

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Mupleo 3 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg lusutrombopaga.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Svjetlocrvene, okrugle, filmom obložene tablete promjera 7,0 mm, s utisnutim zaštitnim znakom tvrtke Shionogi iznad identifikacijske oznake „551“ na jednoj strani te utisnutom oznakom jačine „3“ na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Mupleo indiciran je za liječenje teške trombocitopenije u odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji se podvrgavaju invazivnim postupcima (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Preporučena doza je 3 mg lusutrombopaga jedanput na dan tijekom 7 dana.

Invazivni postupak provodi se od 9. dana po uvođenju liječenja lusutrombopagom. Prije postupka mora se odrediti broj trombocita.

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti, dozu se mora uzeti što prije. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila ona propuštena.

#### *Trajanje liječenja*

Mupleo se ne smije uzimati dulje od 7 dana.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Zbog ograničenosti dostupnih informacija, sigurnost i djelotvornost lijeka Mulpleo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ne očekuje se da će biti potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika. Terapija lusutrombopagom smije se započeti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre samo ako je očekivana korist veća od očekivanih rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) do umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lusutrombopaga u djece i adolescenata (u dobi < 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Mulpleo namijenjen je za peroralnu primjenu. Filmom obloženu tabletu uzima se jedanput na dan s tekućinom. Tableta se mora progutati cijela i ne smije se žvakati, lomiti ni drobiti. Uzima se s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

U bolesnika s kroničnom bolešću jetre postoji rizik od tromboze portalne vene i tromboze mezenteričke vene. Taj rizik može biti povećan kod invazivnog postupka. Poznato je da se kod primjene agonista trombopoetinskih (TPO) receptora događaju tromboembolijske i trombotičke komplikacije putem mehanizma djelovanja povezanog s povećanjem broja trombocita. Bez obzira na broj trombocita, potreban je oprez zbog mogućih tromboembolijskih događaja nakon invazivnih postupaka, kao i nakon liječenja. Rizik od tromboze i tromboembolije može biti povećan u bolesnika s trombozom ili tromboembolijom, s anamnezom tromboze ili tromboembolije, bez hepatopetalnog protoka kroz glavno stablo portalne vene ili u bolesnika s kongenitalnom koagulopatijom. Te je bolesnike potrebno klinički pratiti kod liječenja lusutrombopagom.

### Teško oštećenje funkcije jetre

Ograničene su informacije o primjeni lusutrombopaga u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.1). Lusutrombopag se u takvih bolesnika smije primjenjivati samo ako je očekivana korist veća od očekivanih rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Zbog nestabilnosti njihova stanja, tim je bolesnicima potrebna potpora u skladu s kliničkom praksom koja se sastoji od pažljivog praćenja bolesnika zbog moguće pojave ranih znakova pogoršanja ili nastupa hepatske encefalopatije, ascitesa i sklonosti trombozi ili krvarenju, što se provodi putem testova jetrene funkcije, koagulacijskih pretraga i, po potrebi, slikovnih pretraga portalnih krvnih žila. Osim toga, iako u tih osoba nije potrebna prilagodba doze, potrebno je odrediti broj trombocita barem jedanput približno 5 dana nakon prve doze, a poslije po potrebi. Ako broj trombocita dosegne  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  zbog povećanja za  $20\,000/\mu\text{l}$  u odnosu na početnu vrijednost, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kao što je prekid primjene lusutrombopaga.

### Primjena u bolesnika s kroničnom bolešću jetre u kojih se provode invazivni postupci

Lusutrombopag treba primijeniti kad se rizik od krvarenja smatra visokim prema rezultatima kliničkih laboratorijskih testova kao što su broj trombocita i vrijednosti parametara sustava koagulacije i fibrinolize, kliničkim simptomima i vrsti invazivnog postupka. Djelotvornost i sigurnost lusutrombopaga nisu ustanovljene kad se primjenjivao prije laparotomije, torakotomije, otvorene operacije srca, kraniotomije ili ekscizije organa.

## Ponavljanje liječenja

Podaci o primjeni lusutrombopaga u bolesnika prethodno izloženih lusutrombopagu su ograničeni.

## Primjena u splenektomiranih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost lusutrombopaga nisu ustanovljene kad se primjenjivao splenektomiranim bolesnicima. U splenektomiranih bolesnika koji se liječe lusutrombopagom potrebno je pažljivo pratiti broj trombocita.

## Istodobna primjena pripravaka interferona

Poznato je da pripravci interferona smanjuju broj trombocita pa je to potrebno uzeti u obzir kad se lusutrombopag primjenjuje istodobno s pripravcima interferona.

