

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mupleo 3 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lusutrombopag 3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare roșu-deschis, rotunde, cu diametru de 7,0 mm, având marca comercială Shionogi marcată deasupra codului identificator „551” pe o parte și concentrația „3” marcată pe cealaltă parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Mupleo este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei severe la pacienți adulți cu boală cronică hepatică care urmează proceduri invazive (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de lusutrombopag 3 mg o dată pe zi, timp de 7 zile.

Procedura trebuie efectuată începând cu ziua 9 de la începerea tratamentului cu lusutrombopag. Înainte de procedură trebuie evaluat numărul de trombocite.

#### *Doză omisă*

În cazul în care o doză este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### *Durata tratamentului*

Mupleo nu trebuie luat mai mult de 7 zile.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

### Insuficiență hepatică

Din cauza faptului că sunt disponibile date limitate, siguranța și eficacitatea Mulpleo la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4 și 5.1). Nu se preconizează nicio ajustare a dozei la acești pacienți. Terapia cu lusutrombopag trebuie inițiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai în cazul în care beneficiile așteptate depășesc riscurile preconizate (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lusutrombopag la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Mulpleo este destinat administrării orale. Comprimatul filmat trebuie luat o dată pe zi, împreună cu lichide, înghițit întreg și nu trebuie mestecat, divizat sau sfărâmat. Poate fi administrat cu sau fără alimente.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Complicații trombotice/tromboembolice

Pacienții cu boală cronică hepatică prezintă un risc de tromboză a venei porte și tromboză a venei mezenterice. Riscul poate crește din cauza unei proceduri invazive. Complicațiile tromboembolice și trombotice sunt cunoscute a apărea la utilizarea agoniștilor receptorilor de trombopoietină (TPO), pe baza mecanismului de acțiune asociat cu creșterea numărului de trombocite. Este necesară prudență cu privire la evenimentele tromboembolice, atât după proceduri invazive, cât și după tratament, indiferent de numărul de trombocite. La pacienții cu tromboză sau trombembolie, cu antecedente de tromboză sau trombembolie, cu absența fluxului sangvin hepatopet la nivelul trunchiului principal al venei porte sau la pacienții cu coagulopatie congenitală, riscul de tromboză sau de trombembolie poate crește. Acești pacienți trebuie monitorizați clinic atunci când sunt tratați cu lusutrombopag.

### Insuficiență hepatică severă.

Există informații limitate cu privire la utilizarea de lusutrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.1). Lusutrombopag nu trebuie utilizat la acești pacienți decât dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile preconizate (vezi pct. 4.2 și 5.2). Din cauza naturii instabile a acestor pacienți, trebuie să li se ofere sprijin în conformitate cu practica clinică, prin monitorizare atentă pentru depistarea semnelor precoce de agravare sau de debut nou a(l) encefalopatiei hepatice, ascitei și tendinței trombotice sau hemoragice, prin intermediul testelor de monitorizare a funcției hepatice, testelor utilizate pentru evaluarea statusului coagulării sangvine și examinării imagistice a vascularizației porte, după cum este necesar. În plus, deși nu este necesară ajustarea dozei la acești subiecți, numărul de trombocite trebuie evaluat cel puțin o dată după aproximativ 5 zile de la administrarea primei doze și ulterior conform necesităților. Trebuie luate măsurile adecvate, cum este încetarea tratamentului cu lusutrombopag, dacă numărul de trombocite ajunge la o valoare de  $\geq 50000/\mu\text{l}$  în urma unei creșteri cu  $20000/\mu\text{l}$  față de valoarea inițială.

### Utilizarea la pacienți cu boală cronică hepatică care efectuează proceduri invazive

Lusutrombopag trebuie utilizat atunci când riscul de sângerare este considerat a fi crescut, conform valorilor testelor clinice de laborator, precum numărul de trombocite și valorile sistemului coagulare-fibrinoliză, conform simptomelor clinice și tipului de procedură invazivă. Eficacitatea și siguranța lusutrombopag nu au fost stabilite atunci când a fost administrată înainte de laparotomie, toracotomie, chirurgie pe cord deschis, craniotomie sau excizie de organe.

#### Repetarea tratamentului

Există informații limitate cu privire la utilizarea de lusutrombopag la pacienți expuși anterior la lusutrombopag.

#### Utilizarea la pacienți cu antecedente de splenectomie

Eficacitatea și siguranța lusutrombopag nu au fost stabilite în condițiile administrării la pacienți cu antecedente de splenectomie. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție la pacienții cu antecedente de splenectomie tratați cu lusutrombopag.

#### Administrarea concomitentă cu preparate de interferon

Preparatele de interferon sunt cunoscute pentru capacitatea de a reduce numărul de trombocite; prin urmare, acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se administrează lusutrombopag concomitent cu preparate de interferon.

