

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mupleo 3 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

3 mg luszutrombopag filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Halványpiros, 7,0 mm méretű kerek filmtabletta, melynek egyik oldalán mélynyomással az „551” azonosítókód felett a Shionogi védjegy, másik oldalán pedig a hatáserőséget jelző mélynyomású „3”-as szám szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Mupleo olyan krónikus májbetegség nagyfokú thrombocytopeniájának kezelésére javallott, akik invazív beavatkozáson esnek át (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 3 mg luszutrombopag naponta egyszer, 7 napon át.

A beavatkozást a luszutrombopag-kezelés megkezdését követő 9. nap után kell elvégezni. A thrombocytaszámot a beavatkozás előtt ellenőrizni kell.

Kihagyott adag

Ha kimaradt egy adag, a lehető leghamarabb be kell venni. A kihagyott adag pótlására nem szabad kétszeres adagot bevenni.

A kezelés időtartama

A Mupleo 7 napnál hosszabb ideig nem szedhető.

Különleges populációk

Idős betegek

A 65 éves és idősebb betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádium) szenvedő betegeknek a Mulpleo biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták, mivel korlátozott adat áll rendelkezésre (lásd 4.4 és 5.1 pont). Ilyen betegeknek az adagolás módosítása várhatóan nem szükséges. A luszutrombopag-terápia súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek csak abban az esetben kezdhető meg, ha a terápia várható előnye felülmúlja a várható kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe (Child-Pugh „A” stádium) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh „B” stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek az adagolás módosítása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot gyermekek és serdülők esetében (18 éves kor alatt) nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Mulpleo szájon át alkalmazandó. A filmtablettát naponta egyszer, folyadékkal kell bevenni, egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni, kettétörni vagy porrá törni. Étkezés közben, vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

A krónikus májbetegségben szenvedő betegeknek fennáll a vena portae és a vena mesentericák thrombosisának kockázata. A kockázatot invazív beavatkozás fokozhatja. Ismert, hogy a thrombopoetin- (TPO-) receptor-agonisták alkalmazása kapcsán a thrombocytaszám emelkedését eredményező hatásmechanizmuson alapuló thromboemboliás és thromboticus szövődmények fordulnak elő. A thromboemboliás események tekintetében a thrombocytaszámtól függetlenül óvatosság szükséges, az invazív beavatkozások után csakúgy, mint a kezelés utáni időszakban. Azoknál a betegeknek, akiknél thrombosis vagy thromboembolia áll fenn vagy szerepel a kórelőzményben, illetve akiknél a vena portae főtrzsében nem észlelhető véráramlás a máj felé, vagy akiknél veleszületett coagulopathia áll fenn, fokozott lehet a thrombosis, illetve a thromboembolia kockázata. Ilyen betegek luszutrombopag-kezelése alatt klinikai ellenőrzés szükséges.

Súlyos májkárosodás

A luszutrombopag súlyos (Child-Pugh „C” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknek történő alkalmazásáról korlátozott információ áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). A luszutrombopagot ilyen betegeknek csak akkor szabad alkalmazni, ha a várható előny felülmúlja a várható kockázatokat (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek instabil állapota miatt a klinikai gyakorlatnak megfelelő támogatásban kell részesíteni őket, ennek keretében szükség szerint szorosan monitorozni kell a progrediáló vagy új keletű hepaticus encephalopathia, az ascites és a thrombosis-hajlam vagy vérzési hajlam korai jeleinek előfordulását, ellenőrizni kell a májfunkciót és az alvadási paramétereket, valamint el kell végezni a portalis érhálózat képalkotó vizsgálatát. Továbbá – bár dózismódosítás ezeknél a betegeknek nem szükséges – a thrombocytaszámokat az első adag után körülbelül 5 naponta egyszer, azt követően pedig szükség szerint meg kell határozni. Ha a thrombocytaszám a kiindulási értékhez képest bekövetkezett 20 000/μl-es emelkedés következtében eléri vagy meghaladja az 50 000/μl-t, megfelelő intézkedésekről kell gondoskodni, például le kell állítani a luszutrombopag-kezelést.

Alkalmazása olyan krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél, akik invazív beavatkozáson esnek át

A luszutrombopagot abban az esetben kell alkalmazni, ha a vérzés kockázatát a klinikai laboratóriumi vizsgálatok értékei, például a thrombocytaszám és az alvadási-fibrinolyticus rendszer klinikai laborparaméterei, valamint a klinikai tünetek és az invazív beavatkozás típusa alapján magasnak ítélik. A luszutrombopag laparotomia, thoracotomia, nyílt szívműtét, craniotomia vagy szerveken végzett excisio előtti alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták.

Ismételt kezelés

Korlátozott információ áll rendelkezésre a luszutrombopag olyan betegeknél történő alkalmazásáról, akik korábban kaptak már luszutrombopagot,

Alkalmazása korábban splenectomián átesett betegeknél

A luszutrombopag alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták olyan betegeknél, akiknek a körelőzményében splenectomia szerepel. Azoknál a luszutrombopaggal kezelt betegeknél, akiknek a körelőzményében splenectomia szerepel, gondosan ellenőrizni kell a thrombocytaszámot.

Együttadása interferon készítményekkel

Az interferon készítményekről ismert, hogy csökkentik a thrombocytaszámot, ezért a luszutrombopag interferon készítményekkel történő együttadásakor ezt figyelembe kell venni.

