Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique chronique bénéficiant d'interventions invasives

Le lusutrombopag doit être utilisé lorsque le risque de saignement est considéré comme élevé selon les valeurs des paramètres biologiques telles que la numération plaquettaire et les valeurs du système de

coagulation-fibrinolyse, les symptômes cliniques et le type d'intervention invasive. L'efficacité et la sécurité du lusutrombopag administré avant une laparotomie, une thoracotomie, une chirurgie à cœur ouvert, une craniectomie ou une excision d'organe n'ont pas été établies.

Retraitement

Les données concernant l'utilisation du lusutrombopag chez des patients ayant été exposés antérieurement au lusutrombopag sont limitées.

Utilisation chez les patients ayant des antécédents de splénectomie

L'efficacité et la sécurité du lusutrombopag chez les patients ayant des antécédents de splénectomie n'ont pas été établies. La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée chez les patients ayant des antécédents de splénectomie traités par le lusutrombopag.

Administration concomitante avec des médicaments à base d'interféron

Il est connu que les médicaments à base d'interféron diminuent le taux de plaquettes ; par conséquent, cela doit être pris en compte en cas d'administration concomitante avec le lusutrombopag.

Patients pesant moins de 45 kg

Les données concernant l'utilisation du lusutrombopag chez les patients pesant moins de 45 kg sont limitées. Le taux de plaquettes doit être déterminé au moins une fois, 5 jours environ après l'administration de la première dose, et si nécessaire par la suite. Des mesures appropriées telles que l'arrêt du traitement par le lusutrombopag doivent être prises si le taux de plaquettes atteint une valeur $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ par suite d'une augmentation de $20\ 000/\mu\text{L}$ par rapport à la valeur initiale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP

Le lusutrombopag est un substrat de la P-gp et de la BCRP, mais pas d'OATP1B1, OATP1B3 et OCT1. Dans l'étude clinique d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de ciclosporine, un double inhibiteur de la P-gp et de la BCRP, a augmenté d'environ 20 % les valeurs de la C_{max} et de l' ASC_{inf} du lusutrombopag par rapport à l'administration de lusutrombopag seul. Par conséquent, un potentiel d'interaction avec les inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP ne peut être exclu, mais aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire à la dose clinique recommandée de 3 mg chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Mulpleo doit être utilisé avec une contraception (voir la sous-rubrique Grossesse et la rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du lusutrombopag chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le lusutrombopag n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le lusutrombopag ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du lusutrombopag dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Mulpleo ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il est excrété dans le lait chez l'animal.

Fertilité

Chez le rat, le lusutrombopag n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle à des doses représentant jusqu'à 176 et 252 fois les expositions cliniques chez l'humain adulte sur la base des ASC chez les hommes et femmes respectivement (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lusutrombopag n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (4,7 %, 8/171 patients dans le groupe lusutrombopag ; 3,5 %, 6/170 patients dans le groupe placebo), nausées (2,3 %, 4/171 patients dans le groupe lusutrombopag ; 4,1 %, 7/170 patients dans le groupe placebo), thrombose porte (1,2 %, 2/171 patients dans le groupe lusutrombopag ; 1,2 %, 2/170 patients dans le groupe placebo) et rash (1,2 %, 2/171 patients dans le groupe lusutrombopag ; 0 %, 0/170 patients dans le groupe placebo).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec le lusutrombopag 3 mg une fois par jour administré pendant une durée allant jusqu'à 7 jours dans les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients présentant une maladie hépatique chronique et une thrombopénie bénéficiant d'une intervention invasive (M0626, M0631 et M0634 ; N = 171) sont présentés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes MedDRA.