#### Pacienți cu greutate corporală <45 kg

Există informații limitate cu privire la utilizarea de lusutrombopag la pacienți cu greutate corporală <45 kg. Numărul de trombocite evaluat cel puțin o dată după aproximativ 5 zile de la administrarea primei doze și ulterior conform necesităților. Trebuie luate măsurile adecvate, cum este încetarea tratamentului cu lusutrombopag, dacă numărul de trombocite ajunge la o valoare de  $\geq 50000/\mu\text{l}$  în urma unei creșteri cu  $20000/\mu\text{l}$  față de valoarea inițială.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Inhibitori gp-P și BCRP

Lusutrombopag este un substrat al gp-P și BCRP, dar nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3 și OCT1. În studiul clinic privind interacțiunile medicamentoase, administrarea concomitentă a ciclosporinei, un inhibitor dual al gp-P și BCRP, a crescut valorile  $C_{\text{max}}$  și  $ASC_{\text{inf}}$  ale lusutrombopag cu aproximativ 20%, comparativ cu lusutrombopag administrat în monoterapie. Prin urmare, nu poate fi exclusă o posibilă interacțiune cu inhibitorii gp-P sau BCRP, dar nu este necesară ajustarea dozei de la doza clinică recomandată de 3 mg la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția

Mulpleo trebuie utilizat împreună cu măsuri contraceptive (vezi subpunctul Sarcina și pct. 5.3).

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea lusutrombopag la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Lusutrombopag nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lusutrombopag sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat că lusutrombopag se secretă în laptele șobolanilor care alăptează (vezi pct. 5.3). Prin urmare, nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Mulpleo nu trebuie administrat la femeile care alăptează, întrucât s-a excretat în laptele mamă al animalelor.

#### Fertilitatea

Lusutrombopag nu a afectat fertilitatea masculină sau feminină a șobolanilor expuși la doze de până la 176 și respectiv 252 ori expunerea clinică umană la bărbați și femei (adulți), conform ASC (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lusutrombopag nu are nicio influență cunoscută asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefalee (4,7%, 8/171 pacienți din grupul de tratament cu lusutrombopag; 3,5%, 6/170 pacienți din grupul de tratament cu placebo), greață (2,3%, 4/171 pacienți din grupul de tratament cu lusutrombopag; 4,1%, 7/170 pacienți din grupul de tratament cu placebo), tromboză a venei porte (1,2%, 2/171 pacienți din grupul de tratament cu lusutrombopag; 1,2%, 2/170 pacienți din grupul de tratament cu placebo) și erupție cutanată tranzitorie (1,2%, 2/171 pacienți din grupul de tratament cu lusutrombopag; 0%, 0/170 pacienți din grupul de tratament cu placebo).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse ale lusutrombopag 3 mg, administrat o dată pe zi timp de 7 zile în cadrul studiilor randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți trombocitopenici cu boală cronică hepatică care au efectuat o procedură invazivă (M0626, M0631 și M0634; N=171) sunt prezentate în Tabelul 1, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

**Tabelul 1 Reacții adverse**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă – Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Greață
Tulburări hepatobiliare	Tromboză a venei porte
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie

<sup>a</sup> Categoriile de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ )

##### Descrierea reacțiilor adverse selectate

###### *Complicații trombotice/tromboembolice*

Tromboza de venă portă a fost raportată în cadrul studiilor clinice de fază 3, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu lusutrombopag 3 mg administrat o dată pe zi timp de maximum 7 zile (1,2%, 2/171 pacienți); incidența a fost comparabilă cu cea a grupului de tratament cu placebo (1,2%, 2/170 pacienți); a fost raportat un caz de tromboză cardiacă ventriculară (0,6%, 1/171) numai în cadrul grupului de tratament cu lusutrombopag. În cadrul studiului de fază 2b, un pacient a prezentat tromboză de venă portă, raportată ca eveniment advers cauzat de tratament (EACT) în grupurile de tratament cu lusutrombopag 2 mg și 4 mg. Un pacient din grupul de tratament cu lusutrombopag 4 mg a prezentat tromboză de venă mezenterică, raportată ca EACT; doi pacienți din grupul de tratament cu placebo au prezentat tromboză de venă mezenterică raportată ca EACT (vezi pct. 4.4).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### 4.9 Supradozaj

Supradozajul poate induce o creștere excesivă a numărului de trombocite și poate provoca ulterior o stare medicală predispozantă la cauzarea de tromboză și trombembolie. Nu există niciun antidot specific pentru supradoza de lusutrombopag. Numărul de trombocite trebuie evaluat frecvent și starea pacienților trebuie monitorizată cu atenție. Întrucât rata de legare a proteinelor la nivel seric a lusutrombopag este ridicată, hemodializa nu este considerată a fi eficientă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice, alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX07