## Bolesnici tjelesne težine < 45 kg

Podaci o primjeni lusutrombopaga u bolesnika tjelesne težine < 45 kg su ograničeni. Potrebno je odrediti broj trombocita barem jedanput približno 5 dana nakon prve doze, a poslije po potrebi. Ako broj trombocita dosegne  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  zbog povećanja za  $20\,000/\mu\text{l}$  u odnosu na početnu vrijednost, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kao što je prekid primjene lusutrombopaga.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Inhibitori P-glikoproteina i proteina rezistencije raka dojke

Lusutrombopag je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), ali nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 i OCT1. U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, istodobnom primjenom ciklosporina, koji je dvostruki inhibitor i P-gp-a i BCRP-a, povećale su se vrijednosti  $C_{\text{max}}$  i  $AUC_{\text{inf}}$  lusutrombopaga za približno 20% u usporedbi s onima kad se lusutrombopag primjenjivao sam. Stoga se ne može isključiti mogućnost interakcije s inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a, no u preporučenoj kliničkoj dozi od 3 mg u odraslih nije potrebna prilagodba doze.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Uz Mulpleo mora se uzimati kontracepcija (vidjeti potpoglavlje Trudnoća i dio 5.3).

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lusutrombopaga u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti. (vidjeti dio 5.3).

Lusutrombopag se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lusutrombopag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lusutrombopag izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Stoga se rizik za dojenče ne može isključiti. Mulpleo ne smije se primjenjivati u dojilja jer se u sisavaca izlučivao u mlijeko.

## Plodnost

Lusutrombopag nije utjecao na plodnost mužjaka ili ženki štakora pri dozama s izloženosti do 176 odnosno 252 puta višom od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju AUC-a u muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lusutrombopag nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su glavobolja (4,7%, 8/171 bolesnika u skupini liječenoj lusutrombopagom; 3,5%, 6/170 bolesnika u skupini koja je primala placebo), mučnina (2,3%, 4/171 bolesnika u skupini liječenoj lusutrombopagom; 4,1%, 7/170 bolesnika u skupini koja je primala placebo), tromboza portalne vene (1,2%, 2/171 bolesnika u skupini liječenoj lusutrombopagom; 1,2%, 2/170 bolesnika u skupini koja je primala placebo) i osip (1,2%, 2/171 bolesnika u skupini liječenoj lusutrombopagom; 0%, 0/170 bolesnika u skupini koja je primala placebo).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave lusutrombopaga primjenjivanog do 7 dana u dozi od 3 mg jedanput na dan u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u trombocitopeničnih bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji su se podvrgavali invazivnom postupku (M0626, M0631 i M0634; N=171) navedene su u tablici 1 prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava.

**Tablica 1 Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava - često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina
Poremećaji jetre i žuči	tromboza portalne vene
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip

<sup>a</sup> Kategorija učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Trombotičke/tromboembolijske komplikacije*

Tromboza portalne vene zabilježena je u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 u kojima se lusutrombopag primjenjivao do 7 dana u dozi od 3 mg jedanput dnevno (1,2%, 2/171 bolesnika); incidencija je bila usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (1,2%, 2/170 bolesnika); zabilježen je samo jedan slučaj srčane ventrikularne tromboze (0,6%, 1/171) u skupini liječenoj lusutrombopagom. U skupinama liječenima lusutrombopagom u dozi od 2 mg i 4 mg u ispitivanju faze 2b, jedan je bolesnik imao trombozu portalne vene zabilježenu kao štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. *treatment-emergent adverse event*, TEAE). Jedan je bolesnik imao trombozu mezenteričke vene zabilježenu kao TEAE u skupini liječenoj lusutrombopagom u dozi od 4 mg; dva su bolesnika imala trombozu mezenteričke vene zabilježenu kao TEAE u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Predožiranje može potaknuti prekomjerno povećanje broja trombocita te posljedično izazvati medicinsko stanje koje može uzrokovati trombozu i tromboemboliju. Ne postoji određeni antidot za predožiranje lusutrombopagom. Broj trombocita mora se često mjeriti, a stanje bolesnika pažljivo promatrati. Budući da je stopa vezanja lusutrombopaga za proteine u serumu visoka, smatra se da hemodijaliza neće biti učinkovita.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, drugi sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX07

#### Mehanizam djelovanja

Lusutrombopag je peroralno djelatan agonist receptora TPO. Lusutrombopag djeluje na krvotvorne matične stanice i na transmembransku domenu ljudskih TPO-receptora izraženih na megakariocitima, čime potiče megakariocite na proliferaciju i diferencijaciju putem signalnog transdukcijskog puta za povećanje njihovog stvaranja sličnog onome kakvim se koristi endogeni TPO te tako dovodi do trombocitopoeze.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 radi ocjene lusutrombopaga naspram placeba u trombocitopeničnih ispitanika (broj trombocita  $< 50\,000/\mu\text{l}$ ) s kroničnom bolešću jetre (Child-Pugh stadij A i B) u kojih su se provodili elektivni invazivni postupci (isključujući laparatomiju, torakotomiju, kraniotomiju, otvorenu operaciju srca, resekciju organa ili parcijalnu resekciju organa) u Japanu (M0631 (L-PLUS 1)) i mnogim drugim zemljama (M0634 (L-PLUS 2)). Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala lusutrombopag u dozi od 3 mg i skupinu koja je primala placebo. Randomizacija je bila stratificirana prema broju trombocita na probiru/početku ispitivanja i primarnom invazivnom postupku. Ispitivani lijek primjenjivao se peroralno do 7 dana. Broj trombocita izmjeren je između 5. i 7. dana prije primjene ispitivanog lijeka. Primjena ispitivanog lijeka bila je zaustavljena ako je broj trombocita bio  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  zajedno s povećanjem za  $\geq 20\,000/\mu\text{l}$  od početne vrijednosti.