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable - Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Nausées
Affections hépatobiliaires	Thrombose porte
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash

^a Catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Description de certains effets indésirables

Complications thrombotiques/thromboemboliques

Des cas de thrombose porte ont été rapportés dans les études cliniques de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo du lusutrombopag administré à la dose de 3 mg une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 7 jours (1,2 %, 2/171 patients) ; l'incidence était comparable à celle observée dans le groupe placebo (1,2 %, 2/170 patients) ; un cas de thrombus ventriculaire a été rapporté (0,6 %, 1/171) dans le groupe lusutrombopag seulement. Dans l'étude de phase IIb, un patient de chacun des groupes lusutrombopag 2 mg et 4 mg a présenté une thrombose porte rapportée comme événement indésirable apparu sous traitement (EIAT). Un patient du groupe lusutrombopag 4 mg et deux patients du groupe placebo ont présenté une thrombose de la veine mésentérique rapportée comme EIAT (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut induire une augmentation excessive du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner un état médical susceptible de provoquer une thrombose et une thromboembolie. Il n'existe pas d'antidote

spécifique pour un surdosage de lusutrombopag. La numération plaquettaire doit être déterminée fréquemment et l'état du patient doit être étroitement surveillé. Le taux de liaison du lusutrombopag aux protéines sériques étant élevé, l'hémodialyse n'est pas considérée efficace.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques, Code ATC : B02BX07

Mécanisme d'action

Le lusutrombopag est un agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) actif par voie orale. Le lusutrombopag agit sur les cellules souches hématopoïétiques et sur le domaine transmembranaire des récepteurs de la TPO humains exprimés sur les mégacaryocytes pour stimuler la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes par la même voie de transduction du signal pour la régulation positive de la synthèse que celle utilisée par la TPO endogène, ce qui conduit à la thrombopoïèse.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été menées au Japon (M0631 (L-PLUS 1) et dans plusieurs pays (M0634 (L-PLUS 2) pour évaluer le lusutrombopag par rapport au placebo chez des patients présentant une maladie hépatique chronique (classes A et B de Child-Pugh) et une thrombopénie (taux de plaquettes < 50 000/μL) bénéficiant d'interventions invasives programmées (sauf laparotomie, thoracotomie, craniectomie, chirurgie à cœur ouvert, résection d'organe ou résection partielle d'organe). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le lusutrombopag 3 mg ou le placebo. La randomisation était stratifiée en fonction de la numération plaquettaire lors de la sélection/inclusion et du type d'intervention invasive primaire. Le médicament expérimental était administré par voie orale pendant une durée allant jusqu'à 7 jours. Les jours 5 à 7, le taux de plaquettes était déterminé avant l'administration du médicament expérimental. L'administration du médicament expérimental était arrêtée si la numération plaquettaire était $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$, avec une augmentation $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$ par rapport à la valeur initiale.

L'intervention invasive était réalisée entre les jours 9 et 14.

Dans l'étude M0631, 96 patients ont reçu le lusutrombopag ou le placebo une fois par jour : 48 patients dans le groupe lusutrombopag et 48 patients dans le groupe placebo. Huit patients du groupe lusutrombopag et deux patients du groupe placebo ont reçu le traitement pendant moins de 7 jours parce qu'ils avaient répondu au critère de répondeur avant le jour 7. Chez les 48 patients du groupe lusutrombopag, 40 patients ont reçu le lusutrombopag pendant 7 jours, quatre patients pendant 6 jours, un patient pendant 5 jours et trois patients pendant 4 jours. Chez les 48 patients du groupe placebo, 46 ont reçu le placebo pendant 7 jours et deux pendant 4 jours.

Dans l'étude M0634, 215 patients ont été randomisés : 108 dans le groupe lusutrombopag 3 mg et 107 dans le groupe placebo. Un patient du groupe lusutrombopag est sorti de l'étude avant l'administration du médicament expérimental. Dans le groupe lusutrombopag, 73 patients sur 107 (68,2 %) ont reçu le médicament expérimental pendant 7 jours. Sur les autres patients du groupe lusutrombopag, 15, 8 et 11 patients ont reçu le médicament expérimental pendant 4, 5 et 6 jours respectivement. Dans le groupe placebo, 94 patients sur 107 (87,9 %) ont reçu le médicament expérimental pendant 7 jours. Sur les autres patients du groupe placebo, 5, 4 et 4 patients ont reçu le médicament expérimental pendant 4, 5 et 6 jours respectivement.

Dans l'étude M0631, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes (c'est-à-dire ayant obtenu un taux de plaquettes > 50 000/μL) avant l'intervention invasive primaire. Dans l'étude M0634, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes (c'est-à-dire ayant obtenu un

taux de plaquettes > 50 000/ μ L) avant l'intervention invasive primaire ni de traitement de secours pour des saignements entre la randomisation et le jour 7 suivant l'intervention invasive primaire.