#### Mecanism de acțiune

Lusutrombopag este un agonist al receptorilor TPO, activ pe cale orală. Lusutrombopag acționează la nivelul celulelor stem hematopoietice și la nivelul domeniului transmembranar al receptorilor umani ai TPO, exprimați în megacariocite, pentru a stimula megacariocitul să prolifereze și să se diferențieze prin intermediul unei căi de transducție pentru producerea reglării în amonte similară cu cea utilizată de către TPO endogenă, ducând astfel la trombocitopoieză.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Două studii de fază 3, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo au fost desfășurate pentru a evalua lusutrombopag comparativ cu placebo la subiecți trombocitopenici (număr de trombocite  $< 50000/\mu\text{l}$ ) cu boală cronică hepatică (Clasele A și B conform clasificării Child-Pugh), care au efectuat proceduri invazive opționale (excluzând laparotomia, toracotomia, craniotomia, chirurgia pe cord deschis, rezecția de organ sau rezecția parțială de organ), în Japonia (M0631 (L-PLUS 1)) și în mai multe țări (M0634 (L-PLUS 2)). Subiecții au fost randomizați fie grupului de tratament cu lusutrombopag 3 mg, fie placebo, într-un raport de 1:1. Randomizarea a fost stratificată conform numărului de trombocite la momentul selecției/momentul inițial și procedurii invazive primare. Medicamentul de studiu a fost administrat pe cale orală, timp de până la 7 zile. Între zilele 5 și 7, numărul de trombocite a fost evaluat înaintea administrării medicamentului de studiu. Administrarea medicamentului de studiu a fost oprită în cazul în care numărul de trombocite a fost  $\geq 50000/\mu\text{l}$ , coroborat cu o creștere de  $\geq 20000/\mu\text{l}$  față de momentul inițial.

Procedura invazivă a fost efectuată între zilele 9 și 14.

În cadrul studiului M0631, 96 subiecți au primit lusutrombopag sau placebo, o dată pe zi: 48 subiecți în grupul de tratament cu lusutrombopag și 48 subiecți în grupul de tratament cu placebo. La 8 subiecți tratați cu lusutrombopag și 2 subiecți tratați cu placebo, tratamentul a fost administrat timp de mai puțin de 7 zile, deoarece au îndeplinit criteriul de respondent înainte de ziua 7. În rândul celor 48 subiecți din grupul de tratament cu lusutrombopag, la 40 subiecți lusutrombopag a fost administrat timp de 7 zile, 4 subiecți timp de 6 zile, 1 subiect timp de 5 zile și 3 subiecți timp de 4 zile. În rândul celor 48 subiecți din grupul de tratament cu placebo, 46 au fost tratați timp de 7 zile și 2 au fost tratați timp de 4 zile.

În cadrul studiului M0634, au fost randomizați 215 subiecți pentru studiu: 108 subiecți în grupul de tratament cu lusutrombopag 3 mg și 107 subiecți în grupul de tratament cu placebo. Un subiect din cadrul grupului de tratament cu lusutrombopag s-a retras din studiu înainte de administrarea medicamentului de studiu. În cadrul grupului de tratament cu lusutrombopag, la 73/107 subiecți (68,2%) medicamentul de studiu a fost administrat timp de 7 zile. Dintre subiecții rămași în grupul de tratament cu lusutrombopag, la 15, 8 și 11 subiecți medicamentul de studiu a fost administrat timp de 4, 5 și respectiv 6 zile. În cadrul grupului placebo, la 94/107 subiecți (87,9%) medicamentul de studiu a fost administrat timp de 7 zile. Dintre subiecții rămași în grupul placebo, la 5, 4 și 4 subiecți medicamentul de studiu a fost administrat timp de 4, 5 și respectiv 6 zile.

Criteriul de evaluare principal din cadrul studiului M0631 a fost proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară (adică au atins un număr de trombocite  $>50000/\mu\text{l}$ ) înainte de procedura invazivă primară. Criteriul de evaluare principal din cadrul studiului M0634 a fost proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară (adică au atins un număr de trombocite  $>50000/\mu\text{l}$ ) înainte de procedura invazivă primară și nu au necesitat terapie de salvare pentru sângerare în perioada dintre randomizare și 7 zile după procedura invazivă primară.

Pentru a permite compararea globală a rezultatelor de-a lungul studiilor M0631 și M0634 așa cum este prezentat în Tabelele 2 până la 5, datele obținute din studiul M0631 au fost reanalizate conform criteriului de evaluare principal al studiului M0634. Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară ca urmare a procedurii invazive primare și nici terapie de salvare pentru sângerare în perioada dintre randomizare și 7 zile după procedura invazivă primară a fost mai mare într-un grad semnificativ din punct de vedere statistic în cadrul grupului de tratament cu lusutrombopag comparativ cu grupul de tratament cu placebo, pentru studiul individual și analizele cumulate (Tabelul 2).

**Tabelul 2 Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară și nici terapie de salvare**

	Studiul M0631		Studiul 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
Proporția de subiecți [a] (număr de subiecți)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Comparație cu placebo [b]: Diferență a proporției (II 95)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
Valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară înainte de procedura invazivă primară și nici terapie de salvare (inclusiv transfuzie trombocitară) pentru sângerare în perioada dintre randomizare și 7 zile după procedura invazivă primară. În plus față de subiecții la care a fost administrată transfuzie trombocitară, subiecții care nu au efectuat procedura invazivă, indiferent de motiv, au fost considerați ca fiind primitori de transfuzie trombocitară.

[b] Testul Cochran-Mantel-Haenszel cu numărul inițial de trombocite ca strat. În cadrul analizei pentru datele cumulate, studiul a fost adăugat ca strat. Valoarea p și intervalul de încredere au fost calculate utilizând metoda Wald.

