

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mupleo 3 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg lusutrombopagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnoczerwone, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7,0 mm z wytłoczonym znakiem handlowym Shionogi powyżej kodu identyfikacyjnego „551” z jednej strony i mocą tabletki „3” wytłoczoną z drugiej strony.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mupleo jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych inwazyjnym zabiegom (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 3 mg lusutrombopagu raz na dobę przez 7 dni.

Zabieg należy przeprowadzić w 9. dniu od rozpoczęcia leczenia lusutrombopagiem lub później. Przed zabiegiem należy oznaczyć liczbę płytek krwi.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy zażyć produkt leczniczy tak szybko, jak to możliwe. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Czas trwania leczenia

Produktu leczniczego Mupleo nie należy przyjmować dłużej niż przez 7 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Upośledzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Upośledzenie czynności wątroby

Z uwagi na ograniczone dane nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Mulpleo u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u tych pacjentów. Leczenie lusutrombopagiem należy rozpoczynać u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wyłącznie, jeśli spodziewane korzyści przewyższają oczekiwane ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dostosowywanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha) upośledzeniem wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lusutrombopagu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Mulpleo jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę powlekaną należy przyjmować raz na dobę, popijając ją płynem. Należy ją połykać w całości i nie wolno jej żuć, dzielić ani kruszyć. Można ją przyjmować z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby narażeni są na ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej i zakrzepicy żyły kręzkowej. Ryzyko to może wzrosnąć w przypadku inwazyjnego zabiegu. Wiedza o występowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych i zakrzepowych w przypadku stosowania agonistów receptora trombopoetyny (TPO) opiera się na mechanizmie działania związanym ze wzrostem liczby płytek krwi. Należy zachować ostrożność w odniesieniu do incydentów zakrzepowo-zatorowych, także po inwazyjnych zabiegach i po zakończeniu leczenia, niezależnie od liczby płytek krwi. U pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi, obecnością takich powikłań w wywiadzie, brakiem przepływu krwi w kierunku wątroby w głównym pniu żyły wrotnej lub u pacjentów z wrodzoną koagulopatią ryzyko incydentów zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych może być wyższe. U pacjentów tych podczas leczenia lusutrombopagiem należy prowadzić monitorowanie parametrów klinicznych.

Ciężkie upośledzenie czynności wątroby

Dane na temat stosowania lusutrombopagu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) są ograniczone (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów lusutrombopag można stosować wyłącznie, jeśli spodziewane korzyści przewyższają oczekiwane ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ze względu na niestabilny stan zdrowia tych pacjentów należy ich wspierać zgodnie z praktyką kliniczną przez monitorowanie w kierunku wczesnych oznak nasilenia lub pojawienia się nowych objawów encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza oraz ryzyka zakrzepów lub krwawień, monitorowanie czynności wątroby, badania krzepliwości i, w razie potrzeby, obrazowanie układu naczyniowego żyły wrotnej. Ponadto, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych osób, liczbę płytek należy oznaczać co najmniej raz po upływie około 5 dni od pierwszej dawki, a następnie według potrzeb. W przypadku gdy liczba płytek osiągnie poziom $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ w wyniku zwiększenia o $20\ 000\ \mu\text{l}$ w stosunku do wartości wyjściowej, należy podjąć właściwe środki zaradcze, takie jak przerwanie leczenia lusutrombopagiem.

Stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych inwazyjnym zabiegom
Lusutrombopag powinien być stosowany, kiedy ryzyko krwawienia zostanie uznane za wysokie na podstawie wyników klinicznych badań laboratoryjnych, takich jak liczba płytek krwi oraz parametry dotyczące układu krzepnięcia i fibrynolizy, klinicznych objawów podmiotowych oraz rodzaju inwazyjnego zabiegu. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania lusutrombopagu w przypadku jego podawania przed laparotomią, torakotomią, operacją na otwartym sercu, kraniotomią lub wycięciem narządów.

Ponowne leczenie

Dane na temat stosowania lusutrombopagu u pacjentów wcześniej leczonych lusutrombopagiem są ograniczone.

Stosowanie u pacjentów po splenektomii

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania lusutrombopagu u pacjentów po splenektomii. U pacjentów po splenektomii leczonych lusutrombopagiem należy dokładnie monitorować liczbę płytek krwi.

Równoczesne podawanie z produktami zawierającymi interferon

Stwierdzono, że produkty zawierające interferon obniżają liczbę płytek krwi, dlatego należy to uwzględnić w przypadku podawania lusutrombopagu równocześnie z produktami zawierającymi interferon.