45 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek

A luszutrombopag 45 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A thrombocytaszámot az első adag után körülbelül 5 naponta egyszer, azt követően pedig szükség szerint meg kell határozni. Ha a thrombocytaszám a kiindulási értékhez képest bekövetkezett 20 000/μl-es emelkedés következtében eléri vagy meghaladja az 50 000/μl-t, megfelelő intézkedésekről kell gondoskodni, például le kell állítani a luszutrombopag-kezelést.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

P-gp- és BCRP-inhibitorok

A luszutrombopag szubsztrátja a P-gp-nek és a BCRP-nek, de nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak és az OCT1-nek. A klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban a ciklosporin – a P-gp és BCRP kettős inhibitora – együttadása körülbelül 20%-kal növelte a luszutrombopag C_{max} - és AUC_{inf} -értékét a luszutrombopag önmagában történő alkalmazásához képest. Ezért a potenciális interakció akár a P-gp-, akár a BCRP-inhibitorokkal nem zárható ki, dózismódosítás azonban felnőtteknél a 3 mg-os ajánlott klinikai adag mellett nem szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás

A Mupleo-t fogamzásgátlás mellett kell alkalmazni (lásd a Terhesség alcímet és az 5.3 pontot).

Terhesség

A luszutrombopag terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A luszutrombopag alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szojtatás

Nem ismert, hogy a luszutrombopag vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek során igazolták, hogy a luszutrombopag kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Mulpleo szoptató nőknek nem adható, mivel állatoknál kiválasztódott az emlőkben termelődő tejbe.

Termékenység

A luszutrombopag hím patkányoknál a felnőtt férfiak szervezetében kialakuló, AUC alapján meghatározott klinikai expozíció 176-szorosának, nőstény patkányoknál pedig a felnőtt nők szervezetében kialakuló, AUC alapján meghatározott klinikai expozíció 252-szereséig terjedő adagokban alkalmazva nem befolyásolta a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a luszutrombopag befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatásprofil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fejfájás (4,7%, 8/171 beteg a luszutrombopag-csoportban; 3,5%, 6/170 beteg a placebo-csoportban), hányinger (2,3%, 4/171 beteg a luszutrombopag-csoportban; 4,1%, 7/170 beteg a placebo-csoportban), vena portae thrombosis (1,2%, 2/171 beteg a luszutrombopag-csoportban; 1,2%, 2/170 beteg a placebo-csoportban) és bőrkiütés (1,2%, 2/171 beteg a luszutrombopag-csoportban; 0%, 0/170 beteg a placebo-csoportban).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban (M0626, M0631 és M0634; N = 171) – amelyekbe olyan krónikus májbetegségben szenvedő thrombocytopeniás betegeket vontak be, akik invazív beavatkozáson estek át – a 3 mg luszutrombopag napi egyszeri, 7 napon át történt alkalmazása mellett megfigyelt mellékhatásokat az 1. táblázat sorolja fel, MedDRA szervrendszeri osztályok szerint.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás - Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Vena portae thrombosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés

^a A gyakoriság besorolása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$).

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

A luszutrombopag 3 mg-os adagjának napi egyszeri, legfeljebb 7 napon át történt alkalmazásával végzett III. fázisú, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban vena portae thrombosisról számoltak be (1,2%, 2/171 beteg), melynek előfordulási gyakorisága hasonló volt a placebo-csoportban tapasztalhoz (1,2%, 2/170 beteg). Egy esetben – csak a luszutrombopag-csoportban – szívkamrai thrombosisról számoltak be (0,6%, 1/171). A IIb fázisú vizsgálatban egy betegnél lépett fel vena portae thrombosis, amelyet a kezelésből eredő nemkívánatos

eseményként (treatment-emergent adverse event, TEAE) jelentettek a luszutrombopag 2 mg-os és 4 mg-os adagjával kezelt csoportokban. TEAE-ként jelentett vena mesenterica thrombosis fordult elő egy betegnél a luszutrombopag 4 mg-os adagjával kezelt csoportban, és két betegnél a placebo-csoportban (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás a thrombocytaszám túlzott mértékű emelkedését válthatja ki, ami a későbbiekben thrombosisra és thromboemboliára hajlamosító állapotot idézhet elő. A luszutrombopag túladagolásának nincs specifikus antidotuma. A thrombocytaszámot gyakran meg kell határozni, és a beteg állapota szoros megfigyelést igényel. Mivel a luszutrombopag fehérjekötődésének aránya a szérumban magas, a hemodialízis vélhetően nem hatásos.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzés elleni szerek, egyéb szisztémás hemosztatikumok, ATC kód: B02BX07

Hatásmechanizmus

A luszutrombopag egy TPO-receptor-agonista, amely szájon át alkalmazva aktív. A luszutrombopag a haematopoeticus őssejtekre, valamint a megakaryocytákon expresszált humán TPO-receptorok transzmembrán doménjére fejt ki hatását, az endogén TPO által a termelés felszabályozására alkalmazott szignál-transzdukciós úthoz hasonló úton proliferációra és differenciálódásra serkentve a megakaryocytákat, ami thrombocytopoesist idéz elő.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A luszutrombopag placebohoz képest történő értékelésére két III. fázisú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek Japánban (M0631 (L-PLUS 1)) és több más országban (M0634 (L-PLUS 2)) olyan, krónikus májbetegségben (Child-Pugh „A” és „B” stádium) szenvedő thrombocytopeniás (50 000/μl alatti thrombocytaszám) vizsgálati alanyok bevonásával, akik elektív invazív beavatkozáson (kivéve: laparotomia, thoracotomia, craniotomia, nyílt szívűműtét, szervrezekció vagy részleges szervrezekció) estek át. A vizsgálati alanyokat 1:1 arányban randomizálták 3 mg luszutrombopag vagy placebo alkalmazására. A randomizáció során rétegzést alkalmaztak a szűréskor/a vizsgálat kezdetén meghatározott thrombocytaszám és az elsődleges invazív beavatkozás szerint. A vizsgálati készítményt szájon át alkalmazták legfeljebb 7 napig. Az 5-7. napon a vizsgálati készítmény beadása előtt meghatározták a thrombocytaszámot. Ha a thrombocytaszám 50 000/μl vagy magasabb volt, és egyúttal legalább 20 000/μl mértékű növekedést mutatott a vizsgálat kezdetéhez képest, akkor leállították a vizsgálati készítmény alkalmazását.