Criteriile de evaluare secundare cheie din cadrul studiilor M0631 și M0634 au fost:

*Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară pe parcursul studiului (între ziua 1 și ziua 35)*

Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară pe parcursul studiului a fost semnificativ mai mare în cadrul grupurilor de tratament cu lusutrombopag în studiile individuale și în grupul cumulat de tratament cu lusutrombopag (studiile M0631 și M0634), comparativ cu placebo (Tabelul 3).

**Tabelul 3 Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară pe parcursul studiului (între ziua 1 și ziua 35)**

	Studiul M0631		Studiul 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
Proporția de subiecți [a] (număr de subiecți)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Comparație cu placebo [b]: Diferență a proporției (II 95)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie trombocitară pe parcursul studiului (adică, între ziua 1 și ziua 35). În plus față de subiecții la care a fost administrată transfuzie trombocitară, subiecții care nu au efectuat procedura invazivă, indiferent de motiv, au fost considerați ca fiind primitori de transfuzie trombocitară.

[B] Testul Cochran-Mantel-Haenszel cu numărul inițial de trombocite ca strat. În cadrul analizei pentru datele cumulate, studiul a fost adăugat ca strat. Valoarea p și intervalul de încredere au fost calculate utilizând metoda Wald.

### Proporția de respondenți

Proporția de subiecți care nu au îndeplinit criteriul de respondent (definit ca o creștere a numărului de trombocite la  $\geq 50000/\mu\text{l}$  cu o creștere  $\geq 20000/\mu\text{l}$  față de momentul inițial) pe parcursul studiului a fost semnificativ mai mare în cadrul grupurilor de tratament cu lusutrombopag în studiile individuale și în grupul cumulat de tratament cu lusutrombopag (studiile M0631 și M0634), comparativ cu placebo (Tabelul 4).

**Tabelul 4** Proporția de respondenți

	Studiul M0631		Studiul 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
Proporția de subiecți [a] (număr de subiecți)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Comparație cu placebo [b]: Diferență a proporției (ÎI 95)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
Valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Un respondent a fost definit ca un subiect care a atins un număr de trombocite de  $\geq 50000/\mu\text{l}$ , cu o creștere de  $\geq 20000/\mu\text{l}$  față de momentul inițial. Un subiect a fost considerat non-respondent în cazul în care acesta a atins criteriul de respondent numai după transfuzia trombocitară.

[b] Testul Cochran-Mantel-Haenszel cu numărul inițial de trombocite ca strat. În cadrul analizei pentru datele cumulate, studiul a fost adăugat ca strat. Valoarea p și intervalul de încredere au fost calculate utilizând metoda Wald.

### Durata menținerii numărului de trombocite crescut până la $\geq 50000/\mu\text{l}$

Durata menținerii numărului de trombocite crescut până la  $\geq 50000/\mu\text{l}$  în cadrul studiilor M0631 și M0634 și în cadrul grupului cumulat de tratament cu lusutrombopag (studiile M0631 și M0634) a fost semnificativ mai mare comparativ cu placebo (Tabelul 5).

**Tabelul 5** Durata menținerii numărului de trombocite crescut până la  $\geq 50000/\mu\text{l}$

	Studiul M0631		Studiul 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
- Mediană (zile)	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)
- valoarea p [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

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

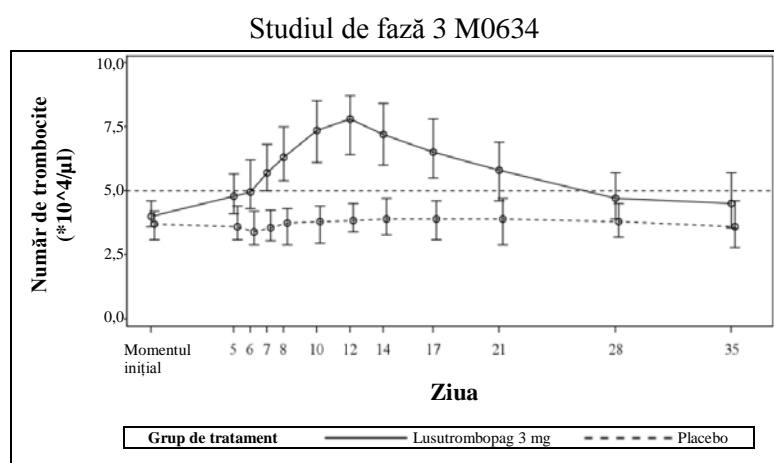
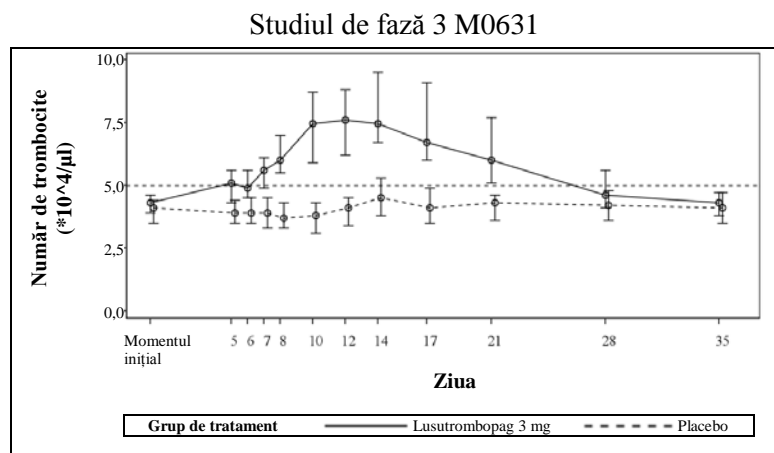
[a] Valoarea p a fost calculată utilizând testul van Elteren cu statusul transfuzional trombocitar ca strat. În cadrul analizei pentru datele cumulate, studiul a fost adăugat ca strat.