Afin de permettre une comparaison globale des résultats entre les études M0631 et M0634, qui sont présentés dans les tableaux 2 à 5, les données de l'étude M0631 ont été analysées à nouveau en fonction du critère d'évaluation principal de l'étude M0634. Le pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes avant l'intervention invasive primaire ni de traitement de secours pour des saignements entre la randomisation et le jour 7 suivant l'intervention invasive primaire était significativement plus élevé dans le groupe lusutrombopag que dans le groupe placebo dans chaque étude et dans les analyses combinées (tableau 2).

Tableau 2 Pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes ni de traitement de secours

	Étude M0631		Étude M0634		Total	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Pourcentage de patients [a] (nombre de patients)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Comparaison <i>versus</i> placebo [b] : différence du pourcentage (IC à 95 %)	61,8 (46,4 ; 77,2)		36,6 (24,6 ; 48,5)		44,4 (34,9 ; 54,0)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag.

[a] Pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes avant l'intervention invasive primaire ni de traitement de secours (y compris une transfusion de plaquettes) pour des saignements entre la randomisation et le jour 7 suivant l'intervention invasive primaire. En plus des patients qui avaient reçu une transfusion de plaquettes, les patients chez lesquels une intervention invasive n'avait pas été réalisée, quelle qu'en soit la raison, étaient considérés comme ayant reçu une transfusion de plaquettes.

[b] Test de Cochran-Mantel-Haenszel avec le taux de plaquettes à l'inclusion comme facteur de stratification. Dans l'analyse des données combinées, l'étude était ajoutée comme facteur de stratification. Les valeurs P et les intervalles de confiance ont été calculés selon la méthode de Wald.

Les principaux critères d'évaluation secondaires dans les études M0631 et M0634 étaient les suivants :

Pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes pendant l'étude (jour 1 à jour 35)

Le pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes pendant l'étude a été significativement plus élevé dans les groupes lusutrombopag de chaque étude et dans le groupe lusutrombopag combiné (études M0631 et M0634) que dans les groupes placebo (tableau 3).

Tableau 3 Pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes pendant l'étude (jour 1 à jour 35)

	Étude M0631		Étude M0634		Total	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Pourcentage de patients [a] (nombre de patients)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Comparaison <i>versus</i> placebo [b] : différence du pourcentage (IC à 95 %)	63,8 (48,7 ; 78,9)		34,7 (22,6 ; 46,8)		43,8 (34,2 ; 53,4)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Pourcentage de patients n'ayant pas besoin de transfusion de plaquettes pendant l'étude (c'est-à-dire du jour 1 au jour 35). En plus des patients qui avaient reçu une transfusion de plaquettes, les patients chez lesquels

une intervention invasive n'avait pas été réalisée, quelle qu'en soit la raison, étaient considérés comme ayant reçu une transfusion de plaquettes.

[b] Test de Cochran-Mantel-Haenszel avec le taux de plaquettes à l'inclusion comme facteur de stratification. Dans l'analyse des données combinées, l'étude était ajoutée comme facteur de stratification. Les valeurs P et les intervalles de confiance ont été calculés selon la méthode de Wald.

Pourcentage de répondeurs

Le pourcentage de patients répondant au critère de répondeur (la réponse étant définie comme une augmentation du taux de plaquettes à $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ avec une augmentation $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$ par rapport à la valeur initiale) pendant l'étude a été significativement plus élevé dans les groupes lusutrombopag de chaque étude et dans le groupe lusutrombopag combiné (études M0631 et M0634) que dans les groupes placebo (tableau 4).

Tableau 4 Pourcentage de répondeurs

	Étude M0631		Étude M0634		Total	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Pourcentage de patients [a] (nombre de patients)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Comparaison <i>versus</i> placebo [b] : différence du pourcentage (IC à 95 %)	68,4 (54,4 ; 82,3)		51,7 (41,1 ; 62,4)		56,9 (48,4 ; 65,4)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Un répondeur était défini comme un patient ayant obtenu un taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ avec une augmentation $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$ par rapport à la valeur initiale. Un patient était considéré comme non-répondeur s'il ne répondait au critère de répondeur qu'après une transfusion de plaquettes.

