

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Mulpleo 3 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg lusutrombopaga.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Svetlordeče, 7,0 mm velike, okrogle filmsko obložene tablete z vtisnjeno blagovno znamko družbe Shionogi nad identifikacijsko šifro "551" na eni strani in z vtisnjeno jakostjo "3" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mulpleo je indicirano za zdravljenje hude trombocitopenije pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo jeter, pri katerih so potrebni invazivni posegi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 3 mg lusutrombopaga enkrat na dan 7 dni.

Poseg je treba opraviti po 9. dnevu od začetka zdravljenja z lusutrombopagom. Pred posegom je treba določiti število trombocitov.

Izpuščen odmerek

Če bolnik kak odmerek izpusti, ga mora vzeti čimprej. Ni dovoljeno vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Mulpleo se sme jemati največ 7 dni.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ker je na voljo malo podatkov, varnost in učinkovitost zdravila Mulpleo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pri teh bolnikih ne pričakujemo, da bo treba odmerek prilagoditi. Zdravljenje z lusutrombopagom smemo uvesti pri

bolnikih s hudo okvaro jeter le, če pričakovana korist odtehta pričakovana tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) do zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lusutrombopaga pri otrocih in mladostnikih (starih < 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Mulpleo je namenjeno za peroralno uporabo. Filmsko obloženo tableto je treba vzeti enkrat na dan s tekočino, jo pogoltniti celo in je ni dovoljeno žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Lahko se vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trombotični/trombembolični zapleti

Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter obstaja tveganje tromboze portalne vene in tromboze mezenterične vene. Tveganje se lahko zveča zaradi invazivnega posega. Znano je, da se trombembolični in trombotični zapleti pojavljajo pri agonistih receptorja za trombopoetin (TPO) na podlagi mehanizma delovanja, ki je povezan z zvečanjem števila trombocitov. Potrebna je previdnost glede trombemboličnih dogodkov in to tako po invazivnih posegih kot tudi po zdravljenju ne glede na število trombocitov. Pri bolnikih s trombozo ali trombembolizmom, z anamnezo tromboze ali trombembolizma, pri tistih brez hepatopetalnega toka krvi v glavnem deblu portalne vene ali bolnikih s prirojeno koagulopatijo se lahko tveganje tromboze ali trombembolizma zveča. Te bolnike je treba klinično spremljati, kadar jih zdravimo z lusutrombopagom.

Huda okvara jeter

O uporabi lusutrombopaga pri bolnikih s hudo (razred C po Child-Pughu) okvaro jeter je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 5.1). Lusutrombopag se sme pri takih bolnikih uporabljati samo, če pričakovana korist odtehta pričakovana tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi svoje nestabilne narave ti bolniki potrebujejo podporo v skladu s klinično prakso, tako da jih, kot je pač potrebno, skrbno spremljamo glede zgodnjih znakov poslabšanja ali novega pojava hepatične encefalopatije, ascitesa in nagnjenosti k trombozam ali krvavitvam s spremljanjem testov delovanja jeter, testov, ki se uporabljajo za ocenjevanje stanja strjevanja krvi in s slikanjem portalnega žilja. Čeprav pri teh bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno, je treba število trombocitov določiti vsaj enkrat približno 5 dni po prvem odmerku, pozneje pa po potrebi. Če število trombocitov doseže $\geq 50.000/\mu\text{l}$, ker se je zvečalo za $20.000/\mu\text{l}$ od izhodišča, je treba izvesti ustrezne ukrepe, na primer ukinitvev lusutrombopaga.

Uporaba pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, pri katerih so potrebni invazivni posegi

Lusutrombopag je treba uporabiti, kadar menimo, da je tveganje krvavitve veliko, sodeč po vrednostih kliničnih laboratorijskih preiskav, na primer števila trombocitov, in sistema koagulacija-fibrinoliza, kliničnih simptomih in vrsti invazivnega posega. Učinkovitost in varnost lusutrombopaga nista bili ugotovljeni za dajanje pred laparotomijo, torakotomijo, operacijo na odprtem srcu, kraniotomijo ali odstranitvijo organov.

Ponovno zdravljenje

Podatkov o uporabi lusutrombopaga pri bolnikih, ki so bili predhodno izpostavljeni lusutrombopagu, je malo.

Uporaba pri bolnikih z anamnezo splenektomije

Učinkovitost in varnost lusutrombopaga nista bili ugotovljeni za dajanje bolnikom z anamnezo splenektomije. Pri bolnikih z anamnezo splenektomije, zdravljenih z lusutrombopagom, je treba skrbno spremljati število trombocitov.

Uporaba skupaj s pripravki interferona

Znano je, da pripravki interferona zmanjšajo število trombocitov, zato je treba to upoštevati, kadar dajemo lusutrombopag skupaj s pripravki interferona.

