

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mupleo 3 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de lusutrombopag.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película redondos, vermelhos claros, com 7,0 mm, com a marcação da marca comercial da Shionogi acima do código identificador “551” num lado e com a marcação da dosagem “3” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mupleo é indicado para o tratamento da trombocitopenia grave em doentes adultos com doença hepática crónica submetidos a procedimentos invasivos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 3 mg de lusutrombopag uma vez por dia, durante 7 dias.

O procedimento deve ser efetuado a partir do dia 9 após o início do tratamento com lusutrombopag. Deve determinar-se a contagem de plaquetas antes do procedimento.

Omissão da dose

Se houver omissão de uma dose, a mesma deverá ser tomada assim que possível. Não se deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose omissa.

Duração do tratamento

Mupleo não deve ser tomado durante mais de 7 dias.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Dada a quantidade limitada de informação existente, a segurança e eficácia de Mulpleo não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.1). Não se prevê qualquer ajuste posológico nestes doentes. A terapêutica com lusutrombopag só deverá ser iniciada em doentes com compromisso hepático grave se o benefício esperado superar os riscos previstos (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) a moderado (classe B de Child-Pugh).

População pediátrica

A segurança e eficácia de lusutrombopag em crianças e adolescentes (< 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Mulpleo é para utilização oral. O comprimido revestido por película é para ser tomado uma vez por dia com um líquido, engolido inteiro e não deverá ser mastigado, dividido ou esmagado. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Complicações trombóticas/tromboembólicas

Os doentes com doença hepática crónica apresentam um risco de trombose da veia porta e trombose da veia mesentérica. O risco poderá aumentar devido a um procedimento invasivo. Sabe-se que as complicações trombóticas e tromboembólicas ocorrem com agonistas dos recetores da trombopoietina (TPO), com base no mecanismo de ação associado a um aumento das plaquetas. Deve ter-se precaução no que diz respeito a acontecimentos tromboembólicos após procedimentos invasivos, assim como após o tratamento, independentemente da contagem de plaquetas. O risco de trombose ou de tromboembolismo poderá aumentar em doentes com trombose ou tromboembolismo, com antecedentes de trombose ou de tromboembolismo, com ausência de fluxo sanguíneo hepatopetal no tronco principal da veia porta ou em doentes com coagulopatia congénita. Estes doentes devem ser clinicamente monitorizados quando tratados com lusutrombopag.

Compromisso hepático grave

Existe informação limitada sobre a utilização de lusutrombopag em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.1). O lusutrombopag só deverá ser utilizado nestes doentes se o benefício esperado superar os riscos previstos (ver secções 4.2 e 5.2).

Dada a natureza instável destes doentes, estes devem receber assistência de acordo com a prática clínica, através de monitorização cuidadosa para deteção de sinais precoces de agravamento ou reaparecimento de encefalopatia hepática, ascites e de tendências trombóticas ou hemorrágicas por monitorização dos testes da função hepática, testes utilizados para a avaliação do estado de coagulação e através de imagiologia da vasculatura portal, conforme seja necessário. Para além disso, apesar de não ser necessário qualquer ajuste posológico nestes indivíduos, a contagem de plaquetas deve ser determinada pelo menos uma vez, aproximadamente 5 dias após a primeira dose e, daí em diante, conforme necessário. Devem adotar-se medidas adequadas, tal como a descontinuação do lusutrombopag, se a contagem de plaquetas atingir $\geq 50.000/\mu\text{l}$, como resultado de um aumento de $20.000/\mu\text{l}$ em relação ao valor inicial.

Utilização em doentes com doença hepática crónica submetidos a procedimentos invasivos

O lusutrombopag deve ser utilizado quando o risco de hemorragia é considerado elevado, de acordo com os valores das análises clínicas laboratoriais, tais como a contagem de plaquetas e do sistema de coagulação-fibrinólise, sintomas clínicos e tipo de procedimento invasivo. A eficácia e segurança do lusutrombopag não foram estabelecidas quando o mesmo é administrado antes de uma laparotomia, toracotomia, cirurgia de coração aberto, craniotomia ou excisão de órgãos.

Repetição do tratamento

A informação disponível sobre a utilização do lusutrombopag em doentes anteriormente expostos ao lusutrombopag é limitada.

Utilização em doentes com antecedentes de esplenectomia

A eficácia e segurança do lusutrombopag não foram estabelecidas quando o mesmo é administrado em doentes com antecedentes de esplenectomia. A contagem de plaquetas deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes com antecedentes de esplenectomia tratados com lusutrombopag.

Coadministração com preparações à base de interferão

Sabe-se que as preparações à base de interferão reduzem a contagem de plaquetas. Por conseguinte, este facto deve ser tido em consideração ao coadministrar-se lusutrombopag com preparações à base de interferão.