[b] Test de Cochran-Mantel-Haenszel avec le taux de plaquettes à l'inclusion comme facteur de stratification. Dans l'analyse des données combinées, l'étude était ajoutée comme facteur de stratification. Les valeurs P et les intervalles de confiance ont été calculés selon la méthode de Wald.

Durée de l'augmentation du taux de plaquettes à $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$

La durée de l'augmentation du taux de plaquettes à $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ a été significativement plus longue dans les groupes lusutrombopag des études M0631 et M0634 et dans le groupe lusutrombopag combiné (études M0631 et M0634) que dans les groupes placebo (tableau 5).

Tableau 5 Durée de l'augmentation du taux de plaquettes à $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$

	Étude M0631		Étude M0634		Total	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Total						
- n	48	48	107	107	155	155
- Médiane (jours)	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)
- Valeur P [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag ; Q1 = 25^e centile ; Q3 = 75^e centile.

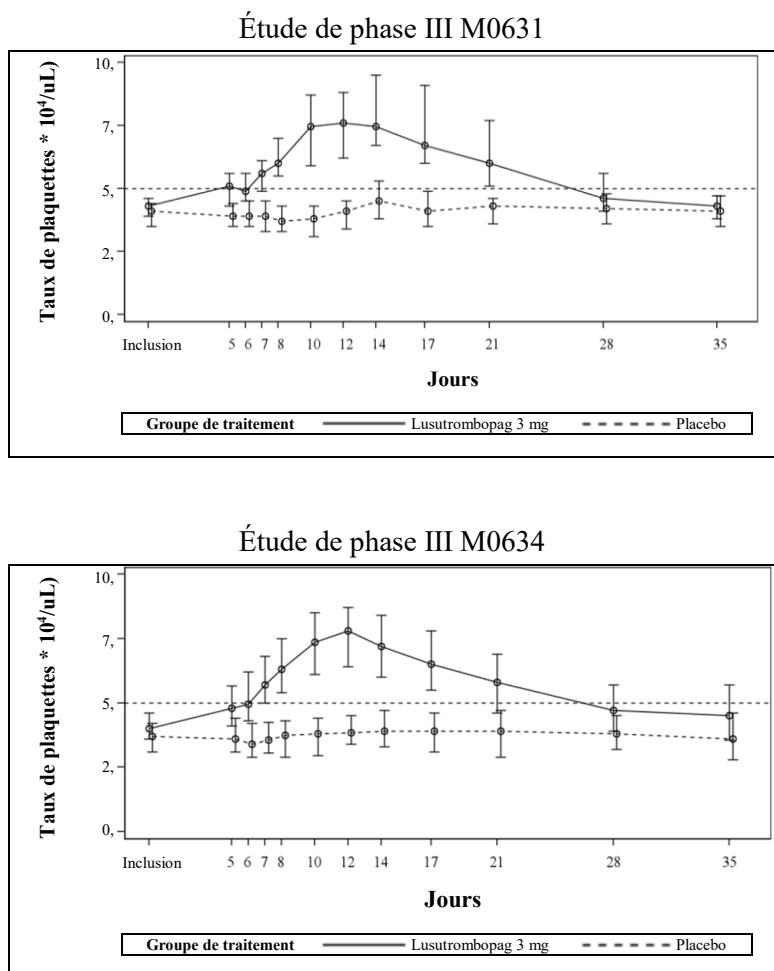
[a] Les valeurs P ont été calculées à l'aide du test de van Elteren avec le statut de transfusion de plaquettes comme facteur de stratification. Dans l'analyse des données combinées, l'étude était ajoutée comme facteur de stratification.

Évolution du taux de plaquettes

Le taux de plaquettes maximal moyen chez les patients n'ayant pas reçu de transfusion de plaquettes dans le groupe lusutrombopag des études M0631 et M0634 était de respectivement $90\ 200/\mu\text{L}$ (plage, $59\ 000$ à $145\ 000/\mu\text{L}$) et $86\ 900/\mu\text{L}$ (plage, $25\ 000$ à $219\ 000/\mu\text{L}$) et le délai médian d'obtention du taux de plaquettes maximal était de respectivement 14,0 jours (plage, 6 à 28 jours) et 12,0 jours (plage, 5 à 35 jours) et il est attendu que la numération plaquettaire diminue ensuite.