Pacjenci z masą ciała < 45 kg

Dane na temat stosowania lusutrombopagu u pacjentów o masie ciała < 45 kg są ograniczone. Liczbę płytek krwi należy oznaczać co najmniej raz po upływie około 5 dni od pierwszej dawki, a następnie według potrzeb. W przypadku gdy liczba płytek osiągnie poziom $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ w wyniku zwiększenia o 20 000 μl w stosunku do wartości wyjściowej, należy podjąć właściwe środki zaradcze, takie jak przerwanie leczenia lusutrombopagiem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory P-gp i BCRP

Lusutrombopag jest substratem P-gp i BCRP, lecz nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3 i OCT1. W badaniu klinicznym interakcji międzylekowych jednoczesne podawanie cyklosporyny, podwójnego inhibitora P-gp i BCRP, powodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC_{inf} lusutrombopagu o ok. 20% w porównaniu z sytuacją podawania samego lusutrombopagu. Choć nie można wykluczyć wpływu potencjalnych interakcji z inhibitorami P-gp lub BCRP, nie jest zalecane dostosowywanie zalecanej dawki klinicznej 3 mg u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Produkt leczniczy Mulpleo należy stosować razem z antykoncepcją (patrz podpunkt „Ciąża” i punkt 5.3).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lusutrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Lusutrombopag nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lusutrombopag lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że lusutrombopag przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Produktu leczniczego Mulpleo nie należy podawać kobietom karmiącym piersią, gdyż stwierdzono jego przenikanie do mleka u zwierząt.

Płodność

Lusutrombopag nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów w dawkach przekraczających odpowiednio do 176 i 252 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lusutrombopag nie ma znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (4,7%, 8/171 pacjentów w grupie otrzymującej lusutrombopag, 3,5%, 6/170 pacjentów w grupie placebo), nudności (2,3%, 4/171 pacjentów w grupie otrzymującej lusutrombopag; 4,1%, 7/170 pacjentów w grupie placebo), zakrzepica żyły wrotnej (1,2%, 2/171 pacjentów w grupie otrzymującej lusutrombopag, 1,2%, 2/170 pacjentów w grupie placebo) i wysypka (1,2%, 2/171 pacjentów w grupie otrzymującej lusutrombopag; 0%, 0/170 pacjentów w grupie placebo).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane lusutrombopagu w dawce 3 mg podawanej raz na dobę przez okres do 7 dni w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby poddawanych inwazyjnemu zabiegowi (M0626, M0631 i M0634; N = 171) wymieniono w tabeli 1, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane - częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zakrzepica żyły wrotnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka

^a Kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Opis wybranych działań niepożądanych

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Zgłaszano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem dawki 3 mg lusutrombopagu podawanej raz na dobę przez okres do 7 dni (1,2%, 2/171 pacjentów); częstość występowania była porównywalna do obserwowanej w grupie placebo (1,2%, 2/170 pacjentów); zgłoszono jeden przypadek zakrzepicy komorowej serca (0,6%, 1/171) tylko w grupie otrzymującej lusutrombopag. W badaniu fazy IIb u jednego pacjenta zgłoszono zakrzepicę żyły wrotnej jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) w grupach otrzymujących lusutrombopag w dawkach 2 mg i 4 mg. U jednego pacjenta w grupie otrzymującej lusutrombopag w dawce 4 mg zgłoszono zakrzepicę żyły krezkowej jako TEAE; u dwóch pacjentów w grupie placebo zgłoszono zakrzepicę żyły krezkowej jako TEAE (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może indukować nadmierny wzrost liczby płytek krwi, prowadząc następnie do stanu medycznego mogącego skutkować incydentami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Nie istnieje swoiste antidotum w przypadku przedawkowania lusutrombopagu. Należy często mierzyć liczbę płytek krwi i dokładnie obserwować stan pacjentów. Jako że odsetek wiązania się lusutrombopagu z białkami w surowicy jest wysoki, nie uważa się, by hemodializa była skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC: B02BX07

Mechanizm działania

Lusutrombopag to agonista receptora TPO czynny po podaniu doustnym. Lusutrombopag działa na krwiotwórcze komórki macierzyste oraz na domenę przez błonową ludzkich receptorów TPO ulegających ekspresji w megakariocytach, stymulując proliferację i różnicowanie megakariocytów za pośrednictwem podobnego szlaku przekazywania sygnałów skutkującego nasileniem wytwarzania do szlaku wykorzystywanego przez endogenną TPO, czego skutkiem jest trombocytopenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby oceniające stosowanie lusutrombopagu w porównaniu z placebo u uczestników z małopłytkowością (liczba płytek krwi < 50 000/ μ l) i przewlekłą chorobą wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha) poddawanych planowym inwazyjnym zabiegom (w tym laparotomii, torakotomii, kraniotomii, operacji na otwartym sercu, resekcji narządu lub częściowej resekcji narządu) w Japonii (M0631 (L-PLUS 1)) oraz w wielu krajach (M0634 (L-PLUS 2)). Uczestników przydzielono w drodze randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących lusutrombopag w dawce 3 mg lub placebo. Randomizację prowadzono ze stratyfikacją według liczby płytek krwi w czasie badań przesiewowych/na początku badania oraz w czasie pierwotnego zabiegu inwazyjnego. Lek badany podawano doustnie przez okres do 7 dni. W dniach 5–7 liczbę płytek krwi mierzono przed podaniem leku badanego. Podawanie leku badanego przerywano, gdy liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50\ 000/\mu$ l, jeśli dodatkowo zaobserwowano jej wzrost o $\geq 20\ 000/\mu$ l w stosunku do początku badania.