Doentes com um peso corporal <45 kg

A informação disponível sobre a utilização do lusutrombopag em doentes com um peso corporal <45 kg é limitada. A contagem de plaquetas deve ser determinada pelo menos uma vez, aproximadamente 5 dias após a primeira dose e, daí em diante, conforme necessário. Devem adotar-se medidas adequadas, tal como a descontinuação do lusutrombopag, se a contagem de plaquetas atingir $\geq 50.000/\mu\text{l}$, como resultado de um aumento de $20.000/\mu\text{l}$ em relação ao valor inicial.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da gp-P e da BCRP

O lusutrombopag é um substrato da gp-P e da BCRP, mas não é um substrato dos OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. No estudo clínico de interações medicamentosas, a coadministração de ciclosporina, um inibidor duplo da gp-P e da BCRP, aumentou os valores da C_{max} e da AUC_{inf} do lusutrombopag em cerca de 20%, em comparação com a administração de lusutrombopag isoladamente. Por conseguinte, não pode ser excluída uma potencial interação com os inibidores da gp-P ou da BCRP, não sendo contudo necessário qualquer ajuste posológico com a dose clínica recomendada de 3 mg em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Mulpleo deve ser utilizado com contraceção (ver sub-secção Gravidez e secção 5.3).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de lusutrombopag em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O lusutrombopag não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o lusutrombopag ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os estudos em animais mostraram excreção do lusutrombopag no leite de ratos a amamentar (ver secção 5.3). Por conseguinte, não pode ser excluído qualquer risco para a criança a amamentar. Mulpleo não deve ser administrado a mulheres a amamentar já que é excretado no leite mamário em animais.

Fertilidade

O lusutrombopag não afetou a fertilidade masculina ou feminina no rato até 176 e 252 vezes as exposições clínicas humanas observadas em adultos, com base na AUC, em machos e fêmeas, respetivamente (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do lusutrombopag sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram cefaleias (4,7%; 8/171 doentes no grupo do lusutrombopag; 3,5%; 6/170 doentes no grupo do placebo), náuseas (2,3%; 4/171 doentes no grupo do lusutrombopag; 4,1%; 7/170 doentes no grupo do placebo), trombose da veia porta (1,2%; 2/171 doentes no grupo do lusutrombopag; 1,2%; 2/170 doentes no grupo do placebo) e erupção cutânea (1,2%; 2/171 doentes no grupo do lusutrombopag; 0%; 0/170 doentes no grupo do placebo).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas com 3 mg de lusutrombopag uma vez por dia, até um máximo de 7 dias, em ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, em doentes trombocitopénicos com doença hepática crónica, submetidos a um procedimento invasivo (M0626, M0631 e M0634; N=171) estão listadas na tabela 1 por Classes de Sistemas de Órgãos do MedDRA.

Tabela 1 Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa - Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias
Doenças gastrointestinais	Náuseas
Afeções hepatobiliares	Trombose da veia porta
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea

^a Categoria de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Descrição de reações adversas selecionadas

Complicações trombóticas/tromboembólicas

Foi notificada trombose da veia porta em estudos clínicos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo com 3 mg de lusutrombopag, uma vez por dia, até um máximo de 7 dias (1,2%; 2/171 doentes); a incidência foi comparável à do grupo do placebo (1,2%; 2/170 doentes); foi notificado apenas um caso de trombose cardíaca ventricular (0,6%; 1/171) no grupo do lusutrombopag. No estudo de fase 2b, um doente teve trombose da veia porta que foi notificada como acontecimento adverso emergente do tratamento (AAET) nos grupos do lusutrombopag 2 mg e 4 mg. Um doente teve trombose da veia mesentérica notificada como AAET no grupo do lusutrombopag 4 mg; dois doentes tiveram trombose da veia mesentérica notificada como AAET no grupo do placebo (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem poderá induzir um aumento excessivo da contagem de plaquetas, e poderá provocar subsequentemente um estado medicamente passível de causar trombose e tromboembolismo. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com lusutrombopag. As contagens de plaquetas devem ser determinadas frequentemente e o estado dos doentes deve ser cuidadosamente observado. Uma vez que a taxa de ligação às proteínas de lusutrombopag é elevada no soro, a hemodiálise não é considerada eficaz.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX07

Mecanismo de ação

O lusutrombopag é um agonista dos recetores da TPO oralmente ativo. O lusutrombopag atua nas células estaminais hematopoiéticas e no domínio transmembranar dos recetores da TPO humana expressos em megacariócitos, para estimular o megacariócito a proliferar e diferenciar-se através de uma via de transdução do sinal para regulação da produção a montante semelhante à que é utilizada pela TPO endógena, levando assim à trombocitopoiese.