### Evoluția în timp a numărului de trombocite

Media (intervalul) numărului maxim de trombocite la subiecții care nu au beneficiat de transfuzie trombocitară în cadrul grupurilor de tratament cu lusutrombopag din studiile M0631 și M0634 a fost 90200 (între 59000 și 145000)/ $\mu\text{l}$  și respectiv 86900 (între 25000 și 219000)/ $\mu\text{l}$ ; iar mediana (intervalul) timpului de atingere a numărului maxim de trombocite a fost 14,0 (între 6 și 28) zile și respectiv 12,0 (între 5 și 35) zile, iar numărul de trombocite este preconizat să scadă ulterior. Evoluția în timp a numărului de trombocite la subiecții tratați cu lusutrombopag care nu au beneficiat de transfuzie trombocitară și la subiecții tratați cu placebo care au beneficiat de transfuzie trombocitară în cadrul studiilor M0631 și M0634 este prezentată în Figura 1.



**Figura 1** Profilurile evoluției în timp ale numărului de trombocite din cadrul studiilor de fază 3 la pacienți trombocitopenici cu boală cronică hepatică (subiecți tratați cu lusutrombopag care nu au beneficiat de transfuzie trombocitară și subiecți tratați cu placebo, care au beneficiat de transfuzie trombocitară)



#### *Pacienți cu insuficiență hepatică severă*

În Studiul M0634, au fost înrolați în mod eronat 3 subiecți cu afecțiuni hepatice din clasa C conform clasificării Child-Pugh (toți în grupul de tratament cu lusutrombopag). La toți 3 s-a administrat tratament cu lusutrombopag timp de 7 zile. Aceste date limitate nu sugerează niciun model anormal al creșterii numărului de trombocite la această subgrupă de pacienți.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Mupleo la toate subgrupele de copii și adolescenți în trombocitopenia secundară bolii hepatice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Lusutrombopag este absorbit cu un timp de aproximativ 6 până la 8 ore după administrarea pe cale orală până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Ratele de acumulare ale  $C_{max}$  și ale ASC sunt aproximativ 2 la doze multiple administrate o dată pe zi și starea de echilibru a concentrației plasmatice de lusutrombopag pare să fie atinsă după ziua 5. Farmacocinetica lusutrombopag a fost similară atât la subiecții sănătoși, cât și la populația cu boală cronică hepatică. Parametrii farmacocinetici la pacienții cu boală cronică hepatică sunt prezentați în Tabelul 6.

**Tabelul 6 Parametrii farmacocinetici ai lusutrombopag după administrarea dozei de 3 mg o dată pe zi la pacienți trombocitopenici cu boală cronică hepatică (studiul M0634)**

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

n = 9.

Media geometrică (CV%), cu excepția  $T_{max}$ , care este mediana (intervalul).

#### Interacțiuni cu alimentele

Nici alimentele (inclusiv alimentația hiperlipidică și hipercalorică), nici administrarea concomitentă cu calciu nu au un efect semnificativ asupra farmacocineticii lusutrombopag.

#### Distribuție

Rată de legare cu proteinele plasmatică umane este  $\geq 99,9\%$ . Media (coeficientul de variație %) volumului de distribuție aparent pe parcursul fazei terminale a lusutrombopag la subiecții adulți sănătoși (n = 16) a fost de 39,5 l (23,5%)

La șobolan, rezultatele au indicat că lusutrombopag și metaboliții săi sunt transferați fătului prin intermediul placentei.

#### Metabolizare

Lusutrombopag este un substrat al gp-P și BCRP, dar nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3 sau al OCT1. În cadrul studiului asupra echilibrului de masă la om utilizând [ $^{14}$ C]-lusutrombopag, componentul circulant major a fost lusutrombopag nemodificat (97% din radioactivitatea la nivel plasmatic), și metaboliții, cum sunt dezhexil, acid carboxilic  $\beta$ -oxidat, conjugat taurinic de acid carboxilic  $\beta$ -oxidat și acil-glucuronidă, au fost detectați cu mai puțin de 2,6% din radioactivitatea la nivel plasmatic. În materiile fecale, componentele radioactive au fost lusutrombopag nemodificat (16% din radioactivitatea administrată) și metaboliții proveniți din  $\beta$ -oxidare (35% din radioactivitatea administrată), sugerând faptul că lusutrombopag este metabolizat inițial prin  $\omega$ -oxidare și ulterior metabolizat prin  $\beta$ -oxidarea lanțului lateral O-hexil. Studiile *in vitro* au evidențiat că enzimele CYP4, inclusiv CYP4A11 și parțial CYP3A4, au contribuit la  $\omega$ -oxidarea la forma de lusutrombopag 6-hidroxilat. Interacțiunile medicamentoase prin inhibare și inducerea oricăror enzime CYP4A nu au fost raportate în cadrul utilizării clinice. Prin urmare, este puțin probabil ca inductorii și inhibitorii enzimelor CYP4A, inclusiv CYP4A11, să afecteze farmacocinetica lusutrombopag.