La figure 1 présente l'évolution des taux de plaquettes chez les patients traités par le lusutrombopag n'ayant pas reçu de transfusion de plaquettes et chez les patients traités par le placebo ayant reçu une transfusion de plaquettes dans les études M0631 et M0634.

Figure 1 Courbes de l'évolution des taux de plaquettes dans les études de phase III menées chez des patients présentant une maladie hépatique chronique et une thrombopénie (patients traités par le lusutrombopag n'ayant pas reçu de transfusion de plaquettes et les patients traités par le placebo ayant reçu une transfusion de plaquettes)



Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Dans l'étude M0634, 3 patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh ont été inclus par erreur (tous dans le groupe lusutrombopag). Les trois patients ont reçu le traitement par le lusutrombopag pendant 7 jours. Ces données limitées n'ont pas laissé entrevoir de profil anormal de l'augmentation du taux de plaquettes dans ce sous-groupe.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Mupleo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de thrombopénie secondaire à une maladie hépatique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lusutrombopag est absorbé, la concentration maximale étant atteinte 6 à 8 heures après administration orale. Les rapports d'accumulation de la C_{max} et de l'ASC sont d'environ 2 après administrations répétées une fois par jour et la concentration plasmatique du lusutrombopag à l'état

d'équilibre semble être atteinte après le jour 5. La pharmacocinétique du lusutrombopag était comparable chez les volontaires sains et dans la population présentant une maladie hépatique chronique. Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients présentant une maladie hépatique chronique sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques du lusutrombopag après administration d'une dose de 3 mg une fois par jour chez des patients présentant une maladie hépatique chronique et une thrombopénie (étude M0634)

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-t} (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.

Moyennes géométriques (coefficient de variation), sauf pour le T_{max}, qui est exprimé sous forme de médiane (plage).

Interactions avec les aliments

Ni les aliments (y compris un repas riche en graisses et à teneur élevée en calories) ni l'administration concomitante de calcium n'ont eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lusutrombopag.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est $\geq 99,9\%$. Chez des volontaires sains adultes (n = 16), le volume de distribution apparent moyen du lusutrombopag pendant la phase terminale est de 39,5 litres (coefficient de variation, 23,5 %).

Chez le rat, les résultats ont indiqué que le lusutrombopag et ses métabolites passent au fœtus par le placenta.

Biotransformation

Le lusutrombopag est un substrat de la P-gp et de la BCRP, mais pas d'OATP1B1, d'OATP1B3 ou d'OCT1. Dans une étude de bilan massique menée chez l'homme avec du [¹⁴C]-lusutrombopag, le lusutrombopag sous forme inchangée (97 % de la radioactivité dans le plasma) était le principal composant en circulation et les métabolites détectés tels que le deshexyle, l'acide carboxylique β -oxydé, l'acide carboxylique β -oxydé conjugué à la taurine et l'acyl-glucuronide, représentaient moins de 2,6 % de la radioactivité dans le plasma. Dans les fèces, les composants de la radioactivité étaient le lusutrombopag sous forme inchangée (16 % de la radioactivité administrée) et les métabolites formés par β -oxydation (35 % de la radioactivité administrée), ce qui semble indiquer que le lusutrombopag est d'abord métabolisé par ω -oxydation, puis par β -oxydation de la chaîne latérale O-hexyle. Des études *in vitro* ont montré que les enzymes CYP4, dont le CYP4A11 et partiellement le CYP3A4, contribuent à la ω -oxydation pour la formation du lusutrombopag-6-hydroxylé. Il n'a pas été rapporté d'interactions médicamenteuses par inhibition et induction d'une des enzymes CYP4A lors de l'utilisation clinique. Par conséquent, il est peu probable que les enzymes CYP4A, y compris le CYP4A11, aient un effet sur la pharmacocinétique du lusutrombopag.

Le lusutrombopag présente un faible potentiel d'inhibition des enzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5 et d'induction des enzymes CYP1A2, 2C9 et 3A4 et UGT1A2, 1A6 et 2B7. Le lusutrombopag présente également un faible potentiel d'inhibition de la P-gp, de la BCRP, d'OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K et BSEP. Le lusutrombopag n'est pas considéré comme ayant un effet sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

Élimination

Chez l'homme, le lusutrombopag est éliminé principalement dans les fèces (environ 83 % dans les fèces et 1 % dans les urines).