Inwazyjny zabieg przeprowadzano między dniem 9. a 14.

W badaniu M0631 96 uczestnikom podawano lusutrombopag lub placebo raz na dobę: 48 uczestnikom w grupie otrzymującej lusutrombopag i 48 uczestnikom w grupie placebo. Ośmiu uczestników leczonych lusutrombopagiem oraz 2 otrzymujących placebo poddano mniej niż 7 dniom leczenia, gdyż spełnili oni kryterium odpowiedzi przed dniem 7. Wśród 48 uczestników w grupie otrzymującej lusutrombopag 40 otrzymywało lusutrombopag przez 7 dni, 4 przez 6 dni, 1 przez 5 dni, a 3 przez 4 dni. Wśród 48 uczestników w grupie placebo 46 było leczonych przez 7 dni, a 2 przez 4 dni.

W badaniu M0634 215 uczestników przydzielono w drodze randomizacji: 108 do grupy otrzymującej lusutrombopag w dawce 3 mg i 107 do grupy placebo. Jeden uczestnik w grupie otrzymującej

lusutrombopag wycofał się z udziału w badaniu przed otrzymaniem leku badanego. W grupie otrzymującej lusutrombopag 73/107 uczestników (68,2%) otrzymywało lek badany przez 7 dni. Wśród pozostałych uczestników w grupie otrzymującej lusutrombopag 15, 8 i 11 otrzymywało lek badany odpowiednio przez 4, 5 i 6 dni. W grupie placebo 94/107 uczestników (87,9%) otrzymywało lek badany przez 7 dni. Wśród pozostałych uczestników w grupie otrzymującej placebo 5, 4 i 4 otrzymywało lek badany odpowiednio przez 4, 5 i 6 dni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania M0631 był odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi (tzn. osiągnięto u nich liczbę płytek krwi > 50 000/ μ l) przed pierwotnym zabiegiem inwazyjnym. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania M0634 był odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi (tzn. osiągnięto u nich liczbę płytek krwi > 50 000/ μ l) przed pierwotnym zabiegiem inwazyjnym ani leczenia doraźnego w związku z krwawieniem od randomizacji do końca 7-dniowego okresu po pierwotnym zabiegu inwazyjnym.

Aby możliwe było ogólne porównanie wyników badań M0631 i M0634, przedstawionych w tabelach 2–5, dane z badania M0631 ponownie przeanalizowano w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego badania M0634. Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi przed pierwotnym zabiegiem inwazyjnym ani leczenia doraźnego w związku z krwawieniem od randomizacji do końca 7-dniowego okresu po pierwotnym zabiegu inwazyjnym był statystycznie istotnie wyższy w grupie otrzymującej lusutrombopag niż w grupie placebo w przypadku analiz pojedynczych badań i analizy zbiorczej (Tabela 2).

Tabela 2 Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi ani leczenia doraźnego

	Badanie M0631		Badanie M0634		Ogółem	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Odsetek uczestników [a] (liczba uczestników)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Porównanie z placebo [b]: Różnica odsetka (95% CI)	61,8 (46,4–77,2)		36,6 (24,6–48,5)		44,4 (34,9–54,0)	
p-wartość	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag.

[a] Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi przed pierwotnym zabiegiem inwazyjnym ani leczenia doraźnego (w tym przetoczenia płytek krwi) w związku z krwawieniem od randomizacji do końca 7-dniowego okresu po pierwotnym zabiegu inwazyjnym. Dodatkowo do uczestników, którzy faktycznie otrzymali przetoczenie płytek krwi, uczestników, których nie poddano zabiegowi inwazyjnemu niezależnie od przyczyny, również uznawano za poddanych przetoczeniu płytek krwi.

[b] Test Cochрана-Mantela-Haenszela z zastosowaniem początkowej liczby płytek krwi jako warstwę. W analizie danych zbiorczych badanie dodano jako warstwę. p-wartość oraz przedział ufności obliczono metodą Walda.

Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniach M0631 i M0634 były:

Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi w czasie trwania badania (od dnia 1. do dnia 35.)

Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi w czasie badania był istotnie wyższy w grupach otrzymujących lusutrombopag w pojedynczych badaniach oraz w zbiorczej grupie otrzymującej lusutrombopag (badania M0631 i M0634) w porównaniu z placebo (tabela 3).

Tabela 3 Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi w czasie trwania badania (od dnia 1. do dnia 35.)

	Badanie M0631		Badanie M0634		Ogółem	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Odsetek uczestników [a] (liczba uczestników)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Porównanie z placebo [b]: Różnica odsetka (95% CI)	63,8 (48,7–78,9)		34,7 (22,6–46,8)		43,8 (34,2–53,4)	
p-wartość	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Odsetek uczestników, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi w czasie trwania badania (tzn. od dnia 1. do dnia 35.). Dodatkowo do uczestników, którzy faktycznie otrzymali przetoczenie płytek krwi, uczestników, których nie poddano zabiegowi inwazyjnemu niezależnie od przyczyny, również uznawano za poddanych przetoczeniu płytek krwi.