Invazivni postupak proveden je između 9. i 14. dana.

U ispitivanju M0631, lusutrombopag ili placebo jedanput na dan primalo je 96 ispitanika:

48 ispitanika u skupini liječenoj lusutrombopagom i 48 ispitanika u skupini koja je primala placebo. Osmam ispitanika liječenih lusutrombopagom i 2 ispitanika koja su dobivala placebo primala su terapiju kraće od 7 dana jer su zadovoljili kriterij za terapijski odgovor prije 7. dana. Od 48 ispitanika u skupini liječenoj lusutrombopagom, 40 ispitanika primalo je lusutrombopag 7 dana, 4 ispitanika 6 dana, 1 ispitanik 5 dana, a 3 ispitanika 4 dana. Od 48 ispitanika u skupini koja je primala placebo, njih 46 primalo je placebo 7 dana, a 2 ispitanika 4 dana.

U ispitivanju M0634 bilo je randomizirano 215 ispitanika: 108 u skupinu liječenu lusutrombopagom u dozi od 3 mg i 107 u skupinu koja je primala placebo. Jedan ispitanik u skupini liječenoj lusutrombopagom povukao se iz ispitivanja prije primjene ispitivanog lijeka. U skupini liječenoj lusutrombopagom, 73/107 ispitanika (68,2%) primalo je ispitivani lijek 7 dana. Od preostalih ispitanika u skupini liječenoj lusutrombopagom, 15 ispitanika primalo je ispitivani lijek 4 dana, 8 ispitanika tijekom 5, a 11 tijekom 6 dana. U skupini koja je primala placebo, 94/107 ispitanika (87,9%) primalo je ispitivani lijek 7 dana. Od preostalih ispitanika u skupini koja je primala placebo, 5 ispitanika primalo je ispitivani lijek 4 dana, 4 ispitanika tijekom 5, a 4 tijekom 6 dana.

Mjera primarnog ishoda u ispitivanju M0631 bila je udio ispitanika kojima nije bila potrebna transfuzija trombocita (tj. postignut broj trombocita bio je  $> 50\,000/\mu\text{l}$ ) prije primarnog invazivnog postupka. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju M0634 bila je udio ispitanika kojima nije bila

potrebna transfuzija trombocita (tj. postignut broj trombocita bio je > 50 000/ $\mu$ l) prije primarnog invazivnog postupka, a hitna terapija zbog krvarenja nije im bila potrebna od trenutka randomizacije do 7 dana nakon primarnog invazivnog postupka.

Da bi se mogla provesti ukupna usporedba rezultata ispitivanja M0631 i M0634, prikazanih u tablicama 2 do 5, podaci iz ispitivanja M0631 ponovno su analizirani prema mjeri primarnog ishoda u ispitivanju M0634. Udio ispitanika kojima nije bila potrebna ni transfuzija trombocita prije primarnog invazivnog postupka, ni hitna terapija zbog krvarenja od trenutka randomizacije do 7 dana nakon primarnog invazivnog postupka, bio je statistički značajno veći u skupini liječenoj lusutrombopagom nego u skupini koja je primala placebo i po pojedinačnom ispitivanju i u analizi objedinjenih podataka (tablica 2).

**Tablica 2 Udio ispitanika kojima nije bila potrebna ni transfuzija trombocita ni hitna terapija**

	Ispitivanje M0631		Ispitivanje M0634		Ukupno	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Udio ispitanika [a] (broj ispitanika)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Usporedba s placebom [b]: razlika udjela (95% CI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Udio ispitanika kojima nije bila potrebna ni transfuzija trombocita prije primarnog invazivnog postupka ni hitna terapija (uključujući i transfuziju trombocita) zbog krvarenja od trenutka randomizacije do 7 dana nakon primarnog invazivnog postupka. Uz ispitanike koji su primili transfuziju trombocita, ispitanici u kojih nije proveden invazivni postupak bez obzira na razlog smatrani su ispitanicima koji su primili transfuziju trombocita.

[b] Cochran-Mantel-Haenszelov test sa stratifikacijom prema početnom broju trombocita. U analizi objedinjenih podataka, dodana je stratifikacija prema ispitivanju. P-vrijednost i rasponi pouzdanosti izračunani su pomoću Waldove metode.

Ključne mjere sekundarnih ishoda u ispitivanjima M0631 i M0634 bile su:

*Udio ispitanika kojima nije bila potrebna transfuzija trombocita tijekom ispitivanja (od 1. do 35. dana)*

Udio ispitanika kojima nije bila potrebna transfuzija trombocita tijekom ispitivanja bio je značajno veći i u skupinama liječenima lusutrombopagom u pojedinačnim ispitivanjima i u objedinjenoj skupini (ispitivanja M0631 i M0634) liječenoj lusutrombopagom u usporedbi s placebom (tablica 3).