Après administration de doses orales répétées de 3 mg de lusutrombopag, la moyenne géométrique du t_{1/2} était de 38,3 heures (coefficient de variation, 18,7 %).

Linéarité/non-linéarité

Après administration de doses orales répétées chez des patients présentant une maladie hépatique chronique, la C_{max} et l'ASC du lusutrombopag augmentent de façon proportionnelle à la dose sur l'éventail de doses de 0,25 mg à 4 mg une fois par jour.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe et groupe ethnique

Une analyse pharmacocinétique de population utilisant les concentrations plasmatiques de lusutrombopag observées dans les études cliniques n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique sur la pharmacocinétique du lusutrombopag.

Population pédiatrique

Il n'a pas été obtenu de données pharmacocinétiques chez les enfants.

Insuffisance rénale

Le lusutrombopag est peu éliminé dans les urines (environ 1 % de la dose). Une analyse pharmacocinétique de population utilisant les concentrations plasmatiques de lusutrombopag observées dans les études cliniques n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du lusutrombopag.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère et modérée (légère, classe A de Child-Pugh ; modérée, classe B de Child-Pugh) devrait avoir peu d'effet sur la pharmacocinétique du lusutrombopag. Après administration d'une dose unique de 0,75 mg de lusutrombopag, les différences des paramètres pharmacocinétiques étaient relativement faibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport au groupe témoin de volontaires sains appariés. Les rapports des ASC par rapport au groupe témoin de volontaires sains appariés étaient de 1,05 chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 1,20 chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Les plages des C_{max} et des $ASC_{0-\tau}$ observées se chevauchaient chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classes A, B et C de Child-Pugh. Chez tous les patients atteints présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh, les valeurs de la C_{max} et de l' $ASC_{0-\tau}$ ne dépassaient pas les valeurs maximales observées pour la classe A et la classe B de Child-Pugh. Compte tenu des données limitées disponibles, le lusutrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh, sauf si le bénéfice attendu est supérieur aux risques prévisibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le lusutrombopag n'a pas stimulé la synthèse de plaquettes chez les espèces utilisées dans les études toxicologiques en raison de sa spécificité pour les seuls récepteurs à la TPO humains. Par conséquent, les données du programme de toxicologie chez ces animaux ne représentent pas des effets indésirables éventuels liés à un effet pharmacologique excessif chez l'homme.

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Chez le rat, le lusutrombopag et ses métabolites sont excrétés dans le lait et les concentrations dans le lait diminuent comme les concentrations plasmatiques.

Toxicologie en administration répétée

Les principales toxicités associées à l'administration de lusutrombopag étaient un allongement du temps de Quick et du TCA (rat), une augmentation de l'activité des ALAT et ASAT plasmatiques (rat et chien), une toxicité surrénalienne (rat et chien), des lésions de la peau et du pré-estomac (rat) et une toxicité rénale (rat).

Sur la base des résultats de l'étude chez des souris TPOR-Ki/Shi porteuses d'un domaine transmembranaire chimérique humain du récepteur à la TPO et exprimant le gène codant pour le récepteur à la TPO humain et non le gène murin, un traitement par le lusutrombopag à dose élevée (10 mg/kg/jour) et au long cours présente un risque potentiel de myélofibrose induite par le récepteur à la TPO humain.

Cancérogenèse

Le lusutrombopag n'a pas été cancérogène chez la souris à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles (dose représentant au moins 45 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de l'ASC) ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour chez les mâles et jusqu'à 2 mg/kg/jour chez les femelles (doses représentant respectivement 49 et 30 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de l'ASC).

Mutagenèse

Le lusutrombopag n'a pas été génotoxique dans un essai de mutation réverse sur bactéries, dans un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de poumon de hamster chinois en culture ou dans un essai *in vivo* des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse de souris.

Fertilité

Chez le rat, le lusutrombopag n'a pas d'effet sur la fertilité mâle et femelle ni sur le développement embryonnaire précoce à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (176 et 252 fois respectivement l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de l'ASC).