[b] Test Cochran-Mantel-Haenszela z zastosowaniem początkowej liczby płytek krwi jako warstwę.

W analizie danych zbiorczych badanie dodano jako warstwę. p-wartość oraz przedział ufności obliczono metodą Walda.

Odsetek osób wykazujących odpowiedź

Odsetek uczestników, którzy spełnili kryterium odpowiedzi w czasie badania (zdefiniowane jako wzrost liczby płytek krwi do $\geq 50,000/\mu\text{l}$ przy wzroście o $\geq 20\,000/\mu\text{l}$ od początku badania) był istotnie wyższy w grupach otrzymujących lusutrombopag w pojedynczych badaniach oraz w zbiorczej grupie otrzymującej lusutrombopag (badania M0631 i M0634) w porównaniu z placebo (tabela 4).

Tabela 4 Odsetek osób wykazujących odpowiedź

	Badanie M0631		Badanie M0634		Ogółem	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Odsetek uczestników [a] (liczba uczestników)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Porównanie z placebo [b]: Różnica odsetka (95% CI)	68,4 (54,4–82,3)		51,7 (41,1–62,4)		56,9 (48,4–65,4)	
p-wartość	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Osobę wykazującą odpowiedź zdefiniowano jako uczestnika, u którego osiągnięto liczbę płytek krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ przy wzroście od początku badania o $\geq 20\,000/\mu\text{l}$. Uczestnika uznawano za osobę niewykazującą odpowiedzi, jeśli spełnił on kryterium odpowiedzi dopiero po przetoczeniu płytek krwi.

[b] Test Cochran-Mantel-Haenszela z zastosowaniem początkowej liczby płytek krwi jako warstwę.

W analizie danych zbiorczych badanie dodano jako warstwę. p-wartość oraz przedział ufności obliczono metodą Walda.

Czas trwania wzrostu liczby płytek krwi do $\geq 50\,000/\mu\text{l}$

Czas trwania wzrostu liczby płytek krwi do $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ w badaniach M0631 i M0634 oraz w zbiorczej grupie otrzymującej lusutrombopag (badania M0631 i M0634) był istotnie wyższy w porównaniu z placebo (tabela 5).

Tabela 5 Czas trwania wzrostu liczby płytek krwi do $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

	Badanie M0631		Badanie M0634		Ogółem	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Ogółem						
- n	48	48	107	107	155	155
- Mediana (dni)	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-wartość [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

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

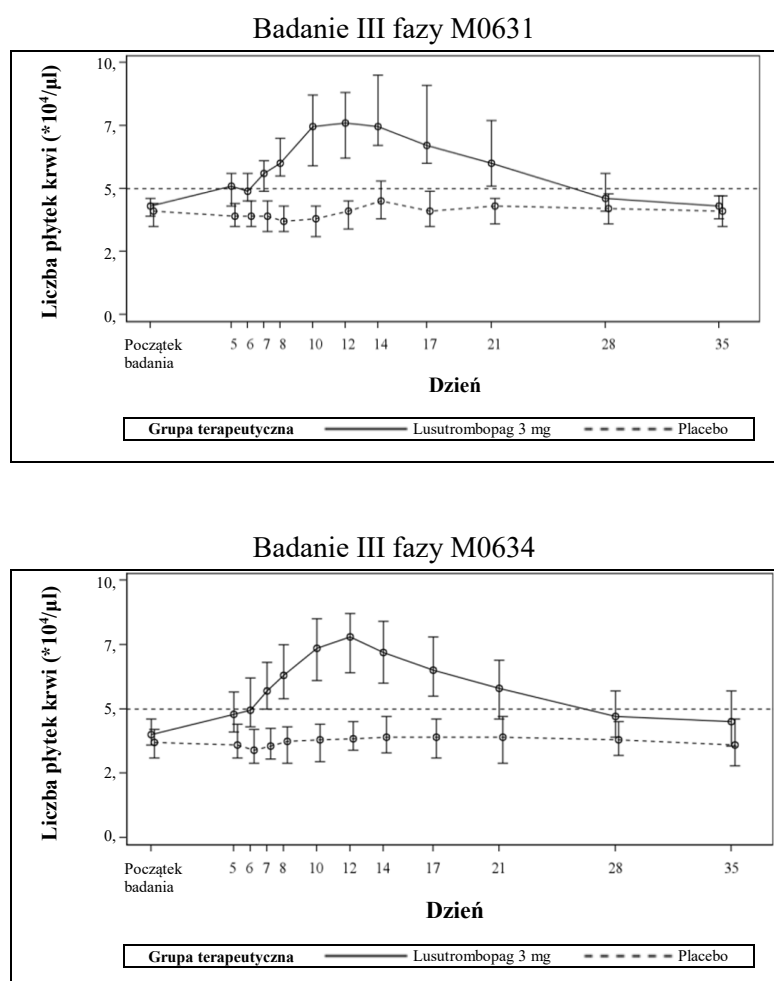
[a] p-wartość obliczano za pomocą testu van Elterena z zastosowaniem przetoczenia lub braku przetoczenia płytek krwi jako warstwy. W analizie danych zbiorczych badanie dodano jako warstwę.