Eficácia e segurança clínicas

Foram conduzidos dois estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo para avaliar o lusutrombopag *versus* placebo em indivíduos trombocitopénicos (contagem de plaquetas < 50.000/ μ l) com doença hepática crónica (classe A e B de Child-Pugh), submetidos a procedimentos invasivos eletivos (excluindo laparotomia, toracotomia, craniotomia, cirurgia de coração aberto, ressecção de órgãos ou ressecção parcial de órgãos) no Japão (M0631 (L-PLUS 1) e em múltiplos países (M0634 (L-PLUS 2)). Os indivíduos foram aleatorizados para receber 3 mg de lusutrombopag ou placebo numa razão de 1:1. A aleatorização foi estratificada por contagem de plaquetas aquando do rastreio/início do estudo e procedimento invasivo primário. O fármaco em estudo foi administrado por via oral até um máximo de 7 dias. Do dia 5 ao dia 7, a contagem de plaquetas foi medida antes da administração do fármaco em estudo. A administração do fármaco em estudo era interrompida se a

contagem de plaquetas fosse $\geq 50.000/\mu\text{l}$ juntamente com um aumento $\geq 20.000/\mu\text{l}$ em relação ao início do estudo.

O procedimento invasivo era efetuado entre os dias 9 e 14.

No estudo M0631, 96 indivíduos receberam lusutrombopag ou placebo uma vez por dia: 48 indivíduos no grupo do lusutrombopag e 48 indivíduos no grupo do placebo. Oito indivíduos tratados com lusutrombopag e 2 indivíduos tratados com placebo receberam menos de 7 dias de tratamento uma vez que os indivíduos foram ao encontro do critério de responder antes do dia 7. Entre os 48 indivíduos no grupo do lusutrombopag, 40 indivíduos receberam lusutrombopag durante 7 dias, 4 indivíduos receberam durante 6 dias, 1 indivíduo recebeu durante 5 dias e 3 indivíduos receberam durante 4 dias. Entre os 48 indivíduos no grupo do placebo, 46 foram tratados durante 7 dias e 2 foram tratados durante 4 dias.

No estudo M0634, 215 indivíduos foram aleatorizados para o estudo: 108 no grupo de lusutrombopag 3 mg e 107 no grupo do placebo. Um indivíduo no grupo do lusutrombopag desistiu do estudo antes da administração do fármaco em estudo. No grupo do lusutrombopag, 73/107 indivíduos (68,2%) receberam o fármaco em estudo durante 7 dias. Dos restantes indivíduos no grupo do lusutrombopag, 15, 8 e 11 indivíduos receberam o fármaco em estudo durante 4, 5 e 6 dias, respetivamente. No grupo do placebo, 94/107 indivíduos (87,9%) receberam o fármaco em estudo durante 7 dias. Dos restantes indivíduos no grupo do placebo, 5, 4 e 4 indivíduos receberam o fármaco em estudo durante 4, 5 e 6 dias, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primário no estudo M0631 foi a proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas (i.e. atingiram uma contagem de plaquetas $>50.000/\mu\text{l}$) antes do procedimento invasivo primário. O parâmetro de avaliação primário no estudo M0634 foi a proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas (i.e. atingiram uma contagem de plaquetas $>50.000/\mu\text{l}$) antes do procedimento invasivo primário, nem de terapêutica de resgate para a hemorragia, desde a aleatorização até 7 dias após o procedimento invasivo primário.

Para permitir uma comparação global dos resultados dos estudos M0631 e M0634, conforme apresentado nas tabelas 2 a 5, os dados do estudo M0631 foram re-analisados de acordo com o parâmetro de avaliação primário para o estudo M0634. A proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas antes do procedimento invasivo primário, nem de terapêutica de resgate para a hemorragia, desde a aleatorização até 7 dias após o procedimento invasivo primário, foi significativamente maior em termos estatísticos no grupo do lusutrombopag em comparação com o grupo do placebo, para o estudo individual e para as análises agrupadas (tabela 2).

Tabela 2 Proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas nem de terapêutica de resgate

	Estudo M0631		Estudo M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Proporção de indivíduos [a] (número de indivíduos)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Comparação com o placebo [b]: Diferença da proporção (IC de 95%)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas antes do procedimento invasivo primário, nem de terapêutica de resgate (incluindo transfusão de plaquetas) para a hemorragia, desde a aleatorização até 7 dias após o procedimento invasivo primário. Para além dos indivíduos que receberam uma transfusão de plaquetas, os indivíduos que não foram submetidos a um procedimento invasivo, independentemente da razão, foram considerados como tendo recebido uma transfusão de plaquetas.

[b] Teste de Cochran-Mantel-Haenszel com a contagem de plaquetas no início do estudo como estrato. Na análise dos dados agrupados, o estudo foi adicionado como estrato. O valor de *p* e o intervalo de confiança foram calculados usando o método de Wald.