**Tablica 3 Udio ispitanika kojima nije bila potrebna transfuzija trombocita tijekom ispitivanja (od 1. do 35. dana)**

	Ispitivanje M0631		Ispitivanje M0634		Ukupno	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Udio ispitanika [a] (broj ispitanika)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Usporedba s placebom [b]: razlika udjela (95% CI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Udio ispitanika kojima nije bila potrebna transfuzija trombocita tijekom ispitivanja (tj. od 1. do 35. dana). Uz ispitanike koji su primili transfuziju trombocita, ispitanici u kojih nije proveden invazivni postupak bez obzira na razlog smatrani su ispitanicima koji su primili transfuziju trombocita.

[b] Cochran-Mantel-Haenszelov test sa stratifikacijom prema početnom broju trombocita. U analizi objedinjenih podataka, dodana je stratifikacija prema ispitivanju. Vrijednost p i rasponi pouzdanosti izračunani su pomoću Waldove metode.

#### *Udio ispitanika s terapijskim odgovorom*

Udio ispitanika koji su tijekom ispitivanja zadovoljili kriterij za terapijski odgovor (definiran kao povećanje broja trombocita na  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  uz povećanje za  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  od početne vrijednosti) bio je značajno veći i u skupinama liječenima lusutrombopagom u pojedinačnim ispitivanjima i u objedinjenoj (ispitivanja M0631 i M0634) skupini liječenoj lusutrombopagom u usporedbi s placebom (tablica 4).

**Tablica 4 Udio ispitanika s terapijskim odgovorom**

	Ispitivanje M0631		Ispitivanje M0634		Ukupno	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Udio ispitanika [a] (broj ispitanika)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Usporedba s placebom [b]: razlika udjela (95% CI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Ispitanik s terapijskim odgovorom definiran je kao ispitanik u kojeg je broj trombocita postigao vrijednost  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  uz povećanje za  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  od početne vrijednosti. Ispitanikom u kojeg nije bilo terapijskog odgovora smatrao se ispitanik koji je zadovoljio kriterij za terapijski odgovor tek nakon transfuzije trombocita.

[b] Cochran-Mantel-Haenszelov test sa stratifikacijom prema početnom broju trombocita. U analizi objedinjenih podataka, dodana je stratifikacija prema ispitivanju. Vrijednost p i rasponi pouzdanosti izračunani su pomoću Waldove metode.

#### *Trajanje povećanja broja trombocita na $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$*

Trajanje povećanja broja trombocita na  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  u ispitivanjima M0631 i M0634 i objedinjenoj skupini (ispitivanja M0631 i M0634) liječenoj lusutrombopagom bilo je značajno dulje nego ono uz placebo (tablica 5).

**Tablica 5 Trajanje povećanja broja trombocita na  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$**

	Ispitivanje M0631		Ispitivanje M0634		Ukupno	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Ukupno						
- n	48	48	107	107	155	155
- Medijan (dani)	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 vrijednost [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = 25. percentil; Q3 = 75. percentil

[a] P-vrijednost izračunana je van Elterenovim testom uz stratifikaciju prema transfuziji trombocita. U analizi objedinjenih podataka, dodana je stratifikacija prema ispitivanju.

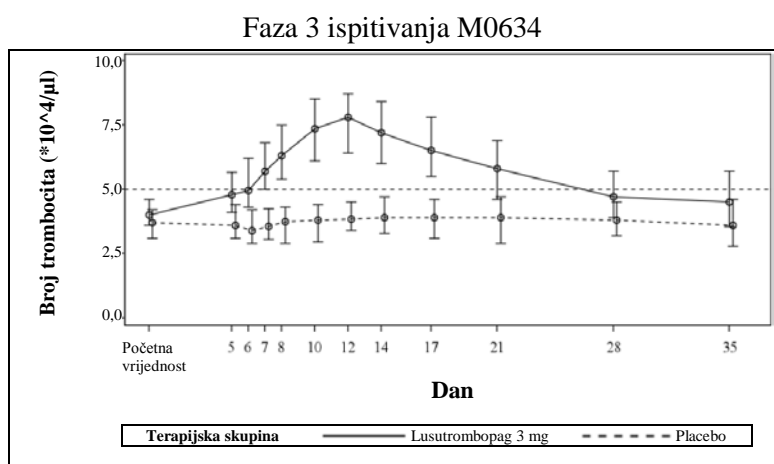
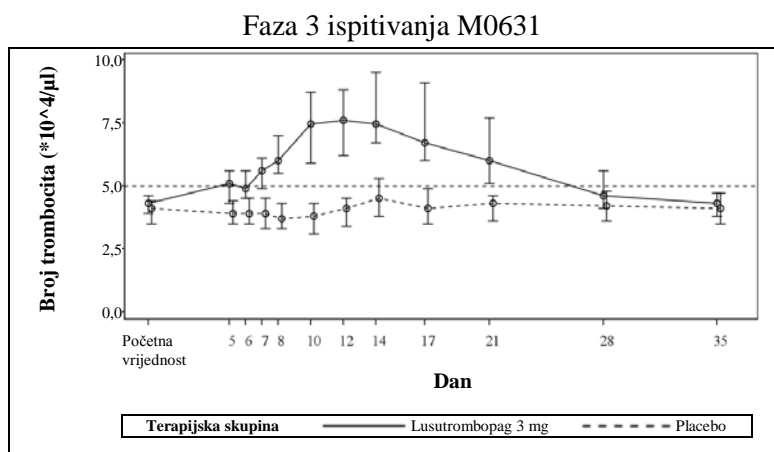
#### *Promjene broja trombocita tijekom vremena*