Bolniki s telesno maso <45 kg

Podatkov o uporabi lusutrombopaga pri bolnikih s telesno maso < 45 kg je malo. Število trombocitov je treba določiti vsaj enkrat približno 5 dni po prvem odmerku, pozneje pa po potrebi. Če število trombocitov doseže $\geq 50.000/\mu\text{l}$, ker se je zvečalo za $20.000/\mu\text{l}$ od izhodišča, je treba izvesti ustrezne ukrepe, na primer ukinitve lusutrombopaga.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Inhibitorji P-gp in BCRP

Lusutrombopag je substrat P-gp in BCRP, ni pa substrat OATP1B1, OATP1B3 in OCT1. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil je sočasna uporaba ciklosporina, ki je inhibitor tako P-gp kot BCRP, zvečala vrednosti C_{max} in AUC_{inf} lusutrombopaga za približno 20 % v primerjavi z dajanjem samo lusutrombopaga. Zato ni mogoče izključiti možnega medsebojnega delovanja z inhibitorji bodisi P-gp bodisi BCRP, vendar pri priporočenem kliničnem odmerku 3 mg pri odraslih prilagajanje odmerka ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Zdravilo Mupleo je treba uporabljati skupaj s kontracepcijo (glejte podpoglavje Nosečnost in poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi lusutrombopaga pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmoževanja.

Lusutrombopaga ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se lusutrombopag ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale, da se lusutrombopag izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Zato tveganja za dojenca ni mogoče izključiti. Zdravilo Mupleo se ne sme dajati doječim materam, ker se je pri živalih izločalo v materino mleko.

Plodnost

Lusutrombopag ni vplival na plodnost pri samcih oziroma samicah podgan v odmerkih, ki povzročajo izpostavljenost, 176-krat oziroma 252-krat večjo od klinične izpostavljenosti odraslega človeka na podlagi AUC pri moških oziroma ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lusutrombopag nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (4,7 %, 8/171 bolnikov v skupini z lusutrombopagom; 3,5 %, 6/170 bolnikov v skupini s placebom), navzea (2,3 %, 4/171 bolnikov v skupini z lusutrombopagom; 4,1 %, 7/170 bolnikov v skupini s placebom), tromboza portalne vene (1,2 %, 2/171 bolnikov v skupini z lusutrombopagom; 1,2 %, 2/170 bolnikov v skupini s placebom) in izpuščaj (1,2 %, 2/171 bolnikov v skupini z lusutrombopagom; 0 %, 0/170 bolnikov v skupini s placebom).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki lusutrombopaga po organskih sistemih po MedDRA v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanih pri trombocitopeničnih bolnikih s kronično boleznijo jeter, ki so jim naredili invaziven poseg, pri odmerku 3 mg lusutrombopaga enkrat na dan do 7 dni (M0626, M0631 in M0634; N=171).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek - pogosti
Bolezni živčevja	glavobol
Bolezni prebavil	navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	tromboza portalne vene
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj

^a Kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombotični/trombembolični zapleti

O trombozi portalne vene so poročali v randomiziranih, dvojno slepih, s placebo kontroliranih kliničnih študijah 3. faze s 3 mg lusutrombopaga enkrat na dan do 7 dni (1,2 %, 2/171 bolnikov); pogostnost je bila primerljiva s tisto v skupini s placebom (1,2 %, 2/170 bolnikov); o enem primeru tromboze srčnega prekata so poročali (0,6 %, 1/171) samo v skupini s lusutrombopagom. V študiji faze 2b je imel en bolnik trombozo portalne vene, o kateri so poročali kot o neželenem učinku, ki se je pojavil med zdravljenjem (treatment-emergent adverse event - TEAE) v skupinah z lusutrombopagom v odmerku 2 mg in 4 mg. En bolnik je imel trombozo mezenterične vene, o kateri so poročali kot o TEAE, v skupini s 4 mg lusutrombopaga; dva bolnika sta imela trombozo mezenterične vene, o kateri so poročali kot o TEAE, v skupini s placebom (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči čezmerno zvečanje števila trombocitov in lahko pozneje izzove zdravstveno stanje, za katerega je verjetno, da bo povzročilo trombozo in trombembolizem. Za preveliko odmerjanje lusutrombopaga ni specifičnega antidota. Pogosto je treba meriti število trombocitov in skrbno opazovati bolnikovo stanje. Ker je stopnja vezave lusutrombopaga na beljakovine v serumu velika, menimo, da hemodializa ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: B02BX07.