Os parâmetros de avaliação secundários chave nos estudos M0631 e M0634 foram:

Proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas durante o estudo (dia 1 até ao dia 35)

A proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas durante o estudo foi significativamente maior no grupo do lusutrombopag, nos estudos individuais e no grupo do lusutrombopag agrupado (estudos M0631 e M0634), em comparação com o placebo (tabela 3).

Tabela 3 Proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas durante o estudo (dia 1 até ao dia 35)

	Estudo M0631		Estudo M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Proporção de indivíduos [a] (número de indivíduos)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Comparação com o placebo [b]: Diferença da proporção (IC de 95%)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Proporção de indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas durante o estudo (i.e., desde o dia 1 até ao dia 35). Para além dos indivíduos que receberam uma transfusão de plaquetas, os indivíduos que não receberam um procedimento invasivo, independentemente da razão, foram considerados como tendo recebido uma transfusão de plaquetas.

[b] Teste de Cochran-Mantel-Haenszel com a contagem de plaquetas no início do estudo como estrato. Na análise dos dados agrupados, o estudo foi adicionado como estrato. O valor de *p* e o intervalo de confiança foram calculados usando o método de Wald.

Proporção de respondedores

A proporção de indivíduos que foram ao encontro do critério de respondedor (definido como um aumento da contagem de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ com um aumento $\geq 20.000/\mu\text{l}$ em relação ao início do estudo) durante o estudo foi significativamente maior no grupo do lusutrombopag, nos estudos individuais e no grupo do lusutrombopag agrupado (estudos M0631 e M0634), em comparação com o placebo (tabela 4).

Tabela 4 Proporção de respondedores

	Estudo M0631		Estudo M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Proporção of indivíduos [a] (número de indivíduos)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Comparação com o placebo [b]: Diferença da proporção (IC de 95%)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Um respondedor foi definido como um indivíduo que atingiu uma contagem de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ com um aumento $\geq 20.000/\mu\text{l}$ em relação ao início do estudo. Um indivíduo era considerado um não respondedor se o indivíduo só cumprisse o critério de respondedor após a transfusão de plaquetas.

[b] Teste de Cochran-Mantel-Haenszel com a contagem de plaquetas no início do estudo como estrato. Na análise dos dados agrupados, o estudo foi adicionado como estrato. O valor de *p* e o intervalo de confiança foram calculados usando o método de Wald.

Duração do aumento da contagem de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$

A duração do aumento da contagem de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ nos estudos M0631 e M0634 e no grupo do lusutrombopag agrupado (estudos M0631 e M0634) foi significativamente maior, em comparação com o placebo (tabela 5).

Tabela 5 Duração do aumento da contagem de plaquetas para $\geq 50.000/\mu\text{l}$

	Estudo M0631		Estudo M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Total						
- n	48	48	107	107	155	155
- Mediana (dias)	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)
- Valor de <i>p</i> [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

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

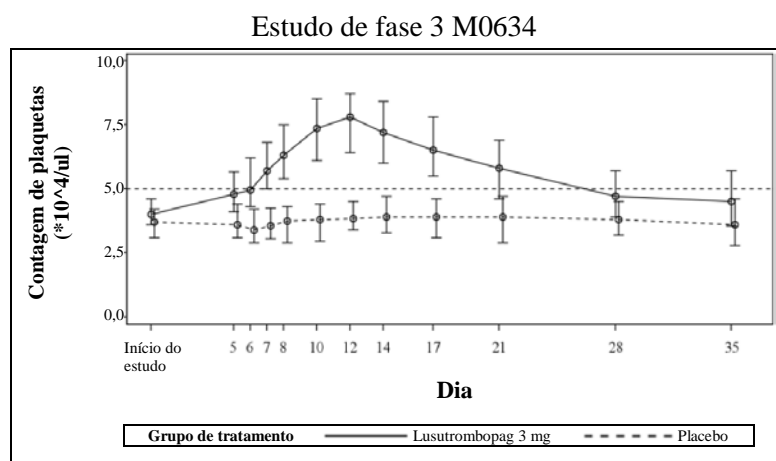
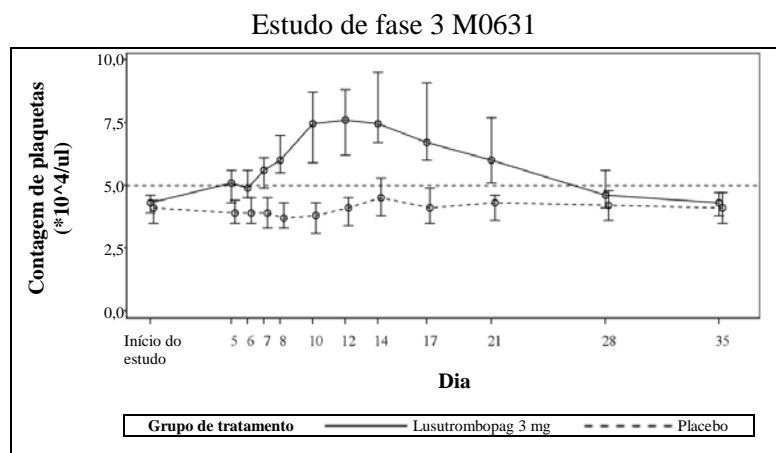
[a] O valor de *p* foi calculado através do teste de van Elteren com o estado de transfusão de plaquetas como estrato. Na análise dos dados agrupados, o estudo foi adicionado como estrato.