U ispitivanjima M0631 i M0634 srednja vrijednost (raspon) maksimalnog broja trombocita u ispitanika bez transfuzije trombocita u skupini liječenoj lusutrombopagom iznosila je 90 200 (od 59 000 do 145 000)/ $\mu\text{l}$  odnosno 86 900 (od 25 000 do 219 000)/ $\mu\text{l}$ . Medijan (raspon) vremena do postizanja maksimalnog broja trombocita bio je 14,0 (od 6 do 28) dana te 12,0 (od 5 do 35) dana, a nakon toga se očekivalo smanjenje broja trombocita.

Promjene broja trombocita tijekom vremena u ispitanika liječenih lusutrombopagom bez transfuzije trombocita i ispitanika koji su primali placebo s transfuzijom trombocita u ispitivanjima M0631 i M0634 prikazane su na slici 1.



**Slika 1** Profil broja trombocita tijekom vremena u ispitivanjima faze 3 u trombocitopeničnih bolesnika s kroničnom bolešću jetre (ispitanici liječeni lusutrombopagom bez transfuzije trombocita i ispitanici koji su primali placebo s transfuzijom trombocita)



#### *Bolesnici s teškim oštećenjem jetre*

Tri su ispitanika s bolešću jetre stupnja C prema Child-Pugh klasifikaciji bila pogrešno uključena u ispitivanje M0634 (svi u skupinu liječenu lusutrombopagom). Sva 3 ispitanika primila su 7-dnevnu terapiju lusutrombopagom. Ovi ograničeni podaci nisu ukazali na poremećeni obrazac povećanja broja trombocita u ove podpopulacije.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Mupleo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za trombocitopeniju kao posljedicu bolesti jetre (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon apsorpcije lusutrombopag postiže vršnu koncentraciju 6 - 8 sati nakon peroralne primjene. Omjeri akumulacije za  $C_{max}$  i AUC iznose približno 2 kod primjene višekratnih doza uz doziranje jedanput na dan i čini se da se dinamička ravnoteža koncentracije lusutrombopaga u plazmi postiže nakon 5. dana. Farmakokinetika lusutrombopaga u populacije s kroničnom bolešću jetre bila je slična onoj u zdravih ispitanika. Farmakokinetički parametri u bolesnika s kroničnom bolešću jetre prikazani su u tablici 6.

**Tablica 6 Farmakokinetički parametri lusutrombopaga nakon doze od 3 mg jedanput na dan u trombocitopeničnih bolesnika s kroničnom bolešću jetre (ispitivanje M0634)**

$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/ml)	CL/F (l/h)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9

Geometrijska sredina (% koeficijenta varijacije) za sve osim  $T_{max}$ , za koji je prikazan medijan (raspon).

#### *Interakcije s hranom*

Ni hrana (uključujući visokokaloričnu prehranu s velikim udjelom masti) ni istodobna primjena s kalcijem nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku lusutrombopaga.

#### Distribucija

Omjer vezanja za proteine ljudske plazme je  $\geq 99,9\%$ . Srednja vrijednost (% koeficijenta varijacije) prividnog volumena distribucije tijekom terminalne faze lusutrombopaga u zdravih odraslih ispitanika (n = 16) iznosila je 39,5 l (23,5%).

U štakora su rezultati pokazali da lusutrombopag i njegovi metaboliti prolaze preko posteljice u fetus.

#### Biotransformacija

Lusutrombopag je supstrat P-gp-a i BCRP-a, ali nije supstrat OATP1B1, OATP1B3 ili OCT1. U ispitivanju masene bilance u ljudi pomoću [ $^{14}$ C]-lusutrombopaga, neizmijenjeni lusutrombopag (97% radioaktivnosti u plazmi) bio je glavna komponenta u cirkulaciji, a otkriveni metaboliti poput desheksila,  $\beta$ -oksidirane karboksilne kiseline, taurinskog konjugata  $\beta$ -oksidirane karboksilne kiseline i acilglukuronida činili su manje od 2,6% radioaktivnosti u plazmi. Komponente radioaktivnosti u stolici činili su nepromijenjeni lusutrombopag (16% primijenjene radioaktivnosti) i metaboliti povezani s  $\beta$ -oksidacijom (35% primijenjene radioaktivnosti), što ukazuje na to da se lusutrombopag prvo metabolizira  $\omega$ -oksidacijom, nakon čega se  $\beta$ -oksidacijom metabolizira O-heksilni postranični lanac. *In vitro* ispitivanja pokazala su da su  $\omega$ -oksidaciji pridonijeli enzimi CYP4 uključujući CYP4A11 i djelomično enzim CYP3A4, pri čemu je nastao 6-hidroksilirani lusutrombopag. U kliničkoj primjeni nisu zabilježene interakcije lijekova putem inhibicije i indukcije bilo kojeg enzima CYP4A. Stoga nije vjerojatno da će induktori i inhibitori enzima CYP4A uključujući CYP4A11 utjecati na farmakokinetiku lusutrombopaga.