A 9. és a 14. nap között invazív beavatkozást végeztek.

Az M0631 vizsgálatban 96 vizsgálati alany kapott luszutrombopagot vagy placebót naponta egyszer: a luszutrombopag-csoportban 48 vizsgálati alany és a placebo-csoportban szintén 48 vizsgálati alany. A luszutrombopaggal kezelték közül 8 vizsgálati alany, a placebóval kezelték közül pedig 2 vizsgálati alany 7 napnál rövidebb ideig kapta a kezelést, mivel esetükben a 7. nap előtt teljesültek a responder

státusz kritériumai. A luszutrombopag-csoportba tartozó 48 vizsgálati alany közül 40 vizsgálati alany 7 napon át, 4 vizsgálati alany 6 napon át, 1 vizsgálati alany 5 napon át, 3 vizsgálati alany pedig 4 napon át kapta a luszutrombopagot. A placebo-csoportba tartozó 48 vizsgálati alany közül 46-ot 7 napon át, kettőt pedig 4 napon át kezeltek.

Az M0634 vizsgálatban 215 vizsgálati alanyt randomizáltak a vizsgálatba: 108 vizsgálati alanyt a 3 mg luszutrombopaggal kezelt csoportba, 107 vizsgálati alanyt pedig a placebo-csoportba. A luszutrombopag-csoportban egy vizsgálati alany a vizsgálati készítmény alkalmazása előtt kilépett a vizsgálatból. A luszutrombopag-csoportban 107 közül 73 vizsgálati alany (68,2%) kapta 7 napon át a vizsgálati készítményt. A luszutrombopag-csoportba tartozó többi vizsgálati alany közül 15-en 4 napon át, 8-an 5 napon át, 11-en pedig 6 napon át kapták a vizsgálati készítményt. A placebo-csoportban 107 közül 94 vizsgálati alany (87,9%) kapta 7 napon át a vizsgálati készítményt. A placebo-csoportba tartozó többi vizsgálati alany közül 5-en 4 napon át, 4-en 5 napon át, 4-en pedig 6 napon át kapták a vizsgálati készítményt.

Az M0631 vizsgálatban az elsődleges végpont azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya volt, akik a primer invazív beavatkozás előtt nem igényeltek thrombocytá-transzfúziót (vagyis 50 000/μl feletti thrombocytaszámot értek el). Az M0634 vizsgálatban az elsődleges végpont azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya volt, akik a primer invazív beavatkozás előtt nem igényeltek thrombocytá-transzfúziót (vagyis 50 000/μl feletti thrombocytaszámot értek el), és a randomizációtól a primer invazív beavatkozás utáni 7. nap végéig terjedő időszakban nem igényeltek vérzés miatti mentő kezelést.

Ahhoz, hogy lehetővé váljon az M0631 és az M0634 vizsgálat eredményeinek 2-5. táblázatban bemutatott összesített összehasonlítása, elvégezték az M0631 vizsgálatból kapott adatok ismételt elemzését az M0634 vizsgálatban alkalmazott elsődleges végpont szerint. Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik a primer invazív beavatkozás előtt nem igényeltek thrombocytá-transzfúziót, és a randomizációtól a primer invazív beavatkozás utáni 7. nap végéig terjedő időszakban nem igényeltek vérzés miatti mentő kezelést, az egyes vizsgálatokban és az összesített elemzésekben is statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt a luszutrombopag-csoportban, mint a placebo-csoportban (2. táblázat).

2. táblázat: Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik sem thrombocytá-transzfúziót, sem mentő kezelést nem igényeltek

	M0631 vizsgálat		M0634 vizsgálat		Összesítve	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Vizsgálati alanyok aránya [a] (vizsgálati alanyok száma)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Összehasonlítás placebóval [b]: Az arány különbsége (95%-os CI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = luszutrombopag

[a] Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik a primer invazív beavatkozás előtt nem igényeltek thrombocytá-transzfúziót, és a randomizációtól a primer invazív beavatkozás utáni 7. nap végéig terjedő időszakban nem igényeltek vérzés miatti mentő kezelést (a thrombocytá-transzfúziót is beleértve). Azokon a vizsgálati alanyokon kívül, akik thrombocytá-transzfúziót kaptak, azokat a vizsgálati alanyokat is thrombocytá-transzfúzióban részesülteként vették figyelembe, akiknél nem végeztek invazív beavatkozást, függetlenül a beavatkozás elmaradásának okától.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-próba, melynek során a kiindulási thrombocytaszám szerinti rétegzést végeztek. Az összesített adatok elemzésekor a vizsgálat szerinti rétegzést végeztek. A p-értéket és a konfidencia-intervallumot a Wald-módszerrel számították ki.