Curso de tempo da contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas máxima média (intervalo) em indivíduos sem transfusão de plaquetas no grupo do lusutrombopag, nos estudos M0631 e M0634, foi de 90.200 (59.000 a 145.000)/ μl e de 86.900 (25.000 a 219.000)/ μl , respetivamente; e o tempo mediano (intervalo) para atingir a contagem de plaquetas máxima foi de 14,0 (6 a 28) dias e de 12,0 (5 a 35) dias, respetivamente, e daí em diante prevê-se que a contagem de plaquetas diminua.

O curso de tempo da contagem de plaquetas nos indivíduos tratados com lusutrombopag sem transfusão de plaquetas, e nos indivíduos tratados com placebo, com transfusão de plaquetas nos estudos M0631 e M0634, está apresentado na figura 1.

Figura 1 Perfis do curso de tempo de contagem de plaquetas nos estudos de fase 3 em doentes trombocitopénicos com doença hepática crónica (indivíduos tratados com lusutrombopag sem transfusão de plaquetas e indivíduos tratados com placebo com transfusão de plaquetas)



Doentes com compromisso hepático grave

No estudo M0634, 3 indivíduos com doença hepática de classe C de Child-Pugh foram erradamente recrutados (todos no grupo do lusutrombopag). Os 3 indivíduos receberam 7 dias de tratamento com lusutrombopag. Estes dados limitados sugerem não haver um padrão anormal de elevação da contagem de plaquetas nesta subpopulação.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Mulpleo em todos os subgrupos da população pediátrica na trombocitopenia secundária a doença hepática (ver secção 4.2 para obter informação sobre uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lusutrombopag é absorvido com a concentração máxima a ocorrer 6 a 8 horas após a administração oral. As razões de acumulação da C_{max} e da AUC são de, aproximadamente, 2 com doses múltiplas uma vez por dia, e o estado de equilíbrio da concentração plasmática do lusutrombopag parece ser atingido após o dia 5. A farmacocinética do lusutrombopag foi similar, tanto nos indivíduos saudáveis como na população com doença hepática crónica. Os parâmetros farmacocinéticos em doentes com doença hepática crónica estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6 Parâmetros farmacocinéticos do lusutrombopag após uma dose de 3 mg, uma vez por dia, em doentes trombocitopénicos com doença hepática crónica (estudo M0634)

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

n = 9.

Média geométrica (%CV) que não para o T_{max} , que é a mediana (intervalo).

Interação com os alimentos

Nem os alimentos (incluindo uma dieta com elevado teor de gorduras e de elevado valor calórico) nem a coadministração com cálcio têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do lusutrombopag.

Distribuição

A razão de ligação às proteínas do plasma humano é $\geq 99,9\%$. O volume de distribuição aparente médio (% de coeficiente de variação) durante a fase terminal do lusutrombopag em indivíduos adultos saudáveis (n = 16) foi de 39,5 l (23,5%).

No rato, os resultados indicaram que o lusutrombopag e os seus metabolitos são transferidos para o feto através da placenta.

Biotransformação

O lusutrombopag é um substrato da gp-P e da BCRP, mas não é um substrato do OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1. No estudo de equilíbrio de massa no ser humano com [14 C]-lusutrombopag, o principal componente em circulação foi o lusutrombopag inalterado (97% da radioatividade no plasma) e os metabolitos, tais como o des-hexil, ácido carboxílico β -oxidado, conjugado taurino do ácido carboxílico β -oxidado e acil-glucoronido, foram detetados com menos de 2,6% de radioatividade no plasma. Nas fezes, os componentes de radioatividade foram o lusutrombopag inalterado (16% da radioatividade administrada) e os metabolitos relacionados com a β -oxidação (35% da radioatividade administrada), sugerindo que o lusutrombopag é metabolizado primeiro por ω -oxidação, sendo subsequentemente metabolizado por β -oxidação da cadeia lateral O-hexil. Os estudos *in vitro* revelaram que as enzimas CYP4, incluindo a CYP4A11 e parcialmente a enzima CYP3A4, contribuíram para a ω -oxidação para formar lusutrombopag 6-hidroxilado. Não foram relatadas interações medicamentosas por inibição ou indução de quaisquer enzimas CYP4A, na utilização clínica. Por conseguinte, é pouco provável que os indutores e inibidores das enzimas CYP4A, incluindo a CYP4A11, afetem a farmacocinética do lusutrombopag.