Lusutrombopag ima niski potencijal za inhibiciju enzima CYP-a (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4/5) te za indukciju enzima CYP-a (CYP1A2, 2C9 i 3A4) i enzima UGT-a (UGT1A2, 1A6 i 2B7). Lusutrombopag također ima niski potencijal za inhibiciju P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K i BSEP-a. Smatra se da lusutrombopag ne utječe na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovih enzima ili prijenosnika.

#### Eliminacija

Lusutrombopag se u ljudi uglavnom izlučio stolicom (približno 83% u stolici i 1% u mokraći). Geometrijska sredina  $t_{1/2}$  (% koeficijenta varijacije) iznosila je 38,3 sata (18,7%) nakon višekratnog peroralnog doziranja lusutrombopaga od 3 mg.

#### Linearnost/nelinearnost

I  $C_{max}$  i AUC lusutrombopaga povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu doza od 0,25 do 4 mg jedanput na dan nakon višekratne peroralne primjene u bolesnika s kroničnom bolešću jetre.

## Farmakokinetika u populacijskim podskupinama

### *Dob, spol i etnička pripadnost*

Analiza populacijske farmakokinetike na temelju koncentracija lusutrombopaga u plazmi u kliničkim ispitivanjima lusutrombopaga nije pokazala klinički značajan učinak dobi, spola ili etničke pripadnosti na farmakokinetiku lusutrombopaga.

### *Pedijatrijska populacija*

Nisu dobiveni farmakokinetički podaci u djece.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Lusutrombopag se rijetko izlučuje mokraćom (približno 1%). Analiza populacijske farmakokinetike na temelju koncentracije lusutrombopaga u plazmi u kliničkim ispitivanjima lusutrombopaga nije pokazala klinički značajan učinak funkcije bubrega na farmakokinetiku lusutrombopaga.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne očekuje se da će blago i umjereno oštećenje funkcije jetre (blago, Child-Pugh stadij A; umjereno, Child-Pugh stadij B) utjecati na farmakokinetiku lusutrombopaga. Razlike u farmakokinetici jedne doze lusutrombopaga od 0,75 mg u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre i ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre bile su relativno male u usporedbi sa zdravom podudarnom kontrolnom skupinom. Omjeri AUC-a u odnosu na zdravu podudarnu kontrolnu skupinu bili su 1,05 u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 1,20 u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Rasponi opaženih vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\tau}$  preklapali su se među bolesnicima s Child-Pugh stadijima A, B i C. U svih bolesnika s Child-Pugh stadijem C vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\tau}$  nisu premašile maksimalne vrijednosti kod Child-Pugh stadija A i stadija B. Zbog ograničenosti dostupnih informacija, lusutrombopag se ne smije primjenjivati u bolesnika s Child-Pugh stadijem C, osim ako se očekuje da će korist biti veća od očekivanih rizika.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Lusutrombopag ne potiče stvaranje trombocita u vrsta koje se koriste u toksikološkim testiranjima zato što ljudski TPO receptor ima jedinstvene značajke. Stoga podaci iz programa toksikoloških ispitivanja u ovih životinja ne predstavljaju moguće nuspojave povezane s pojačanim farmakodinamičkim učincima lusutrombopaga u ljudi.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno više od maksimalno dopuštenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

U štakora se lusutrombopag i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko, a njihove se koncentracije u mlijeku smanjuju kao i one u plazmi.

### Ponovljena toksičnost

Glavni nalazi u pogledu toksičnosti povezane s primjenom lusutrombopaga uključivali su produljenje PT-a i APTT-a (štakori), povećanu aktivnost ALT-a i AST-a u plazmi (štakori i psi), adrenalnu toksičnost (štakori i psi), lezije kože i predželuca (štakori) i bubrežnu toksičnost (štakori).

Na temelju rezultata ispitivanja u miševa tipa TPOR-Ki/Shi s kimeričnom ljudskom transmembranskom domenom TPO-receptora ubačenom (engl. *knocked-in*) u mišji TPO receptor, kod visoke doze (10 mg/kg na dan) i dugotrajnog liječenja (8 tjedana) lusutrombopagom postoji potencijalni rizik od fibroze koštane srži posredovane ljudskim TPO receptorom.

### Kancerogeneza

Lusutrombopag nije bio kancerogen u mužjaka i ženki miševa pri dozama do 20 mg/kg na dan (doza s izloženošću najmanje 45 puta višom od kliničke izloženosti u odraslih osoba na temelju AUC-a) ni u

mužjaka štakora pri dozama do 20 mg/kg na dan i ženki štakora pri dozi od 2 mg/kg na dan (doze s izloženošću 49 odnosno 30 puta višom od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju AUC-a).

### Mutageneza

Lusutrombopag nije bio genotoksičan kad je testiran testom bakterijske reverzne mutacije, testom kromosomske aberacije na uzgojenim stanicama pluća kineskog hrčka ili *in vivo* mikronukleusnim testom na stanicama koštane srži miša.