Az M0631 és az M0634 vizsgálatban a fő másodlagos végpont a következő volt:

Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik a vizsgálat alatt (vagyis az 1. naptól a 35. napig) nem igényeltek thrombocyta-transzfúziót

Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik a vizsgálat alatt nem igényeltek thrombocyta-transzfúziót, az egyes vizsgálatok luszutrombopag-csoportjaiban, valamint az (M0631 és az M0634 vizsgálatból) összevont luszutrombopag-csoportban egyaránt szignifikánsan magasabb volt a placebohoz képest (3. táblázat).

3. táblázat: Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik a vizsgálat alatt (vagyis az 1. naptól a 35. napig) nem igényeltek thrombocyta-transzfúziót

	M0631 vizsgálat		M0634 vizsgálat		Összesítve	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Vizsgálati alanyok aránya [a] (vizsgálati alanyok száma)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Összehasonlítás placeboval [b]: Az arány különbsége (95%-os CI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akik a vizsgálat alatt (vagyis az 1. naptól a 35. napig) nem igényeltek thrombocyta-transzfúziót. Azokon a vizsgálati alanyokon kívül, akik thrombocyta-transzfúziót kaptak, azokat a vizsgálati alanyokat is thrombocyta-transzfúzióban részesülteként vették figyelembe, akiknél nem végeztek invazív beavatkozást, függetlenül a beavatkozás elmaradásának okától.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-próba, melynek során a kiindulási thrombocytaszám szerinti rétegzést végeztek. Az összesített adatok elemzésekor a vizsgálat szerinti rétegzést végeztek. A p-értéket és a konfidencia-intervallumot a Wald-módszerrel számították ki.

A reszponderek aránya

Azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya, akiknél a vizsgálat alatt teljesült a reszponder státusz kritériuma (a meghatározás szerint a thrombocytaszám legalább 50 000/μl-re történő emelkedése mellett a kiindulási értékhez képest elért legalább 20 000/μl-es emelkedés), az egyes vizsgálatok luszutrombopag-csoportjaiban, valamint az (M0631 és az M0634 vizsgálatból) összevont luszutrombopag-csoportban egyaránt szignifikánsan magasabb volt a placebohoz képest (4. táblázat).

4. táblázat: A reszponderek aránya

	M0631 vizsgálat		M0634 vizsgálat		Összesítve	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Vizsgálati alanyok aránya [a] (vizsgálati alanyok száma)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Összehasonlítás placeboval [b]: Az arány különbsége (95%-os CI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] A meghatározás szerint reszpondernek tekintették azokat a vizsgálati alanyokat, akiknél a thrombocytaszám legalább 50 000/μl-re történő emelkedése mellett a kiindulási értékhez képest legalább 20 000/μl-es emelkedést sikerült elérni. A vizsgálati alanyt abban az esetben tekintették non-reszpondernek, ha a reszponder státusz kritériuma csak thrombocyta-transzfúzió után teljesült.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-próba, melynek során a kiindulási thrombocytaszám szerinti rétegzést végeztek. Az összesített adatok elemzésekor a vizsgálat szerinti rétegzést végeztek. A p-értéket és a konfidencia-intervallumot a Wald-módszerrel számították ki.

A thrombocytaszám legalább 50 000/μl-re történő emelkedésének tartóssága

Az M0631 és az M0634 vizsgálatban, valamint az (M0631 és M0634 vizsgálatból) összevont luszutrombopag-csoportban a thrombocytaszám legalább 50 000/μl-re történő emelkedése szignifikánsan tartósabbnak bizonyult a placebohoz képest (5. táblázat).

5. táblázat: A thrombocytaszám legalább 50 000/μl-re történő emelkedésének tartóssága

	M0631 vizsgálat		M0634 vizsgálat		Összesítve	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Összesen						
- n	48	48	107	107	155	155
- Medián (napok)	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-érték [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

LUSU = luszutrombopag; Q1 = 25. percentilis; Q3 = 75. percentilis

[a] A p-értéket a van Elteren próbával számították ki, melynek során a thrombocyt-transzfúzió szerinti rétegzést alkalmazták. Az összesített adatok elemzésekor a vizsgálat szerinti rétegzést végeztek.

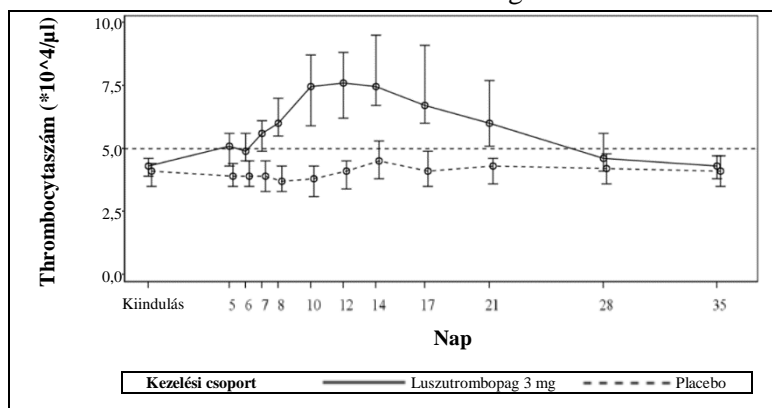
A thrombocytaszám időbeli alakulása

Az M0631 és az M0634 vizsgálat luszutrombopag-csoportjaiban a thrombocyt-transzfúzióban nem részesült vizsgálati alanyoknál az átlagos (tartomány) thrombocytaszám rendre 90 200 (59 000-145 000)/μl és 86 900 (25 000-219 000)/μl volt, míg a maximális thrombocytaszám eléréséig eltelt idő mediánja (tartomány) rendre 14,0 (6-28) nap és 12,0 (5-35) nap volt, ezt követően a thrombocytaszám várhatóan csökkent.