O lusutrombopag tem um baixo potencial para inibir as enzimas CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5), e para induzir tanto as enzimas CYP (CYP1A2, 2C9 e 3A4) como as enzimas UGT (UGT1A2, 1A6 e 2B7). O lusutrombopag apresenta também um potencial baixo para inibir a gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e BSEP. Não se considera que o lusutrombopag afeta a farmacocinética dos medicamentos coadministrados que são substratos destas enzimas ou transportadores.

Eliminação

O lusutrombopag foi excretado principalmente por via fecal no ser humano (aproximadamente 83% nas fezes e 1% na urina).

A média geométrica da $t_{1/2}$ (% de coeficiente de variação) foi de 38,3 horas (18,7%) após doses múltiplas orais de 3 mg de lusutrombopag.

Linearidade/não linearidade

Tanto a C_{max} como a AUC do lusutrombopag aumentam de forma proporcional à dose num intervalo de doses com doses múltiplas orais de 0,25 a 4 mg, uma vez por dia, em doentes com doença hepática crónica.

Farmacocinética em subpopulações

Idade, sexo e raça

Uma análise farmacocinética da população, com concentrações plasmáticas de lusutrombopag de estudos clínicos com lusutrombopag, não identificou um efeito clinicamente significativo da idade, sexo ou raça na farmacocinética do lusutrombopag.

População pediátrica

Não foram obtidos dados farmacocinéticos em crianças.

Compromisso renal

O lusutrombopag é raramente excretado na urina (aproximadamente 1%). Uma análise farmacocinética da população, utilizando concentrações plasmáticas de lusutrombopag de estudos clínicos com lusutrombopag, não identificou um efeito clinicamente significativo da função renal na farmacocinética de lusutrombopag.

Compromisso hepático

É de prever que o compromisso hepático ligeiro e moderado (ligeiro, classe A de Child-Pugh; moderado, classe B de Child-Pugh) tenha um efeito menor na farmacocinética do lusutrombopag. As diferenças na farmacocinética de uma dose única de 0,75 mg de lusutrombopag foram relativamente pequenas, tanto nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro como nos indivíduos com compromisso hepático moderado, em comparação com o grupo de controlo saudável correspondente. As razões da AUC em relação ao grupo de controlo saudável correspondente foram de 1,05 nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro e de 1,20 nos indivíduos com compromisso hepático moderado.

Os intervalos de C_{max} e $AUC_{0-\tau}$ observados sobrepuseram-se entre os doentes com classe A, B e C de Child-Pugh. A C_{max} e a $AUC_{0-\tau}$ de todos os doentes com classe C de Child-Pugh não excedeu os valores máximos da classe A e da classe B de Child-Pugh. Dada a quantidade limitada de informação disponível, o lusutrombopag não deve ser utilizado em doentes com classe C de Child-Pugh, a menos que o benefício esperado supere os riscos previstos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O lusutrombopag não estimula a produção de plaquetas nas espécies utilizadas para os testes toxicológicos, devido a uma especificidade única para o recetor da TPO humana. Assim, os dados do programa de toxicologia nestes animais não apresentam efeitos adversos potenciais relacionados com uma farmacologia exagerada no ser humano.

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

No rato, o lusutrombopag e os seus metabolitos são excretados no leite e as concentrações no leite diminuíram assim como as do plasma.

Toxicidade repetida

Os principais achados de toxicidade associados à administração de lusutrombopag incluíram o prolongamento do PT e da APTT (rato), aumento das atividades da ALT e AST no plasma (rato e cão), toxicidade das suprarrenais (rato e cão), lesões na pele e no pré-estômago (rato) e toxicidade renal (rato).

O tratamento com doses elevadas (10 mg/kg/dia) e de longa duração (8 semanas) com lusutrombopag apresenta o risco potencial de fibrose na medula óssea através do recetor da TPO, com base nos

resultados do estudo no ratinho TPOR-Ki/Shi, com inserção do recetor da TPO do domínio transmembranar humano quimérico por *knock-in* no recetor da TPO do ratinho.

Carcinogénese

O lusutrombopag não foi carcinogénico no ratinho até 20 mg/kg/dia, nos machos e fêmeas (uma dose pelo menos 45 vezes superior às exposições clínicas humanas observadas nos adultos, com base na AUC), ou no rato com doses até 20 mg/kg/dia nos machos e 2 mg/kg/dia nas fêmeas (uma dose 49 e 30 vezes superior, respetivamente, às exposições clínicas humanas observadas nos adultos, com base na AUC).