Mehanizem delovanja

Lusutrombopag je peroralno aktiven agonist receptorjev za TPO. Lusutrombopag deluje na hematopoetične matične celice in na transmembransko domeno človeških TPO receptorjev, izraženih v megakariocitih, tako da spodbuja megakariocite k proliferaciji in diferenciaciji preko podobne poti za prenos signalov za zvečanje izdelave, kot jo uporablja endogeni TPO, kar povzroči trombocitopoezo.

Klinična učinkovitost in varnost

Opravili so dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji 3. faze za oceno lusutrombopaga proti placebo pri trombocitopeničnih (število trombocitov < 50.000/ μ l) bolnikih s kronično boleznijo jeter (razred A in B po Child-Pughu), ki so jim naredili elektivne invazivne posege (razen laparotomije, torakotomije, kraniotomije, operacije na odprtem srcu, resekcije organov ali delne resekcije organov) na Japonskem (M0631 (L-PLUS 1)) in v več drugih državah (M0634 (L-PLUS 2)). Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 bodisi na 3 mg lusutrombopaga ali placebo. Randomizacija je bila stratificirana po številu trombocitov ob presejanju /v izhodišču in primarnem invazivnem posegu. Raziskovano zdravilo so dajali peroralno do 7 dni. Od 5. do 7. dne so pred dajanjem raziskovanega zdravila izmerili število trombocitov. Raziskovano zdravilo so prenehali dajati, če je bilo število trombocitov \geq 50.000/ μ l, skupaj z zvečanjem za \geq 20.000/ μ l od izhodišča.

Invazivni postopek so opravili med 9. in 14. dnem.

V študiji M0631 je 96 bolnikov prejelo lusutrombopag ali placebo enkrat na dan: 48 bolnikov v skupini z lusutrombopagom in 48 bolnikov v skupini s placebom. Osem bolnikov, zdravljenih z lusutrombopagom, in 2 bolnika, ki sta prejela placebo, so prejeli manj kot 7 dni zdravljenja, ker so pred 7. dnem izpolnili merilo za odziv na zdravljenje. Med 48 bolniki v skupini z lusutrombopagom je 40 bolnikov prejelo lusutrombopag 7 dni, 4 bolniki 6 dni, 1 bolnik 5 dni in 3 bolniki 4 dni. Med 48 bolniki v skupini s placebom jih je 46 prejelo placebo 7 dni, 2 bolnika pa 4 dni.

V študiji M0634 so randomizirali 215 bolnikov: 108 v skupini z lusutrombopagom 3 mg in 107 v skupini s placebom. En bolnik v skupini z lusutrombopagom je prekinil sodelovanje v študiji pred dajanjem raziskovanega zdravila. V skupini z lusutrombopagom je 73/107 bolnikov (68,2 %) prejelo raziskovano zdravilo 7 dni. Od preostalih bolnikov v skupini z lusutrombopagom je 15 bolnikov prejelo raziskovano zdravilo 4 dni, 8 bolnikov 5 dni, 11 bolnikov pa 6 dni. V skupini s placebom je 94/107 bolnikov (87,9 %) prejelo raziskovano zdravilo 7 dni. Od preostalih bolnikov v skupini s placebom je 5 bolnikov prejelo raziskovano zdravilo 4 dni, 4 bolniki 5 dni, 4 bolniki pa 6 dni.

Primarni opazovani dogodek v študiji M0631 je bil delež bolnikov, ki pred primarnim invazivnim posegom niso potrebovali transfuzije trombocitov (tj., ki so dosegli število trombocitov >50.000/ μ l). Primarni opazovani dogodek v študiji M0634 je bil delež bolnikov, ki niso potrebovali transfuzije trombocitov (tj., ki so dosegli število trombocitov >50.000/ μ l) pred primarnim invazivnim posegom in nikakršnega rešilnega zdravljenja za krvavitev od randomizacije do vključno 7. dne po primarnem invazivnem posegu.

Da bi omogočili celotno primerjavo rezultatov študij M0631 in M0634, ki je predstavljena v preglednicah 2 do 5, so ponovno analizirali podatke iz študije M0631 v skladu s primarnim opazovanim dogodkom študije M0634. Delež bolnikov, ki niso potrebovali transfuzije trombocitov (tj., ki so dosegli število trombocitov >50.000/ μ l) pred primarnim invazivnim posegom in nikakršnega

rešilnega zdravljenja za krvavitev od randomizacije do vključno 7. dne po primarnem invazivnem posegu, je bil statistično značilno večji v skupini z lusutrombopagom kot v skupini s placebom tako v posamični študiji kot v združenih analizah (preglednica 2).