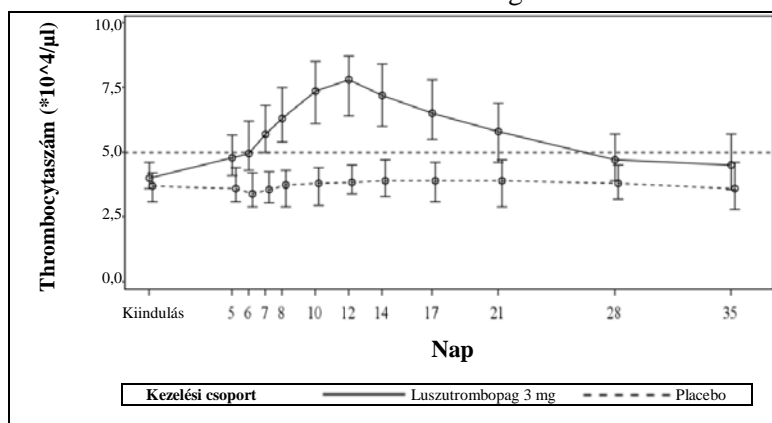
Az 1. ábra mutatja be a thrombocytaszám időbeli alakulását az M0631 és az M0634 vizsgálatban a thrombocyt-transzfúzióban nem részesült, luszutrombopaggal kezelt vizsgálati alanyoknál, valamint a thrombocyt-transzfúzióban részesült, placeboval kezelt vizsgálati alanyoknál.

1. ábra: A thrombocytaszám időbeli alakulásának jellemzői a krónikus májbetegségben szenvedő thrombocytopeniás betegek bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatokban (luszutrombopaggal kezelt, thrombocyt-transzfúzióban nem részesült vizsgálati alanyok és placeboval kezelt, thrombocyt-transzfúzióban részesült vizsgálati alanyok)

A III. fázisú M0631 vizsgálat



A III. fázisú M0634 vizsgálat



Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Az M0634 vizsgálatba tévesen bevontak 3, Child-Pugh „C” stádiumú májbetegségben szenvedő vizsgálati alanyt (mindegyiküket a luszutrombopag-csoportba). Mindhárman 7 napos luszutrombopag-kezelést kaptak. Ez a korlátozott adat nem utalt a thrombocytaszám emelkedésének rendellenes alakulására ebben az alpopulációban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Mulpleo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől májbetegség következtében kialakult thrombocytopenia javallatában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A luszutrombopag orális alkalmazás után felszívódik, csúcskoncentrációját 6-8 óra elteltével éri el. A C_{max} és az AUC akkumulációs aránya napi egyszeri ismételt adagok alkalmazásakor körülbelül 2, és a luszutrombopag az 5. nap után éri el dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját. A luszutrombopag farmakokinetikája az egészséges vizsgálati alanyoknál és a krónikus májbetegségben szenvedők populációjában hasonló volt. A krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél észlelt farmakokinetikai paramétereket a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat A luszutrombopag farmakokinetikai paramétere naponta egyszer 3 mg-os dózis krónikus májbetegségben szenvedő thrombocytopeniás betegeknél történő alkalmazása után (M0634 vizsgálat)

C_{max} (ng/ml)	T_{max} (óra)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/ml)	CL/F (l/óra)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2 737 (36,1)	1,10 (36,1)

(n = 9).

Mértani átlag (%CV), kivéve a T_{max} esetében, amely medián (tartomány).

Kölcsönhatás ételekkel:

Sem a táplálékbevitel (a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étrendet is beleértve), sem a kalciummal történő együttdadás nem gyakorol klinikailag számottevő hatást a luszutrombopag farmakokinetikájára.

Eloszlás

A humán plazmafehérjékhez való kötődés aránya legalább 99,9%-os. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál (n = 16) a luszutrombopag terminális fázisa során az átlagos (%-os variációs koefficiens) látszólagos eloszlási térfogat 39,5 l (23,5%) volt.

Patkányoknál az eredmények azt mutatták, hogy a luszutrombopag és metabolitjai a placentán keresztül átjutnak a magzat szervezetébe.

Biotranszformáció

A luszutrombopag szubsztrátja a P-gp-nek és a BCRP-nek, de nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak vagy az OCT1-nek. A [¹⁴C]-luszutrombopag alkalmazásával végzett humán tömegegyensúly-vizsgálatokban a változatlan luszutrombopag (amely a radioaktivitás 97%-át tette ki a plazmában) volt a fő keringő komponens, míg a kimutatott metabolitok, például a dezhexil, β-oxidált karboxilsav, a β-oxidált karboxilsav taurin-konjugátuma és az acil-glükuronid a plazma radioaktivitásának kevesebb mint 2,6%-át tette ki. A székletben megjelenő radioaktivitás a változatlan luszutrombopagból (a beadott radioaktivitás 16%-a) és a β-oxidációval létrejövő metabolitokból (a beadott radioaktivitás 35%-a) tevődött össze, ami arra utal, hogy a luszutrombopag először ω-oxidáció útján, majd az O-hexil oldallánc β-oxidációja útján metabolizálódik. *In vitro* vizsgálatok az mutatták, hogy a CYP4-enzimek, köztük a CYP4A11 és részben a CYP3A4-enzim is, hozzájárulnak a ω-oxidációhoz, melynek eredményeként 6-hidroxilált luszutrombopag képződik. A klinikai alkalmazás során CYP4A-enzimek gátlása és indukálása útján létrejövő gyógyszerköcsönhatásokat nem jelentettek. Ezért nem valószínű, hogy a CYP4A-enzimek induktorai és inhibitorai – köztük a CYP4A11 – befolyásolják a luszutrombopag farmakokinetikáját.