Zależność liczby płytek krwi od czasu

Średnia (zakres) maksymalna liczba płytek krwi u uczestników niepoddanych przetoczeniu krwi w grupie otrzymującej lusutrombopag w badaniach M0631 i M0634 wynosiła odpowiednio 90 200 (59 000–145 000)/ μl oraz 86 900 (25 000–219 000)/ μl , natomiast mediana (zakres) czasu do osiągnięcia maksymalnej liczby płytek krwi wynosiła odpowiednio 14,0 (6–28) dni i 12,0 (5–35) dni, przy czym spodziewany jest późniejszy spadek liczby płytek krwi.

Zależność liczby płytek krwi od czasu u leczonych lusutrombopagiem uczestników niepoddanych przetoczeniu płytek krwi oraz otrzymujących placebo uczestników poddanych przetoczeniu płytek krwi w badaniach M0631 i M0634 przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1 Profile zależności liczby płytek krwi od czasu w badaniach III fazy u uczestników z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby (leczeni lusutrombopagiem uczestnicy niepoddani przetoczeniu płytek krwi oraz otrzymujący placebo uczestnicy poddani przetoczeniu płytek krwi)



Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu M0634 3 pacjentów z chorobą wątroby klasy C w skali Childa-Pugha zostało błędnie włączonych do badania (wszyscy byli w grupie otrzymującej lusutrombopag). Wszyscy troje otrzymali 7 dni leczenia lusutrombopagiem. Uzyskane w ten sposób ograniczone dane sugerowały, że w tej subpopulacji nie występuje nieprawidłowy model wzrostu liczby płytek krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Mulpleo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie lusutrombopagu wchłanianego po podaniu doustnym występuje po 6–8 godzinach od podania. Współczynnik akumulacji C_{max} i AUC wynosi w przybliżeniu 2 przy dawkach wielokrotnych podawanych raz na dobę i wydaje się, że stan stacjonarny stężenia lusutrombopagu w osoczu jest osiągany po 5. dniu. Farmakokinetyka lusutrombopagu była podobna u zdrowych uczestników oraz w populacji osób z przewlekłą chorobą wątroby. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne lusutrombopagu po podawaniu dawki 3 mg raz na dobę pacjentom z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby (badanie M0634)

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

n = 9.

Średnia geometryczna (procentowy współczynnik zmienności) inna niż odnosząca się do T_{max} , która stanowi medianę (zakres).

Interakcje z jedzeniem

Ani jedzenie (w tym dieta bogata w tłuszcze i wysokokaloryczna), ani jednoczesne podawanie z wapniem nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lusutrombopagu.

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi $\geq 99,9\%$. Średnia (procentowy współczynnik zmienności) pozorna objętość dystrybucji w końcowej fazie eliminacji lusutrombopagu u zdrowych dorosłych uczestników (n = 16) wynosiła 39,5 l (23,5%).

U szczurów wyniki wskazywały, że lusutrombopag i jego metabolity przenikają do płodu przez łożysko.

Metabolizm

Lusutrombopag jest substratem P-gp i BCRP, lecz nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. W badaniu równowagi masy u ludzi z zastosowaniem [¹⁴C]-lusutrombopagu lusutrombopag w niezmienionej postaci (97% radioaktywności w osoczu) stanowił główny związek obecny w krążeniu, natomiast metabolity, takie jak postać deheskiowana, kwas karboksylowy poddany β-oksydacji, koniugat tauryny kwasu karboksylowego poddanego β-oksydacji oraz acyloglukoronid, odpowiadały za mniej niż 2,6% radioaktywności wykrytej w osoczu. W stolcu składniki wykazujące radioaktywność obejmowały niezmienioną postać lusutrombopagu (16% podanej dawki radioaktywnej) oraz metabolity związane z β-oksydacją (35% podanej dawki radioaktywnej), co sugeruje, że lusutrombopag jest najpierw metabolizowany na drodze ω-oksydacji, a następnie na drodze β-oksydacji O-heksylowego łańcucha bocznego. W badaniach *in vitro* wykazano, że enzymy z grupy CYP4, w tym CYP4A11 i częściowo CYP3A4, brały udział w ω-oksydacji z wytworzeniem 6-hydroksylowanej postaci lusutrombopagu. W praktyce klinicznej nie zgłaszano interakcji z innymi lekami na drodze hamowania lub indukcji dowolnych enzymów z grupy CYP4A. Dlatego mało

prawdopodobne jest, by inhibitory enzymów z grupy CYP4A, w tym CYP4A11, wpływały na farmakokinetykę lusutrombopagu.

Lusutrombopag wykazuje niski potencjał hamowania enzymów z grupy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4/5) oraz indukowania zarówno enzymów z grupy CYP (CYP1A2, 2C9 i 3A4), jak i enzymów z grupy UGT (UGT1A2, 1A6 i 2B7). Lusutrombopag wykazuje także niski potencjał hamowania P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K i BSEP. Nie uważa się, by lusutrombopag wpływał na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub transporterów.