Lusutrombopag are un potențial scăzut de inhibare al enzimelor CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4/5) și de inducere atât a enzimelor CYP (CYP1A2, 2C9 și 3A4), cât și a enzimelor UGT (UGT1A2, 1A6 și 2B7). Lusutrombopag are de asemenea un potențial scăzut de inhibare a gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K și a BSEP. Nu se consideră că lusutrombopag afectează farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori.

#### Eliminare

Lusutrombopag a fost excretat în principal pe cale fecală la oameni (aproximativ 83% în materiile fecale și 1% în urină).

Media geometrică (coeficientul de variație %) pentru  $t_{1/2}$  a fost de 38,3 ore (18,7%) după administrarea de doze orale multiple de lusutrombopag 3 mg.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Atât  $C_{max}$ , cât și ASC ale lusutrombopag după doze multiple de lusutrombopag administrat oral, o dată pe zi, cresc proporțional cu doza în intervalul de dozaj cuprins între 0,25 și 4 mg, la pacienții cu boală cronică hepatică.

#### Farmacocinetica la subgrupele de pacienți

##### Vârstă, sex și rasă

O analiză farmacocinetică populațională, care a utilizat concentrațiile plasmatică de lusutrombopag provenite din studiile clinice cu lusutrombopag, nu a identificat un efect semnificativ din punct de vedere clinic al vârstei, sexului sau rasei asupra farmacocineticii lusutrombopag.

### *Copii și adolescenți*

Nu s-au obținut date farmacocinetice la copii.

### *Insuficiență renală*

Lusutrombopag este excretat rar la nivel urinar (aproximativ 1%). O analiză farmacocinetică populațională, care a utilizat concentrațiile plasmatiche de lusutrombopag provenite din studiile clinice cu lusutrombopag, nu a identificat un efect semnificativ din punct de vedere clinic al funcției renale asupra farmacocineticii lusutrombopag.

### *Insuficiență hepatică*

Este de așteptat ca insuficiența hepatică ușoară spre moderată (ușoară, clasa A conform clasificării Child-Pugh; moderată, clasa B conform clasificării Child-Pugh) să aibă un efect mic asupra farmacocineticii lusutrombopag. Diferențele la nivel farmacocinetic a unei singure doze de lusutrombopag 0,75 mg au fost relativ mici atât la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, cât și la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu grupul de control sănătos corespunzător. Ratele ASC legate de grupul de control sănătos corespunzător au fost de 1,05 la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și 1,20 la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Intervalele observate pentru  $C_{max}$  și  $ASC_{0-\tau}$  s-au suprapus în rândul pacienților cu clasa Child-Pugh A, B și C.  $C_{max}$  și  $ASC_{0-\tau}$  pentru toți pacienții cu clasa Child-Pugh C nu au depășit valorile maxime obținute la clasele Child-Pugh A și B. Din cauza informațiilor limitate disponibile, lusutrombopag nu trebuie utilizat la pacienții cu clasă Child-Pugh C, decât dacă beneficiul așteptat depășește riscurile preconizate.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Lusutrombopag nu stimulează producția de trombocite la speciile utilizate pentru testare toxicologică, pe seama specificității unice a receptorului TPO uman. Astfel, datele provenite din programul de toxicologie la aceste animale nu prezintă reacțiile adverse potențiale ale farmacologiei exagerate la om.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

La șobolan, lusutrombopag și metaboliții săi se excretă în lapte și concentrațiile din lapte au scăzut conform celor de la nivel plasmatic.

### Toxicitatea repetată

Constatățile principale privind toxicitatea asociată administrării de lusutrombopag au inclus prelungirea TP și APTT (șobolan), activități crescute ale ALT și AST plasmatiche (șobolan și câine), toxicitate suprarenală (șobolan și câine), leziuni cutanate și la nivelul stomacului anterior (șobolan) și toxicitate renală (șobolan).

Dozele mari (10 mg/kg/zi) și tratamentul pe termen lung (8 săptămâni) cu lusutrombopag au un risc potențial crescut de fibroză la nivelul măduvei osoase prin intermediul receptorului TPO uman, bazat pe rezultatele studiului la șoarece TPOR-Ki/Shi cu domeniu de receptor TPO himeric uman transmembranar înglobat în receptorul TPO al șoarecelui.

### Carcinogeneza

Lusutrombopag nu a fost carcinogen pentru șoarece, la doze de până la 20 mg/kg/zi la femele și masculi (o doză de cel puțin 45 ori expunerea clinică umană la adulți, conform ASC), sau pentru șobolan, la doze de până la 20 mg/kg/zi la masculi și 2 mg/kg/zi la femele (o doză de cel puțin 49 și respectiv 30 ori expunerea clinică umană la adulți, conform ASC).