A luszutrombopag kis potenciállal gátolja a CYP-enzimeket (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 és 3A4/5), és indukálja mind a CYP-enzimeket (CYP1A2, 2C9 és 3A4), mind az UGT-enzimeket (UGT1A2, 1A6 és 2B7). A luszutrombopag szintén kis potenciállal gátolja a P-gp-t, a BCRP-t, az OATP1B1-t, az OATP1B3-at, az OCT1-et, az OCT2-t, az OAT1-et, az OAT3-at, a MATE1-et, a MATE2-K-t és a BSEP-et. A luszutrombopag vélhetően nem befolyásolja azoknak az együtt adott gyógyszereknek a farmakokinetikáját, amelyek szubsztrátjai ezeknek az enzimeknek, illetve transzportereknek.

Elimináció

Emberben a luszutrombopag főként a széklettel választódott ki (körülbelül 83% a széklettel és 1% a vizelettel).

A $t_{1/2}$ mértani átlaga (%-os variációs koefficiens) a luszutrombopag 3 mg-os orális dózisének ismételt alkalmazása után 38,3 óra (18,7%) volt.

Linearitás/nem-linearitás

Krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél a 0,25-4 mg-os tartományba eső orális dózisok napi egyszeri ismételt alkalmazása esetén a luszutrombopagra vonatkozó C_{max} és AUC egyaránt dózisarányosan növekedett.

Farmakokinetika alpopulációkban

Életkor, nem és rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés, amelyet a klinikai vizsgálatokból kapott luszutrombopag plazmakoncentrációk felhasználásával végeztek, azt mutatta, hogy az életkor, a nem vagy a rassz nem gyakorol klinikailag számottevő hatást a luszutrombopag farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél a farmakokinetikai adatokat nem határozták meg.

Vesekárosodás

A luszutrombopag ritkán választódik ki a vizeletbe (körülbelül 1%). Egy populációs farmakokinetikai elemzés, amelyet a klinikai vizsgálatokból kapott luszutrombopag plazmakoncentrációk felhasználásával végeztek, azt mutatta, hogy a veseműködés nem gyakorol klinikailag számottevő hatást a luszutrombopag farmakokinetikájára.

Májkárosodás

Az enyhe és közepesen súlyos májkárosodás (enyhe: Child-Pugh „A” stádium; közepesen súlyos: Child-Pugh „B” stádium) várhatóan csekély hatást gyakorol a luszutrombopag farmakokinetikájára. Enyhe májkárosodásban szenvedő és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a luszutrombopag 0,75 mg-os egyszeri dózisának farmakokinetikájában a hasonló jellemzőkkel rendelkező egészséges kontrollcsoporthoz képest tapasztalt különbségek viszonylag kisfokúak voltak. Az enyhe májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok és a hasonló jellemzőkkel rendelkező egészséges kontrollcsoport AUC-értékeinek hányadosa 1,05, míg a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok és a hasonló jellemzőkkel rendelkező egészséges kontrollcsoport AUC-értékeinek hányadosa 1,20 volt.

A Child-Pugh „A”, „B” és „C” stádiumú betegeknek megfigyelt C_{max} és $AUC_{0-\tau}$ értékek tartománya átfedést mutatott. A Child-Pugh „C” stádiumú betegeknek megfigyelt C_{max} és $AUC_{0-\tau}$ értékek egyik betegnél sem haladták meg a Child-Pugh „A” és „B” stádiumú betegeknek észlelt maximális értékeket. Child-Pugh „C” stádiumú betegeknek a korlátozott rendelkezésre álló információ miatt nem szabad alkalmazni a luszutrombopagot, kivéve, ha a várható előny felülmúlja a várható kockázatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A luszutrombopag a toxikológiai vizsgálatokhoz használt fajokban az egyedi, humán TPO-receptor specificitása miatt nem serkenti a thrombocytá-termelődést. Ezért az ilyen állatokkal végzett toxikológiai vizsgálatokból származó adatok az emberben előforduló, fokozott gyógyszerhatással kapcsolatos potenciális mellékhatásokat nem tükrözik.

A nem-klinikai vizsgálatokban csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányoknál a luszutrombopag és metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe, és az anyatejben mérhető koncentráció a plazmakoncentrációval párhuzamosan csökken.

Ismételt adagolású toxicitás

A luszutrombopag alkalmazása kapcsán a következő főbb toxicitásokat észlelték: a protrombin idő (PI) és az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) (patkányoknál) megnyúlása, az ALT és AST (patkány és kutya) aktivitás emelkedése, mellékvese-toxicitás (patkány és kutya), a bőr és az előgyomor elváltozásai (patkány) és vesetoxicitás (patkány).

A luszutrombopag magas adagjai (napi 10 mg/kg) és a hosszú távú (8 hetes) luszutrombopag-kezelés az egér TPO-receptorba integrált kiméra humán TPO-receptor transzmembrán doménnel rendelkező TPOR-Ki/Shi egereknél végzett vizsgálatok eredményei alapján a humán TPO-receptor által mediált csontvelőfibrosis potenciális kockázatával jár.