Eliminacja

Lusutrombopag u ludzi był wydalany głównie ze stolcem (w przybliżeniu 83% ze stolcem i 1% z moczem).

Średnia geometryczna $t_{1/2}$ (procentowy współczynnik zmienności) wynosiła 38,3 h (18,7%) po podaniu wielokrotnym dawki 3 mg lusutrombopagu.

Linijowość lub nielinijowość

Wartości zarówno C_{max} , jak i AUC lusutrombopagu wzrastają proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek w przypadku wielokrotnej dawki doustnej 0,25–4 mg podawanej raz na dobę u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

Zależności farmakokinetyczne w poszczególnych populacjach

Wiek, płeć i rasa

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem wartości stężeń lusutrombopagu w osoczu z badań klinicznych dotyczących lusutrombopagu nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku, płci ani rasy na farmakokinetykę lusutrombopagu.

Dzieci i młodzież

Nie uzyskano danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci.

Upośledzenie czynności nerek

Lusutrombopag jest rzadko wydalany z moczem (w około 1%). W analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem wartości stężeń lusutrombopagu w osoczu z badań klinicznych dotyczących lusutrombopagu nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu czynności nerek na farmakokinetykę lusutrombopagu.

Upośledzenie czynności wątroby

Należy się spodziewać, że łagodne i umiarkowane upośledzenie czynności wątroby (łagodne: klasa A w skali Childa-Pugha; umiarkowane: klasa B w skali Childa-Pugha) będzie miało niewielki wpływ na farmakokinetykę lusutrombopagu. Różnice farmakokinetyki pojedynczej dawki 0,75 mg lusutrombopagu były względnie niewielkie zarówno u uczestników z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby, jak i uczestników z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną osób zdrowych. Stosunek wartości AUC względem dopasowanej grupy kontrolnej osób zdrowych wynosił 1,05 u uczestników z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby oraz 1,20 u uczestników z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby.

Zakresy obserwowanych wartości C_{max} i $AUC_{0-\tau}$ nakładały się wśród pacjentów z klasą A, B i C w skali Childa-Pugha. Wartości C_{max} i $AUC_{0-\tau}$ u wszystkich pacjentów z klasą C w skali Childa-Pugha nie przekraczały maksymalnych wartości obserwowanych w przypadku klasy A i B w skali Childa-Pugha. Ze względu na ograniczone dane nie należy stosować lusutrombopagu u pacjentów z klasą C w skali Childa-Pugha, chyba że spodziewane korzyści przewyższają oczekiwane ryzyko.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lusutrombopag nie stymuluje wytwarzania płytek krwi w gatunkach używanych do celów badań toksykologicznych z powodu wyjątkowej specyficzności ludzkiego receptora TPO. Zatem dane z badań toksykologicznych na tych zwierzętach nie wykazują potencjalnych działań niepożądanych związanych z nasilonym działaniem farmakologicznym u ludzi.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było wystarczające większe niż maksymalna ekspozycja występująca u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U szczurów lusutrombopag i jego metabolity przenikały do mleka, a stężenie związków w mleku spadało wraz z ich stężeniem w osoczu.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Do głównych wyników dotyczących toksyczności związanej z podawaniem lusutrombopagu należały wydłużenie czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*, PT) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*, APTT) (u szczurów), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w osoczu (u szczurów i psów), toksyczny wpływ na nadnercza (u szczurów i psów), zmiany na skórze i w przedłożądku (u szczurów) oraz toksyczny wpływ na nerki (u szczurów).

Wysoka dawka (10 mg/kg mc./dobę) i długotrwałe stosowanie (8 tygodni) lusutrombopagu wiążą się z potencjalnym ryzykiem włóknienia szpiku kostnego za pośrednictwem ludzkiego receptora TPO, za czym przemawiają wyniki badania u myszy TPOR-Ki/Shi z chimeryczną ludzką domeną przezłożną receptora TPO wstawionego do mysiego receptora TPO metodą *knock-in*.

Działanie rakotwórcze

Lusutrombopag nie wykazał działania rakotwórczego u myszy w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę w przypadku samców i samic (dawka przekraczająca co najmniej 45 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC) ani u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę w przypadku samców i 2 mg/kg mc./dobę w przypadku samic (dawka przekraczająca odpowiednio 49 i 30 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC).

Działanie mutagenne

Lusutrombopag nie wykazywał genotoksycznego działania w badaniu mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych, badaniu aberracji chromosomowych prowadzonym na hodowli komórek płuca chomika chińskiego ani w mikrojądrowym badaniu *in vivo* z zastosowaniem komórek szpiku kostnego myszy.

Płodność

Lusutrombopag nie wpływał na płodność samców ani samic i wczesny rozwój zarodków u szczurów w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę (przekraczających odpowiednio 176 i 252 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC).