### Mutageneză

Lusutrombopag nu a fost genotoxic atunci când a fost analizat în cadrul unui test bacterian invers mutațional, un test de anomalie cromozomială pe celulele pulmonare de hamster chinezesc de cultură sau în cadrul unui test micronuclear *in vivo* pe celule de măduvă osoasă de șoarece.

### Fertilitatea

Lusutrombopag nu a afectat fertilitatea masculină sau feminină și nici dezvoltarea embrionară timpurie a șobolanilor, la doze de până la 100 mg/kg/zi (176 și respectiv 252 ori expunerea clinică umană la adulți, conform ASC).

### Dezvoltarea embriofetală

Lusutrombopag nu a evidențiat teratogenitate la șobolan și iepure la doze de până la 80 mg/kg/zi și respectiv 1000 mg/kg/zi. Nu au fost observate efecte asupra viabilității fetale sau dezvoltării embriofetale la iepure, la doze de până la 1000 mg/kg/zi (161 ori expunerea clinică umană la adulți, conform ASC). La șobolan, au existat reacții adverse ale lusutrombopag asupra creșterii fetale intrauterine și asupra morfologiei scheletice, după cum urmează: o supresie a creșterii fetale intrauterine (greutate corporală fetală scăzută și scădere a numărului de sternbre osificate) la doza de 80 mg/kg/zi și incidență crescută a coastelor cervicale scurte supranumerice la doze de 40 mg/kg/zi sau mai mari și o incidență crescută a coastei scurte toraco-lombare supranumerare la doze de 4 mg/kg/zi sau mai mari. O supresie a creșterii fetale intrauterine, precum și coastele cervicale au apărut la doze (40 mg/kg/zi sau mai mari) care au indicat toxicitate maternă. Între timp, coastele scurte toraco-lombare supranumerare au fost observate la doze fără toxicitate maternă. Modificările au fost notate și la puii F1 în ziua postnatală (ZPN) 4, la doze de 12,5 mg/kg/zi sau mai mult, în studiul privind dezvoltarea pre- și postnatală; cu toate acestea, animalele mature F1 nu au prezentat coastă toraco-lombară întreagă și scurtă supranumerară. Pe baza rezultatelor, valoarea dozei la care nu se observă nicio reacție adversă (no-observed-adverse-effect-level (NOAEL)) a fost estimată ca fiind în jurul a 4 mg/kg/zi în cadrul studiului privind dezvoltarea embriofetală la șobolan (de 23 ori expunerea clinică umană, conform ASC).

### Dezvoltarea pre- și postnatală

În studiul cu privire la dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, la doze de până la 40 mg/kg/zi, au existat reacții adverse ale lusutrombopag asupra dezvoltării postnatale la doze de 40 mg/kg/zi, după cum urmează: prelungirea perioadei de gestație la femele, viabilitatea mică înainte de înțârcare, creștere postnatală întârziată cum sunt geotaxia negativă întârziată sau deschiderea întârziată a pleoapelor, greutate corporală scăzută a puilor, indice de fertilitate scăzut la femele, o tendință de număr scăzut de corpi galbeni sau implantații și o tendință la creșterea ratei de avorturi preimplantare și un semn clinic anormal, cum sunt inele anulare proeminente pe coadă după înțârcare. Nu au fost notate efecte asupra sarcinii, nașterii, lactației la femelele F0 și asupra dezvoltării postnatale la puii F1, la doze de până la 12,5 mg/kg/zi (89 ori expunerea clinică umană la adulți, conform ASC).

### Fototoxicitate

Lusutrombopag nu are potențial fototoxic în cadrul studiului privind fototoxicitatea la șoarece fără păr, la doze de până la 500 mg/kg (96,3 μg/ml) (613 ori expunerea clinică umană, bazat pe  $C_{max}$  [0,157 μg/ml]).

### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au evidențiat că lusutrombopag are potențialul de a fi foarte persistent, foarte bioacumulativ și toxic pentru mediu.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Manitol  
Celuloză microcristalină  
Oxid de magneziu  
Lauril sulfat de sodiu  
Hidroxiopropilceluloză  
Carmeloză calcică  
Stearat de magneziu

#### Învelișul comprimatului

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Citrata trietil  
Talc  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister filmat din OPA/fole de aluminiu/PVC cu strat de aluminiu penetrabil, ambalat în cutie de carton. Fiecare cutie conține 7 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1348

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

02/2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mupleo 3 mg comprimate filmate  
lusutrombopag

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține lusutrombopag 3 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1348

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Mupleo

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mupleo 3 mg comprimate filmate  
lusutrombopag

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Shionogi

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Mupleo 3 mg comprimate filmate lusutrombopag

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Mupleo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mupleo
3. Cum să luați Mupleo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mupleo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Mupleo și pentru ce se utilizează**

Mupleo conține substanța activă *lusutrombopag*, care aparține unei grupe de medicamente numite *agoniști ai receptorilor de trombopoietină*. Medicamentul ajută la creșterea numărului de *trombocite* din sângele dumneavoastră. Trombocitele sunt componente ale sângelui care ajută la coagularea acestuia și previn astfel sângerarea.