Mutagénese

O lusutrombopag não foi genotóxico quando testado num ensaio de mutação reversa bacteriana, num ensaio de aberração cromossómica com uma cultura de células de pulmão de hamster chinês, ou num ensaio do micronúcleo *in vivo* com células de medula óssea do ratinho.

Fertilidade

O lusutrombopag não afetou a fertilidade masculina e feminina, nem o desenvolvimento embrionário precoce no rato com doses até 100 mg/kg/dia (176 e 252 vezes superior, respetivamente, às exposições clínicas humanas observadas em adultos, com base na AUC).

Desenvolvimento embrio-fetal

O lusutrombopag não revelou teratogenicidade no rato e no coelho até 80 mg/kg/dia e 1000 mg/kg/dia, respetivamente. Não se notaram quaisquer efeitos na viabilidade fetal ou no desenvolvimento embrio-fetal no coelho com doses até 1000 mg/kg/dia (161 vezes superior às exposições clínicas humanas observadas em adultos, com base na AUC). No rato, observaram-se efeitos adversos com o lusutrombopag no crescimento fetal intrauterino e na morfologia esquelética, conforme se segue: uma supressão do crescimento intrauterino fetal (baixo peso corporal fetal e uma diminuição no número de ossificações de *sternbrae*) com 80 mg/kg/dia, e uma incidência elevada de costelas supranumerárias curtas cervicais com 40 mg/kg/dia ou mais, e uma incidência elevada de costelas supranumerárias curtas toracolombares com 4 mg/kg/dia ou mais. Ocorreu supressão do crescimento intrauterino fetal, assim como das costelas cervicais, com doses de 40 mg/kg/dia ou mais, revelando toxicidade materna. Entretanto, observaram-se costelas supranumerárias curtas toracolombares com doses sem toxicidade materna. As alterações foram também observadas nas crias F1 no dia 4 pós-natal (DPN) com 12,5 mg/kg/dia ou mais no estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal; contudo, os animais F1 maduros não mostraram ter costelas supranumerárias, completas e curtas, toracolombares. Com base nos resultados, o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi estimado como sendo próximo de 4 mg/kg/dia no estudo de desenvolvimento embrio-fetal no rato (23 vezes superior às exposições clínicas humanas observadas em adultos, com base na AUC).

Desenvolvimento pré e pós-natal

No estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal no rato, com doses até 40 mg/kg/dia, observaram-se efeitos adversos do lusutrombopag no desenvolvimento pós-natal com 40 mg/kg/dia, conforme se segue: prolongamento do período de gestação nas fêmeas, baixa viabilidade antes do desmame, atraso no crescimento pós-natal, tal como geotaxia negativa retardada ou atraso na abertura das pálpebras, baixo peso corporal das crias, baixo índice de fertilidade das fêmeas, uma tendência para números baixos de corpos lúteos ou implantações, e uma tendência para um aumento da taxa de perda pré-implantação e um sinal clínico anormal tal como anéis anulares proeminentes na cauda após o desmame. Não se observaram efeitos na gravidez, no parto, aleitamento nas fêmeas F0 e no desenvolvimento pós-natal nas crias F1 com doses até 12,5 mg/kg/dia (89 vezes superior às exposições clínicas humanas observadas em adultos, com base na AUC).

Fototoxicidade

O lusutrombopag não apresenta potencial fototóxico no estudo de fototoxicidade da pele em ratinhos sem pêlo com doses até 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613 vezes superior às exposições clínicas humanas observadas em adultos, com base na C_{max} [0,157 µg/ml]).

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o lusutrombopag tem o potencial para ser muito persistente, muito bioacumulativo e tóxico para o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Óxido de magnésio
Lauril sulfato de sódio
Hidroxipropilcelulose
Carmelose cálcica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio
Citrato trietílico
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de OPA/folha de alumínio/película de PVC com tampa de perfurar em folha de alumínio, embalado numa caixa de cartão. Cada caixa contém 7 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento poderá colocar um risco para o ambiente (ver secção 5.3).
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1348

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

02/2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mupleo 3 mg comprimidos revestidos por película
lusutrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de lusutrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1348

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Mupleo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mupleo 3 mg comprimidos revestidos por película
lusutrombopag

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shionogi

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Mupleo 3 mg comprimidos revestidos por película lusutrombopag

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Mupleo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mupleo
3. Como tomar Mupleo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Mupleo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Mupleo e para que é utilizado

Mupleo contém a substância ativa lusutrombopag, que pertence a um grupo de medicamentos chamados agonistas dos recetores da trombopoietina. Este medicamento ajuda a aumentar o número de *plaquetas* no seu sangue. As plaquetas são componentes do sangue que ajudam o sangue a coagular e assim previnem as hemorragias.