Rozwój zarodka i płodu

Nie wykazano teratogennego działania lusutrombopagu u szczurów i królików odpowiednio w dawce do 80 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono wpływu na żywotność płodów ani rozwój zarodka i płodu u królików w dawkach do 1000 mg/kg mc./dobę (przekraczających 161 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC). U szczurów obserwowano następujące działania niepożądane lusutrombopagu wpływające na wzrost wewnątrzmaciczny płodów i morfologię kośćca: zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego płodów (niska masa ciała płodów i spadek liczby skostniałych segmentów mostka) przy dawce 80 mg/kg mc./dobę, wysoka częstość występowania krótkich nadliczbowych żeber w okolicy szyjnej przy dawce 40 mg/kg mc./dobę i wyższej oraz wysoka częstość występowania krótkich nadliczbowych żeber w okolicy piersiowo-łędźwiowej przy dawce 4 mg/kg mc./dobę i wyższej. Zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego, a także obecność żeber w okolicy szyjnej stwierdzano przy dawkach 40 mg/kg mc./dobę lub wyższych charakteryzujących się toksycznym działaniem na matkę. Tymczasem występowanie krótkich nadliczbowych żeber w okolicy piersiowo-łędźwiowej obserwowano w dawkach nietoksycznych dla matki. Zmiany te odnotowano także u młodych z pokolenia F1 w 4. dniu po urodzeniu przy dawce 12,5 mg/kg mc./dobę lub wyższej w badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego. Jednak u dojrzałych zwierząt z pokolenia F1 nie stwierdzono w pełni wykształconych ani krótkich nadliczbowych żeber w okolicy piersiowo-łędźwiowej. Na podstawie tych wyników oszacowano, że poziom niewywołujący

dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) jest bliski 4 mg/kg mc./dobę w badaniu rozwoju zarodków i płodów u szczurów (dawka przekraczająca 23 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC).

Rozwój przed- i pourodzeniowy

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego na szczurach otrzymujących dawki do 40 mg/kg mc./dobę zaobserwowano następujące działania niepożądane lusutrombopagu wpływające na rozwój pourodzeniowy przy dawce 40 mg/kg mc./dobę: wydłużenie okresu ciąży u samic szczura, niska żywotność przed odstawieniem od sutka, opóźniony wzrost pourodzeniowy, np. opóźnione wystąpienie ujemnej geotaksji lub opóźnione otwarcie powiek, niska masa ciała młodych, niski wskaźnik płodności u samic, tendencja w kierunku niskiej liczby ciałek żółtych lub implantacji zarodków oraz tendencja w kierunku podwyższonego odsetka utraty zarodków przed implantacją, a także nieprawidłowe objawy kliniczne, takie jak wyraźne pierścienie na ogonie po odstawieniu od sutka. Nie stwierdzono wpływu na ciążę, poród ani laktację u matek z pokolenia F0 ani na rozwój pourodzeniowy u młodych z pokolenia F1 w dawkach do 12,5 mg/kg mc./dobę (przekraczających 89 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na AUC).

Fototoksyczność

Nie stwierdzono potencjalnego działania fototoksycznego lusutrombopagu w badaniu fototoksycznego wpływu na skórę prowadzonym na bezwłosych myszach w dawkach do 500 mg/kg mc. (96,3 µg/ml) (przekraczających 613 razy wartości klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi oparte na C_{max} [0,157 µg/ml])

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że lusutrombopag może być uznany za substancję bardzo trwałą, wykazującą silną zdolność do bioakumulacji i toksyczną dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu tlenek
Laurylosiarczan sodu
Hydroksypropyloceluloza
Karmeloza wapniowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Trietylu cytrynian
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister wykonany z OPA/folii aluminiowej/folii PVC z aluminiową folią pokrywającą, ulegającą perforacji przy wyciskaniu tabletki z opakowania, umieszczony w pudełku kartonowym. Każde pudełko zawiera 7 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1348

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02/2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mupleo 3 mg tabletki powlekane
lusutrombopag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg lusutrombopagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1348

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Mupleo

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mupleo 3 mg tabletki powlekane
lusutrombopag

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Shionogi

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Mupleo 3 mg tabletki powlekane lusutrombopag

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Mupleo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Mupleo
3. Jak przyjmować lek Mupleo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mupleo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Mupleo i w jakim celu się go stosuje

Lek Mupleo zawiera substancję czynną *lusutrombopag*, należącą do grupy leków nazywanych *agonistami receptora trombopoetyny*. Lek pomaga w zwiększeniu liczby *platek krwi* we krwi pacjenta. Płytki krwi to elementy krwi, które przyczyniają się do krzepnięcia krwi, a zatem zapobiegają krwawieniom.

Lek Mupleo stosuje się w celu **zmniejszenia ryzyka krwawienia w czasie operacji i innych zabiegów** (w tym ekstrakcji zębów i endoskopii). Podaje się go dorosłym, u których występuje niska liczba płytek krwi z powodu przewlekłej choroby wątroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Mupleo

Kiedy nie przyjmować leku Mupleo:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na lusutrombopag lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 w części „*Co zawiera lek Mupleo*”).
 - Jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, nie należy przyjmować leku Mupleo i należy **zwrócić się do lekarza**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent jest narażony na ryzyko wystąpienia zakrzepów** w żyłach lub tętnicach lub jeśli wystąpiły u niego zakrzepy w przeszłości;
- **jeśli pacjent cierpi na ciężką chorobę wątroby;**
- **jeśli pacjent ma usuniętą śledzionę;**
- **jeśli pacjent jest leczony interferonem.**

► Jeśli dowolna z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Mulpleo należy **skontaktować się z lekarzem**.