Karcinogén hatás

A luszutrombopag hím és nőstény egereknél napi 20 mg/kg-ig terjedő dózisok (a felnőtt ember szervezetében kialakuló, AUC alapján meghatározott klinikai expozíció legalább 45-szörösének megfelelő adag), illetve hím patkányoknál napi 20 mg/kg-ig és nőstény patkányoknál napi 2 mg/kg-ig terjedő dózisok (a felnőtt ember szervezetében kialakuló, AUC alapján meghatározott klinikai expozíció 49-szeresének megfelelő adag hímeknél és 30-szorosának megfelelő adag nőstényeknél) alkalmazása mellett nem volt karcinogén hatású.

Mutagén hatás

A luszutrombopag bakteriális reverz mutagenitási tesztben, tenyésztett kínai hörcsög tüdősejteken végzett kromoszóma aberrációs tesztben, illetve egér csontvelősejteken végzett *in vivo* mikronukleusz tesztben nem volt genotoxikus hatású.

Termékenység

A luszutrombopag patkányoknál nem befolyásolta a hímek és a nőstények termékenységét, valamint a korai embrionális fejlődést napi 100 mg/kg-ig terjedő adagokban alkalmazva (a felnőtt emberi szervezet AUC alapján meghatározott klinikai expozíciójának 176-szorosa hímeknél és 252-szerese nőstényeknél).

Embriofötális fejlődés

A luszutrombopag patkányoknál napi 80 mg/kg-ig, nyulaknál pedig napi 1000 mg/kg-ig terjedő adagokban alkalmazva nem mutatott teratogén hatást. Nyulaknál napi 1000 mg/kg-ig terjedő adagokban alkalmazva (a felnőtt emberi szervezet AUC alapján meghatározott klinikai expozíciójának 161-szerese) a magzati életképességre vagy az embriofötális fejlődésre gyakorolt hatást nem tapasztaltak. Patkányoknál a luszutrombopag a következő káros hatásokat fejtette ki a magzati intrauterin növekedésre és skeletális morfológiára: napi 80 mg/kg alkalmazása mellett a magzati intrauterin növekedés gátlása (alacsony magzati testtömeg és az elcsontosodott sternibrák csökkent száma), napi 40 mg/kg és efölötti adagok mellett a rövid, szám feletti cervicalis bordák magas előfordulási gyakorisága, napi 4 mg/kg vagy efölötti adagok mellett a rövid, szám feletti thoracolumbalis bordák magas előfordulási gyakorisága. A magzati intrauterin növekedés gátlása, valamint a cervicalis bordák is olyan adagok mellett jelentkeztek, amelyeknél maternális toxicitást tapasztaltak (40 mg/kg vagy magasabb). Ugyanakkor a rövid thoracolumbalis szám feletti bordák előfordulását maternális toxicitást nem okozó adagok mellett figyelték meg. A pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban napi 12,5 mg/kg vagy magasabb adagok alkalmazása mellett az F1 utódoknál is megfigyelték az elváltozásokat a 4. posztnatális napon, ugyanakkor érett F1 egyedeknél nem tapasztaltak kifejlett vagy rövid, szám feletti thoracolumbalis bordát. Az eredmények alapján a patkányoknál elvégzett embriofötális fejlődési vizsgálatban közel napi 4 mg/kg (a felnőtt emberi szervezet AUC alapján meghatározott klinikai expozíciójának 23-szorosa) volt az a becsült dózis, amely mellett mellékhatás nem figyelhető meg (no observed adverse effect level, NOAEL).

Pre- és posztnatális fejlődés

A patkányoknál, napi 40 mg/kg-ig terjedő adagok alkalmazásával végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban napi 40 mg/kg-ig terjedő adagok alkalmazása mellett a luszutrombopag a következő mellékhatásokat fejtette ki a pre- és posztnatális fejlődésre: a gesztációs időszak meghosszabbodása az anyaállatnál, az utódok csökkent életképessége az elválasztás előtti időszakban, elmaradás a posztnatális növekedésben, például a negatív geotaxis megjelenésének vagy a szemhéjak kinyílásának késése, az utódok alacsony testtömege, a nőstények alacsony termékenységi indexe, a corpus luteumok, illetve a beágyazódások alacsony számára, fokozott preimplantációs veszteségi rátára és kóros klinikai tünetekre, például elválasztás után a farkon megjelenő kifejezett annularis gyűrűkre való hajlam. Napi 12,5 mg/kg-ig terjedő adagokban alkalmazva (a felnőtt emberi szervezet AUC alapján meghatározott klinikai expozíciójának 89-szerese) az F0 utódoknál a vemhességre, az ellésre vagy a laktációra, illetve az F1 utódoknál a posztnatális fejlődésre kifejtett hatást nem tapasztaltak.

Fototoxicitás

A luszutrombopag szőrtelen egereken végzett cutan fototoxicitási vizsgálatban 500 mg/kg-ig (96,3 µg/ml) (a felnőtt emberi szervezet C_{max} [0,157 µg/ml] alapján meghatározott klinikai expozíciójának 613-szorosa) terjedő adagokban nem volt fototoxikus hatású.

Környezeti kockázatbecslés

Környezeti kockázatbecslő vizsgálatok igazolták, hogy a luszutrombopag perzisztálási képessége nagyon magas, bioakkumulációja nagymértékű, és toxikus a környezetre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mannit
Mikrokristályos cellulóz
Magnézium-oxid
Nátrium-lauril-szulfát
Hidroxipropilcellulóz
Karmellóz-kalcium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid
Trietil-citrát
Talkum
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

OPA/alumínium fólia/PVC film buborékcsomagolás átnyomható alumínium fedőfóliával, papírdobozba csomagolva. 7 db filmtablettát tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1348

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

02/2019

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mupleo 3 mg filmtabletta
luszutrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg luszutrombopag filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1348

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Mupleo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mupleo 3 mg filmtabletta
luszutrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Shionogi

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Mupleo 3 mg filmtabletta luszutrombopag

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mupleo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mupleo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Mupleo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mupleo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mupleo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mupleo a *luszutrombopag* nevű hatóanyagot tartalmazza, amely az úgynevezett *trombopoetin-receptor agonista* gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer elősegíti a vérben található *vérlemezkék* számának növelését. A vérlemezkék a vér alkotóelemei, amelyek segítenek a vér megalvadásában, ezáltal a vérzés megelőzésében játszanak szerepet.