Développement embryonnaire et fœtal

Le lusutrombopag n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour respectivement. Chez le lapin, il n'a pas été observé d'effets sur la viabilité des fœtus ou sur le développement embryonnaire et fœtal à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (161 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de l'ASC). Chez le rat, le lusutrombopag a eu les effets indésirables suivants sur la croissance intra-utérine et la morphologie osseuse : diminution de la croissance intra-utérine (poids faible des fœtus et diminution du nombre de sternèbres ossifiées) à la dose de 80 mg/kg/jour, incidence élevée de petites côtes cervicales surnuméraires aux doses ≥ 40 mg/kg/jour et incidence élevée de petites côtes thoraco-lombaires surnuméraires aux doses ≥ 4 mg/kg/jour. Une suppression de la croissance intra-utérine ainsi que des côtes cervicales indiquant une toxicité maternelle a été constatée aux doses ≥ 40 mg/kg/jour tandis que les petites côtes thoraco-lombaires surnuméraires ont été observées à des doses n'induisant pas de toxicité maternelle. Les anomalies ont également été observées dans la génération F1 le jour 4 post-natal aux doses $\geq 12,5$ mg/kg/jour dans l'étude du développement pré- et post-natal ; cependant, les animaux F1 matures ne présentaient pas de côtes thoraco-lombaires surnuméraires complètes ou courtes. Sur la base de ces résultats, il a été estimé que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était d'environ 4 mg/kg/jour dans l'étude du développement embryonnaire et fœtal chez le rat (23 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de l'ASC).

Développement pré- et post-natal

Dans l'étude du développement pré- et post-natal menée chez le rat à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour, le lusutrombopag à la dose de 40 mg/kg/jour a eu les effets indésirables suivants : allongement de la période de gestation chez les mères, viabilité faible avant le sevrage, retard de croissance post-natale tel que retard de la géotaxie négative ou de l'ouverture des paupières, poids faible des petits, indice de fertilité femelle faible, tendance à un faible nombre de corps jaunes ou d'implantations, tendance à une augmentation du taux de pertes pré-implantation et signes cliniques anormaux tels qu'anneaux saillants sur la queue après le sevrage. Il n'a pas été constaté d'effets sur la gestation, la mise bas et l'allaitement chez les mères F0 ni sur le développement post-natal chez les petits F1 à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (89 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de l'ASC).

Phototoxicité

Dans l'étude de phototoxicité cutanée chez la souris nue, le lusutrombopag n'a pas eu de potentiel phototoxique à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg (96,3 µg/mL) (613 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte sur la base de la C_{max} [0,157 µg/mL]).

Évaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le lusutrombopag présente un potentiel élevé de persistance, de bioaccumulation et de toxicité pour l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Oxyde de magnésium
Laurylsulfate de sodium
Hydroxypropylcellulose
Carmellose calcique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane
Citrate de triéthyle
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en OPA/aluminium/PVC avec opercule en feuille d'aluminium, conditionnée dans une boîte en carton. Chaque boîte contient 7 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1348

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

02/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MPF B.V. (Manufacturing Packaging Farmaca)
Appelhof 13
8465RX Oudehaske
PAYS-BAS

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mupleo 3 mg comprimés pelliculés
lusutrombopag

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de lusutrombopag.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1348

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mulpleo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mupleo 3 mg comprimés pelliculés
lusutrombopag

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shionogi

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Mupleo 3 mg comprimés pelliculés lusutrombopag

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mupleo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mupleo
3. Comment prendre Mupleo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mupleo
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Mupleo et dans quels cas est-il utilisé

Mupleo contient la substance active *lusutrombopag*, qui appartient à un groupe de médicaments appelés *agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine*. Le médicament aide à augmenter le nombre de *plaquettes* dans le sang. Les plaquettes sont des composants du sang qui aident le sang à coaguler et donc à prévenir les saignements.

Mupleo est utilisé **pour réduire le risque de saignements pendant une intervention chirurgicale et d'autres interventions** (incluant extractions dentaires et endoscopie). Il est administré chez les adultes qui ont un taux faible de plaquettes en raison d'une maladie hépatique chronique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mupleo

Ne prenez jamais Mupleo :

- **si vous êtes allergique** au lusutrombopag ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « *Ce que contient Mupleo* ») ;
- ▶ **Vérifiez auprès de votre médecin** si cela vous concerne avant de prendre Mupleo.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin :

- **si vous présentez un risque de caillots sanguins** dans les veines ou les artères ou si vous avez eu des caillots sanguins dans le passé ;
 - **si vous avez une maladie de foie sévère ;**
 - **si vous avez subi une ablation de la rate ;**
 - **si vous recevez un traitement par interféron.**
- ▶ Si l'un de ces cas vous concerne, **adressez-vous à votre médecin** avant de prendre Mupleo.