Objawy zakrzepu — należy zwracać uwagę na dowolne z poniższych objawów:

- **obrzęk, ból, rozgrzanie, zaczerwienienie** lub tkliwość **nogi**;
- **nagła duszność**, zwłaszcza jeśli występuje z ostrym bólem w klatce piersiowej i przyspieszeniem oddechu;
- **ból brzucha**, obrzmienie brzucha, krew w stolcu.

► W przypadku zauważenia dowolnych z tych objawów **należy uzyskać natychmiastową pomoc lekarską**.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18. roku życia, gdyż lek ten nie był badany u dzieci i młodzieży.

Lek Mulpleo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Mulpleo w okresie ciąży, o ile lekarz wyraźnie tego nie zaleci. Wpływ leku Mulpleo w okresie ciąży nie jest znany.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza**.
- Przyjmując lek Mulpleo, należy **stosować skuteczne metody antykoncepcji**.
- **Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę** podczas leczenia lekiem Mulpleo, powinna **natychmiast** poinformować o tym lekarza.

Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Mulpleo, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka.

→ **Jeśli pacjentka już karmi piersią**, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Mulpleo nie ma znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Mulpleo zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, czyli że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Mulpleo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka: należy przyjmować jedną tabletkę o tej samej porze raz dziennie, każdego dnia, tylko przez siedem dni. Tabletkę należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletki nie należy żuć, dzielić ani kruszyć. Można ją przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Leczenie rozpoczyna się co najmniej 8 dni przed wykonaniem operacji lub zabiegu. Nie wolno zmieniać dawki ani schematu dawkowania leku Mulpleo, chyba że zaleci to lekarz lub farmaceuta.

Jeśli pacjent cierpi na ciężką chorobę wątroby, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Mulpleo powinien poinformować o tym lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Mulpleo

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Mulpleo należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli to możliwe, należy pokazać mu opakowanie leku lub tę ulotkę. Pacjent może być obserwowany pod kątem działań niepożądanych związanych z nadmierną liczbą płytek krwi, takich jak zakrzepy (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Pominięcie przyjęcia tabletki

Jeśli pacjent pominął dawkę leku Mulpleo, powinien ją zażyć tego samego dnia, od razu gdy sobie o tym przypomni.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Mulpleo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Mulpleo bez konsultacji z lekarzem. Leku Mulpleo nie należy przyjmować przez więcej niż 7 dni.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wyższe ryzyko powstawania zakrzepów

Niektóre osoby, w tym pacjenci z chorobą wątroby, mogą być narażone na wyższe ryzyko powstawania zakrzepów, a leki takie jak Mulpleo mogą nasilić ten problem.

Objawy zakrzepu — należy zwracać uwagę na dowolne z poniższych objawów:

- **obrzęk, ból, rozgrzanie, zaczerwienienie** lub tkliwość **nogi**;
- **napła duszność**, zwłaszcza jeśli występuje z ostrym bólem w klatce piersiowej i przyspieszeniem oddechu;
- **ból brzucha**, obrzmienie brzucha, krew w stolcu.

► W przypadku zauważenia dowolnych z tych objawów **należy uzyskać natychmiastową pomoc lekarską**.

Często występujące działania niepożądane

(mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- Ból głowy
- Nudności
- Obecność zakrzepu w wątrobie (zakrzepica żyły wrotnej).
- Wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Mulpleo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrach po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Mulpleo

- Substancją czynną leku jest lusutrombopag. Każda tabletkowa powlekana zawiera 3 mg lusutrombopagu.
- Pozostałe składniki to:
 - **Rdzeń tabletki:** mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu tlenek, sodu laurylosiarczan, hydroksypropyloceluloza, karmeloza wapniowa i magnezu stearynian
 - **Otoczka tabletki:** hypromeloza, tytanu dwutlenek, trietylu cytrynian, talk i żelaza tlenek czerwony (E172)

Jak wygląda lek Mulpleo i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Mulpleo 3 mg są jasnoczerwonymi, okrągłymi tabletkami powlekanymi o średnicy 7 mm z wytłoczonym znakiem handlowymi Shionogi powyżej kodu identyfikacyjnego „551” z jednej strony i mocą tabletki „3” wytłoczoną z drugiej strony.

Lek Mulpleo jest dostępny w aluminiowych blistrach w pudełku tekturowym zawierającym 7 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK
Shionogi B.V Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31 (0) 207038327
contact@shionogi.eu

DE
Shionogi GmbH
Tel: +49 (0)89 2109 3049
kontakt@shionogi.eu

ES
Shionogi SLU
Tel: +34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

IT
Shionogi Srl
Tel: +39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

UK
Shionogi B.V.
Tel: +44 (0)20 3053 4190
contact@shionogi.eu

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.