### Plodnost

Lusutrombopag nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki i rani embrionalni razvoj štakora pri dozama do 100 mg/kg na dan (izloženost 176 odnosno 252 puta viša od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju AUC-a).

### Embriofetalni razvoj

Lusutrombopag se nije pokazao teratogenim u štakora i kunića pri dozama do 80 mg/kg na dan odnosno 1000 mg/kg na dan. Nisu opaženi nikakvi učinci na vijabilnost fetusa ili embriofetalni razvoj kunića pri dozama do 1000 mg/kg na dan (izloženost 161 puta viša od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju AUC-a). U štakora je lusutrombopag imao štetne učinke na intrauterini rast i skeletnu morfologiju fetusa u obliku: supresije intrauterinog rasta fetusa (mala tjelesna težina fetusa i smanjenje broja osificiranih sternebri) pri dozi od 80 mg/kg na dan, visoke incidencije kratkih prekobrojnih vratnih rebra pri dozi od 40 mg/kg na dan ili višoj, i visoke incidencije kratkih prekobrojnih torakolumbalnih rebra pri dozi od 4 mg/kg na dan ili višoj. Do supresije intrauterinog rasta fetusa i nastanka vratnih rebra dolazilo je uz doze (40 mg/kg na dan ili više) pri kojima se pokazala toksičnost za majku. Isto tako, opažena su kratka prekobrojna torakolumbalna rebra uz doze pri kojima nije bilo toksičnosti za majku. Te su promjene također opažene u mladunčadi generacije F1 4. postnatalnog dana pri dozi od 12,5 mg/kg na dan ili višoj u ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja; međutim, u odraslih životinja generacije F1 nije bilo punog i kratkog prekobrojnog torakolumbalnog rebra. Na temelju ovih rezultata, razina pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora procijenjena je na oko 4 mg/kg na dan (izloženost 23 puta viša od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju AUC-a).

### Prenatalni i postnatalni razvoj

U ispitivanju utjecaja lusutrombopaga u dozama do 40 mg/kg na dan na prenatalni i postnatalni razvoj štakora, štetni učinci lusutrombopaga u dozi od 40 mg/kg na dan na postnatalni razvoj bili su sljedeći: produljenje razdoblja gestacije u majki, mala sposobnost preživljavanja prije prestanka sisanja, zaostajanje u postnatalnom rastu poput kasnije negativne geotaksije ili kasnijeg otvaranja očiju, mala tjelesna težina mladunčadi, nizak indeks plodnosti u ženki, tendiranje malom broj žutih tijela ili implantacija te povećanoj stopi predimplantacijskih gubitaka i abnormalni klinički znakovi kao što su izraženi anularni prsteni na repu nakon prestanka sisanja. Nije bilo utjecaja na graviditet, parturiciju ili laktaciju u majki generacije F0 i postnatalni razvoj mladunčadi generacije F1 pri dozama do 12,5 mg/kg na dan (izloženost 89 puta viša od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju AUC-a).

### Fototoksičnost

Lusutrombopag nije pokazao fototoksični potencijal u ispitivanju kožne fototoksičnosti u bezdlakih miševa u dozama do 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (izloženost 613 puta viša od kliničke izloženosti odraslih osoba na temelju  $C_{max}$  [0,157 µg/ml]).

### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da lusutrombopag može biti vrlo postojan, bioakumulativan i toksičan za okoliš.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

manitol  
mikrokristalična celuloza  
magnezijev oksid  
natrijev laurilsulfat  
hidroksipropilceluloza  
karmelozakalcij  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid  
trietilcitrat  
talk  
crveni željezov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister OPA/aluminijska folija/PVC film zatvoren aluminijskom folijom koja se otvara na potisak, pakiran u kartonskoj kutiji. Jedna kutija sadrži 7 filmom obloženih tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043GR Amsterdam  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1348

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

02/2019

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mupleo 3 mg filmom obložene tablete  
lusutrombopag

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg lusutrombopaga

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043GR Amsterdam  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1348

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Mupleo

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mupleo 3 mg filmom obložene tablete  
lusutrombopag

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Mupleo 3 mg filmom obložene tablete lusutrombopag

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Mupleo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mupleo
3. Kako uzimati Mupleo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Mupleo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Mupleo i za što se koristi**

Mupleo sadrži djelatnu tvar lusutrombopag, koja pripada skupini lijekova pod nazivom agonisti trombopoetinskih receptora. Ovaj lijek pomaže da se poveća broj *krvnih pločica* u krvi. Krvne pločice su sastavni dio krvi i sudjeluju u njezinom zgrušavanju te tako sprječavaju krvarenje.

Mupleo primjenjuje se za **smanjenje rizika od krvarenja tijekom kirurškog zahvata i drugih sličnih postupaka** (uključujući vađenje zuba i endoskopiju). Daje se odraslim osobama koje imaju nizak broj krvnih pločica zbog kronične bolesti jetre.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mupleo**

##### **Nemojte uzimati Mupleo:**

- **ako ste alergični** na lusutrombopag ili neke druge sastojke ovog lijeka (navedene u dijelu 6 pod „Što Mupleo sadrži“).
- Prije nego što uzmete lijek Mupleo **provjerite sa svojim liječnikom** vrijedi li ovo za Vas.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se liječniku:

- **ako je kod Vas prisutan rizik od nastanka krvnih ugrušaka** u venama ili arterijama ili ako ste prije imali krvne ugruške
- **ako imate tešku bolest jetre**
- **ako Vam je uklonjena slezena**
- **ako se liječite interferonom.**

► Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, **obratite se liječniku** prije nego što uzmete Mupleo.