A Mupleo-t a **műtétek és egyéb beavatkozások** (a foghúzást és a tükrözéssel vizsgálatot is beleértve) **alatti vérzés kockázatának csökkentésére** alkalmazzák. Olyan felnőtteknek adható, akiknél krónikus májbetegség következtében alacsony a vérlemezkék száma.

2. Tudnivalók a Mupleo szedése előtt

Ne szedje a Mupleo-t:

- **ha allergiás** a luszutrombopagra vagy a gyógyszer (6. pontban: „*Mit tartalmaz a Mupleo?*” felsorolt) egyéb összetevőjére.
 - Ha ez vonatkozik Önre, **beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt megkezdene a Mupleo szedését.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával:

- **ha fennáll Önnél a vérrögzéződés kockázata** a visszerekben vagy a verőerekben, vagy ha korábban előfordult már Önnél vérrögzéződés.
- **ha súlyos májbetegége van.**
- **ha lépeltávolításon esett át.**

- **ha interferon-kezelésben részesül.**

► Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, a Mulpleo szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával.**

A vérrögképződés jelei: figyeljen oda az alábbi **jelekre:**

- **a lábban jelentkező duzzanat, fájdalom, melegség, vörösség** vagy érzékenység.
- **hirtelen jelentkező nehézlégzés**, különösen éles mellkasi fájdalommal vagy gyorsult légzéssel együtt.
- **hasi fájdalom**, haspuffadás, véres széklet.
 - **Azonnal forduljon orvoshoz**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek, mert a gyógyszert gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Mulpleo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Mulpleo-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolta. A Mulpleo terhesség alatti hatása nem ismert.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne.
- A Mulpleo szedésének ideje alatt **alkalmazzon megbízható fogamzásgátló módszert.**
- **Ha mégis teherbe esik** a Mulpleo-kezelés ideje alatt, **azonnal** tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Mulpleo-val végzett **kezelés alatt ne szoptasson**, mert nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe.

→ **Ha már szoptat**, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mulpleo-nak nincs ismert hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A Mulpleo nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Mulpleo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja: vegyen be egy tablettát naponta egyszer, nagyjából ugyanabban az időpontban, mindössze hét napon át. A tablettát folyadékkal vegye be, és egészben nyelje le. Ne rágja szét, ne törje ketté, és ne törje porrá. Beveheti étkezés közben, vagy étkezések között.

A kezelése legalább 8 nappal az Önnél tervezett műtét vagy beavatkozás előtt fog kezdődni. Ne változtasson az adagon vagy a Mulpleo szedésének rendjén, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsolta.

Ha súlyos májbetegségben szenved, a Mulpleo szedésének megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Mulpleo-t vett be

Ha az előírtnál több Mulpleo-t vett be, beszéljen kezelőorvosával, vagy menjen kórházba. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a csomagolást vagy a jelen betegájékoztatót. Ellenőrizni fogják Önnél a vérlemezkeszám túlzott mértékű megemelkedésével járó mellékhatások, például a vérrögök előfordulását (lásd 2. pont: „*Figyelmeztetések és óvintézkedések*” és 4. pont: „*Lehetséges mellékhatások*”).

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát

Ha elfelejtett bevenni egy Mulpleo tablettát, vegye be még aznap, amint eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Mulpleo szedését

Ne hagyja abba a Mulpleo szedését anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna, és ne szedje 7 napnál tovább a Mulpleo-t.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A vérrögződés magasabb kockázata

Bizonyos egyéneknél, köztük a májbetegségben szenvedőknél magasabb lehet a vérrögződés kockázata, és a Mulpleo-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezt a problémát.

A vérrögződés jelei: figyeljen oda az alábbi jelekre:

- **a lában jelentkező duzzanat, fájdalom, melegség, vörösség** vagy érzékenység.
- **hirtelen jelentkező nehézlégzés**, különösen éles mellkasi fájdalommal vagy gyorsult légzéssel együtt.
- **hasi fájdalom**, haspuffadás, véres széklet.

► **Azonnal forduljon orvoshoz**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Gyakori mellékhatások

(10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- fejfájás;
- hányinger;
- a májban keletkező vérrög (kapuvéna trombózis);
- bőrkiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mulpleo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mupleo?

- A készítmény hatóanyaga a luszutrombopag. 3 mg luszutrombopagot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - **Tablettamag:** mannit, mikrokristályos cellulóz, magnézium-oxid, nátrium-lauril-szulfát, hidroxipropilcellulóz, karmellóz-kalcium és magnézium-sztearát.
 - **Filmbevonat:** hipromellóz, titán-dioxid, trietil-citrát, talkum és vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Mupleo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mupleo 3 mg filmtabletta halványpiros, 7 mm méretű kerek filmtabletta, melynek egyik oldalán mélynyomással az „551” azonosítókód felett a Shionogi védjegy, másik oldalán pedig a hatásereőséget jelző mélynyomású „3”-as szám szerepel.

A Mupleo alumínium buboréksomagolásban, 7 db filmtablettát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.