Signes d'un caillot sanguin - surveillez l'apparition de l'un des signes ci-dessous :

- **gonflement, douleur, sensation de chaleur, rougeur** ou sensibilité **de la jambe** ;
- **essoufflement soudain**, en particulier accompagné d'une douleur aiguë dans la poitrine ou d'une respiration rapide ;
- **douleur dans l'abdomen** (ventre), distension abdominale, sang dans les selles.
 - Si vous remarquez l'un de ces signes, **consultez immédiatement un médecin.**

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents.

Autres médicaments et Mulpleo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Mulpleo si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin le recommande spécifiquement. L'effet de Mulpleo pendant la grossesse n'est pas connu.

- **Informez votre médecin** si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.
- **Utilisez des méthodes contraceptives fiables** pendant le traitement par Mulpleo.
- **Si vous découvrez que vous êtes enceinte** pendant le traitement par Mulpleo, informez **immédiatement** votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Mulpleo car on ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

→ **Si vous allaitez déjà**, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Mulpleo n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Mulpleo contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Mulpleo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée : prenez un comprimé une fois par jour à la même heure chaque jour pendant sept jours seulement. Le comprimé doit être pris avec du liquide et avalé entier. Il ne doit pas être croqué, fractionné ou écrasé. Mulpleo peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Votre traitement débutera au moins 8 jours avant la chirurgie ou une autre intervention. Ne modifiez pas la dose ou le schéma posologique de Mulpleo sans l'avis de votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez une maladie hépatique sévère, informez votre médecin avant de prendre Mulpleo.

Si vous avez pris plus de Mulpleo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Mulpleo que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital. Si possible, montrez la boîte ou cette notice au personnel soignant. Vous serez surveillé(e) afin que des effets indésirables associés à une augmentation excessive des plaquettes tels que des caillots sanguins puissent être détectés (voir rubrique 2 « *Avertissements et précautions* » et rubrique 4 « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* »).

Si vous oubliez de prendre un comprimé

Si vous avez oublié de prendre un comprimé de Mulpleo, prenez-le dès que vous vous en rendez compte le même jour.

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Mulpleo

N'arrêtez pas de prendre Mulpleo sans consulter votre médecin et ne prenez pas Mulpleo pendant plus de 7 jours.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Risque plus élevé de caillots sanguins

Certaines personnes peuvent avoir un risque plus élevé de caillots sanguins, y compris les personnes présentant une maladie du foie, et les médicaments tels que Mulpleo peuvent aggraver ce problème.

Signes d'un caillot sanguin : surveillez l'apparition de l'un des signes ci-dessous :

- **gonflement, douleur, sensation de chaleur, rougeur** ou sensibilité de **la jambe** ;
- **essoufflement soudain**, en particulier accompagné d'une douleur aiguë dans la poitrine ou d'une respiration rapide ;
- **douleur dans l'abdomen** (ventre), distension abdominale, sang dans les selles.

► Si vous remarquez l'un de ces signes, **consultez immédiatement un médecin.**

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- maux de tête ;
- nausées ;
- caillot de sang dans une veine du foie (thrombose porte) ;
- éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Mulpleo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mulpleo

- La substance active est le lusutrombopag. Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de lusutrombopag.
- Les autres composants sont :
 - **Noyau du comprimé** : mannitol, cellulose microcristalline, oxyde de magnésium, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, carmellose calcique et stéarate de magnésium.
 - **Pelliculage** : hypromellose, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, talc et oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Mulpleo et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Mulpleo 3 mg sont des comprimés pelliculés ronds de 7 mm de diamètre, de couleur rouge clair portant la marque Shionogi gravée au-dessus du code d'identification « 551 » sur une face et le dosage « 3 » gravé sur l'autre face.

Mulpleo est présenté en plaquettes en aluminium dans une boîte contenant 7 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
Oudehaske
8465RX
Pays-Bas

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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/Tηλ:
+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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.