**Znakovi pojave krvnog ugruška:** pazite na bilo koji od niže navedenih znakova:

- **oticanje, bol, toplina, crvenilo** ili osjetljivost u **nozi**

- **iznenadni nedostatak zraka**, osobito uz oštar bol u prsnom košu i ubrzano disanje
- **bol u trbuhu** (abdomenu), otečen trbuh, krv u stolici.

► Ako opazite bilo koji od ovih znakova, **odmah potražite liječničku pomoć**.

### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina zato što lijek nije ispitan u djece i adolescenata.

### Drugi lijekovi i Mulpleo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### Trudnoća i dojenje

**Nemojte uzimati Mulpleo** ako ste trudni, osim ako Vam je to liječnik posebno preporučio. Učinak lijeka Mulpleo tijekom trudnoće nije poznat.

- **Obavijestite svog liječnika** ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.
- **Koristite pouzdane metode kontracepcije** dok uzimate Mulpleo.
- **Ako zatrudnite** za vrijeme liječenja lijekom Mulpleo, **odmah** o tome obavijestite liječnika.

**Nemojte dobiti za vrijeme liječenja** lijekom Mulpleo jer nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko.

→ **Ako već dojite**, odmah se obratite liječniku.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Mulpleo nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada strojevima.

### Mulpleo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati lijek Mulpleo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza:** uzmite jednu tabletu jednom dnevno, svakog dana u isto vrijeme, tijekom samo sedam dana. Tabletu uzmite s tekućinom i progutajte je cijelu. Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tabletu. Može se uzimati uz obrok ili između obroka.

S liječenjem ćete započeti najmanje 8 dana prije kirurškog zahvata ili nekog sličnog postupka. Nemojte mijenjati dozu ni raspored uzimanja lijeka Mulpleo, osim ako Vam je tako rekao liječnik ili ljekarnik.

**Ako imate tešku bolest jetre**, obavijestite o tome liječnika prije uzimanja lijeka Mulpleo.

### Ako uzmete više nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Mulpleo nego što ste trebali, obratite se liječniku ili otidite u bolnicu. Po mogućnosti, pokažite im pakiranje ili ovu uputu o lijeku. Možda će Vas pratiti zbog nuspojave povezanih s prevelikim brojem krvnih pločica, kao što su krvni ugrušci (pogledajte dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“ te dio 4, „Moguće nuspojave“).

### Ako ste zaboravili uzeti tabletu

Ako propustite tabletu lijeka Mulpleo, uzmite je čim se sjetite istog dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.



### **Ako prestanete uzimati Mulpleo**

Nemojte prestati uzimati Mulpleo a da prethodno niste o tome razgovarali s liječnikom i nemojte ga uzimati dulje od 7 dana.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Veći rizik od krvnih ugrušaka**

U nekih osoba može biti prisutan veći rizik od nastanka krvnih ugrušaka, što uključuje i osobe s kroničnom bolešću jetre, a lijekovi poput lijeka Mulpleo mogu pogoršati taj problem.

**Znakovi pojave krvnog ugruška:** pazite na sve niže navedene znakove:

- **oticanje, bol, toplina, crvenilo** ili osjetljivost u **nozi**
- **iznenadni nedostatak zraka**, osobito uz oštar bol u prsnom košu i ubrzano disanje
- **bol u trbuhu** (abdomenu), otečen trbuh, krv u stolici.

► Ako opazite bilo koji od ovih znakova, **odmah potražite liječničku pomoć.**

### **Česte nuspojave**

*(mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba)*

- glavobolja
- mučnina
- krvni ugrušak u jetri (tromboza portalne vene)
- osip.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Mulpleo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Mulpleo sadrži

- Djelatna tvar je lusutrombopag. Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg lusutrombopaga.
- Drugi sastojci su:
  - **Jezgra tablete:** manitol, mikrokristalična celuloza, magnezijev oksid, natrijev laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, karmelozakalcij i magnezijev stearat
  - **Film-ovojnica:** hipromeloza, titanijev dioksid, trietilcitrat, talk i crveni željezov oksid (E172)

### Kako Mulpleo izgleda i sadržaj pakiranja

Mulpleo 3 mg filmom obložene tablete svjetlocrvene su, okrugle, filmom obložene tablete promjera 7,0 mm, s utisnutim zaštitnim znakom tvrtke Shionogi iznad identifikacijske oznake „551” na jednoj strani te utisnutom jačinom „3” na drugoj strani.

Mulpleo se isporučuje u aluminijskim blisterima u kartonskoj kutiji koja sadrži 7 filmom obloženih tableta.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043GR Amsterdam  
Nizozemska

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK**  
Shionogi B.V. Tel/Tel./Тел./Тlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:  
+31 (0) 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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.