Mupleo este utilizat pentru a **reduce riscul de sângerare în timpul intervenției chirurgicale și al altor proceduri** (inclusiv extracții dentare și endoscopie). Este administrat adulților care au un număr scăzut de trombocite din cauza bolii cronice a ficatului.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mupleo**

##### **Nu luați Mupleo:**

- **dacă sunteți alergic** la lusutrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6, „*Ce conține Mupleo*”)
  - Dacă acest lucru vi se aplică, **discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a lua Mupleo.

### Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **dacă vă aflați la risc pentru formarea cheagurilor de sânge** la nivelul venelor sau arterelor dumneavoastră sau dacă ați avut anterior cheaguri de sânge
- **dacă aveți o boală de ficat severă**
- **dacă vi s-a înlăturat splina**
- **dacă urmați tratament cu interferon.**

► Dacă vreuna dintre aceste situații vi se aplică, **discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a lua Mulpleo.

**Semne ale unui cheag de sânge:** Fiți atent la apariția oricăror dintre semnele de mai jos:

- **umflare, durere, căldură, roșeață** sau sensibilitate dureroasă **la nivelul piciorului dumneavoastră**
- **scurtarea bruscă a respirației**, în special însoțită de o durere ascuțită în piept sau cu respirații rapide
- **durere în abdomen** (burtă), abdomen umflat, sânge în scaunele dumneavoastră.

► **Solicitați imediat asistență medicală** dacă observați oricare dintre acestea.

### Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani, întrucât medicamentul nu a fost studiat la copii și adolescenți.

### Mulpleo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### Sarcina și alăptarea

**Nu luați Mulpleo** dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vi-l recomandă în mod special. Nu se cunoaște efectul Mulpleo pe parcursul sarcinii.

- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- **Utilizați măsuri contraceptive eficiente** în timp ce luați Mulpleo.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timpul tratamentului cu Mulpleo, adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră.

**Nu alăptați în timpul tratamentului** cu Mulpleo, întrucât nu se cunoaște dacă medicamentul trece în lapte.

→ **Dacă deja alăptați**, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mulpleo nu are efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### Mulpleo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## 3. Cum să luați Mulpleo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Doza recomandată:** Luați un comprimat o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, doar timp de 7 zile. Luați comprimatul cu un lichid și înghițiți-l întreg. Nu mestecați, nu rupeți sau nu zdrobiți comprimatul. Îl puteți lua cu alimente sau între mese.



Tratamentul dumneavoastră va începe cu cel puțin 8 zile înainte de intervenția chirurgicală sau procedura pe care o efectuați. Nu modificați doza sau schema de administrare a Mulpleo decât dacă medicul sau farmacistul dumneavoastră vă spune să procedați astfel.

**Dacă aveți boală de ficat severă**, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Mulpleo.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie**

Dacă luați mai mult Mulpleo decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul, sau acest prospect. Veți fi monitorizat pentru depistarea reacțiilor adverse asociate unui număr excesiv al trombocitelor, cum sunt cheagurile de sânge (vezi pct. 2, „*Atenționări și precauții*” și pct. 4 „*Reacții adverse posibile*”).

#### **Dacă uitați să luați un comprimat**

Dacă omiteți un comprimat de Mulpleo, luați-l imediat ce vă amintiți, în aceeași zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

#### **Dacă încetați să luați Mulpleo**

Nu încetați să luați Mulpleo fără să discutați cu medicului dumneavoastră și nu luați Mulpleo timp de peste 7 zile.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge**

Anumite persoane pot avea un risc crescut pentru dezvoltarea cheagurilor de sânge, inclusiv persoanele cu boală a ficatului, iar medicamentele asemănătoare cu Mulpleo pot agrava această problemă.

**Semne ale unui cheag de sânge:** Monitorizați oricare dintre semnele de mai jos:

- **umflare, durere, căldură, roșeață** sau sensibilitate dureroasă **la nivelul piciorului dumneavoastră**
  - **scurtarea bruscă a respirației**, în special însoțită de o durere ascuțită în piept sau cu respirații rapide
  - **durere în abdomen** (burtă), abdomen mărit ca volum, sânge în scaunele dumneavoastră.
- **Solicitați imediat asistență medicală** dacă observați oricare dintre acestea.

#### **Reacții adverse frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- Durere de cap
- Greață
- Cheag de sânge la nivelul ficatului (tromboză de venă portă)
- Erupție trecătoare pe piele.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Mulpleo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blistere după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Mulpleo

- Substanța activă este lusutrombopag. Fiecare comprimat filmat conține lusutrombopag 3 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - **Nucleul comprimatului:** manitol, celuloză microcristalină, oxid de magneziu, lauril sulfat de sodiu, hidroxipropilceluloză, carmeloză calcică și stearat de magneziu
  - **Învelișul comprimatului:** hipromeloză, dioxid de titan, citrat trietil, talc și oxid roșu de fer (E172).

### Cum arată Mulpleo și conținutul ambalajului

Mulpleo 3 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare roșu-deschis, rotunde, cu diametru de 7 mm, având marca comercială Shionogi marcată deasupra codului identificator „51” pe o parte și concentrația „3” marcată pe cealaltă parte.

Mulpleo este furnizat în blistere din aluminiu, într-o cutie conținând 7 comprimate filmate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.