Mupleo é utilizado para **reduzir o risco de hemorragia durante cirurgias e outros procedimentos** (incluindo extrações de dentes e endoscopias). É administrado a adultos com números baixos de plaquetas devido a doença hepática crónica.

2. O que precisa de saber antes de tomar Mupleo

Não tome Mupleo:

- **se tem alergia** ao lusutrombopag ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 sob “*Qual a composição de Mupleo*”).
 - **Verifique com o seu médico** se isto se aplica a si, antes de tomar Mupleo.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico:

- **se corre o risco de ter coágulos de sangue** nas suas veias ou artérias, ou se teve anteriormente coágulos de sangue.
- **se tem uma doença de fígado grave.**
- **se o seu baço foi removido.**
- **se está a fazer tratamento com interferão.**

► **Fale com o seu médico** antes de tomar Mupleo, se qualquer uma destas se aplicar a si.

Sinais de um coágulo de sangue: esteja atento a sinais como os que se descrevem abaixo:

- **inchaço, dor, calor, vermelhidão**, ou dor à palpação na **sua perna**.
 - **falta de ar súbita**, especialmente com uma dor aguda no peito ou com respiração rápida.
 - **dor no abdômen** (barriga), abdômen inchado, sangue nas suas fezes.
- **Procure ajuda médica imediatamente** se notar qualquer um destes sinais.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que o medicamento não foi estudado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Mulpleo

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não tome Mulpleo se está grávida, a menos que o seu médico o recomende especificamente.

Desconhece-se o efeito de Mulpleo durante a gravidez.

- **Informe o seu médico** se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.
- **Utilize métodos contraceptivos fiáveis** enquanto estiver a tomar Mulpleo.
- **Se ficar grávida** durante o tratamento com Mulpleo, informe o seu médico **imediatamente**.

Não amamente durante o tratamento com Mulpleo, dado não se saber se o medicamento passa para o leite.

→ **Se já está a amamentar**, fale com o seu médico imediatamente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Mulpleo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

Mulpleo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Mulpleo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada: tome um comprimido uma vez por dia, à mesma hora, apenas durante sete dias.

Tome o comprimido com um líquido e engula-o inteiro. Não mastigue, parta ou esmague o comprimido. Pode tomá-lo com alimentos ou entre as refeições.

O seu tratamento começará pelo menos 8 dias antes da sua cirurgia ou procedimento. Não altere a dose ou esquema de toma de Mulpleo, a menos que o seu médico ou farmacêutico lhe diga para o fazer.

Se tiver uma doença de fígado grave, informe o seu médico antes de tomar Mulpleo.

Se tomar mais do que deveria

Se tomou mais Mulpleo do que deveria, fale com o seu médico ou vá para o hospital. Se possível, mostre-lhes a embalagem ou este folheto. Poderá ter de ser monitorizado para despistar efeitos secundários associados a um excesso de plaquetas, tais como coágulos de sangue (ver secção 2, “*Advertências e precauções*”, e a secção 4, “*Efeitos secundários possíveis*”).

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido

No caso de se esquecer de tomar um comprimido de Mulpleo, tome-o assim que se lembrar no mesmo dia.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Mulpleo

Não pare de tomar Mulpleo sem falar com o seu médico e não tome Mulpleo durante mais de 7 dias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Maior risco de coágulos de sangue

Certas pessoas poderão ter um maior risco de coágulos no sangue, incluindo pessoas com doença hepática, e os medicamentos como Mulpleo podem agravar este problema.

Sinais de um coágulo de sangue: esteja atento a qualquer um dos sinais indicados abaixo:

- **Inchaço, dor, calor, vermelhidão**, ou dor à palpação **na sua perna**
- **falta de ar súbita**, especialmente com uma dor aguda no peito ou com respiração rápida
- **dor no abdómen** (barriga), abdómen inchado, sangue nas suas fezes.

► **Procure ajuda médica imediatamente** se notar qualquer um destes sinais.

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Enjoos
- Coágulo de sangue no fígado (trombose da veia porta)
- Erupção na pele.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Mulpleo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos blisters após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mulpleo

- A substância ativa é o lusutrombopag. Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de lusutrombopag.
- Os outros componentes são:
 - **Núcleo do comprimido:** manitol, celulose microcristalina, óxido de magnésio, lauril sulfato de sódio, hidroxipropilcelulose, carmelose cálcica e estearato de magnésio.
 - **Película de revestimento:** hipromelose, dióxido de titânio, citrato trietílico, talco e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Mulpleo e conteúdo da embalagem

Mulpleo 3 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película redondos, vermelhos claros, com 7 mm, com a marcação da marca comercial da Shionogi acima do código identificador “551” num dos lados e com a marcação da dosagem “3” no outro lado.

Mulpleo é apresentado num blister de alumínio numa embalagem exterior contendo 7 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.