Preglednica 2 Delež bolnikov, ki ni potreboval niti transfuzije trombocitov niti rešilnega zdravljenja

	Študija M0631		Študija M0634		Skupaj	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Delež bolnikov [a] (število bolnikov)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Primerjava s placebom [b]: razlika deležev (95 % IZ)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
Vrednost p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Delež bolnikov, ki niso potrebovali transfuzije trombocitov pred primarnim invazivnim posegom in nikakršnega rešilnega zdravljenja (vključno s transfuzijo trombocitov) za krvavitev od randomizacije do vključno 7. dne po primarnem invazivnem posegu. Poleg bolnikov, ki so prejeli transfuzijo trombocitov, so tudi bolnike, ki ne glede na razlog niso imeli invazivnega posega, šteli, da so prejeli transfuzijo trombocitov.

[b] Cochran-Mantel-Haenszlov test z izhodiščnim številom trombocitov kot stratumom. V analizi združenih podatkov je bila študija dodana kot stratum. Vrednost p in interval zaupanja sta bila izračunana po Waldovi metodi.

Ključni sekundarni končni stanji v študijah M0631 in M0634 sta bili

Delež bolnikov, pri katerih med študijo (od 1. do 35. dne) ni bila potrebna transfuzija trombocitov
Delež bolnikov, pri katerih med študijo ni bila potrebna transfuzija trombocitov, je bil značilno večji v skupinah z lusutrombopagom tako v posamičnih študijah kot v združeni (študiji M0631 in M0634) skupini z lusutrombopagom v primerjavi s placebom (preglednica 3).

Preglednica 3 Delež bolnikov, pri katerih med študijo ni bila potrebna transfuzija trombocitov (od 1. do vključno 35. dne)

	Študija M0631		Študija M0634		Skupaj	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Delež bolnikov [a] (število bolnikov)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Primerjava s placebom [b]: razlika deležev (95 % IZ)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Vrednost p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Delež bolnikov, ki niso potrebovali transfuzije trombocitov med študijo (tj. od 1. do vključno 35. dne). Poleg bolnikov, ki so prejeli transfuzijo trombocitov, so tudi bolnike, ki ne glede na razlog niso imeli invazivnega posega, šteli, da so prejeli transfuzijo trombocitov.

[b] Cochran-Mantel-Haenszlov test z izhodiščnim številom trombocitov kot stratumom. V analizi združenih podatkov je bila študija dodana kot stratum. Vrednost p in interval zaupanja sta bila izračunana po Waldovi metodi.

Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje

Delež bolnikov, ki so izpolnili merilo za bolnika, ki se je odzval na zdravljenje (opredeljeno kot zvečanje števila trombocitov na $\geq 50.000/\mu\text{l}$ z zvečanjem za $\geq 20.000/\mu\text{l}$ od izhodišča) med študijo, je bil značilno večji v skupinah z lusutrombopagom tako v posamičnih študijah kot v združeni (študiji M0631 in M0634) skupini z lusutrombopagom v primerjavi s placebom (preglednica 4).

Preglednica 4 Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje

	Študija M0631		Študija M0634		Skupaj	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Delež bolnikov [a] (število bolnikov)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Primerjava s placebo [b]: razlika deležev (95 % IZ)	68,4 (54,4, 82,3)		51,7 (41,1, 62,4)		56,9 (48,4, 65,4)	
Vrednost P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Bolnik, ki se je odzval na zdravljenje, je bil opredeljen kot bolnik, ki je dosegel število trombocitov $\geq 50.000/\mu\text{l}$, z zvečanjem za $\geq 20.000/\mu\text{l}$ od izhodišča. Bolnik je veljal za bolnika, ki se ni odzval na zdravljenje, če je izpolnil merilo za bolnika, ki se je odzval na zdravljenje, šele po transfuziji trombocitov.

[b] Cochran-Mantel-Haenszlov test z izhodiščnim številom trombocitov kot stratumom. V analizi združenih podatkov je bila študija dodana kot stratum. Vrednost p in interval zaupanja sta bila izračunana po Waldovi metodi.

Trajanje zvečanja števila trombocitov na $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Trajanje zvečanja števila trombocitov na $\geq 50.000/\mu\text{l}$ v študijah M0631 in M0634 in v združenju (študiji M0631 in M0634) skupini z lusutrombopagom je bilo značilno daljše kot pri placebo (preglednica 5).

Preglednica 5 Trajanje zvečanja števila trombocitov na $\geq 50.000/\mu\text{l}$

	Študija M0631		Študija M0634		Skupaj	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Skupaj						
- n	48	48	107	107	155	155
- Mediana (dni)	21,1	3,4	15,1	1,0	17,3	1,8
- (Q1, Q3)	(13,7, 25,5)	(0,0, 11,3)	(6,6, 23,9)	(0,0, 9,2)	(9,7, 24,4)	(0,0, 9,5)
- Vrednost p [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

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

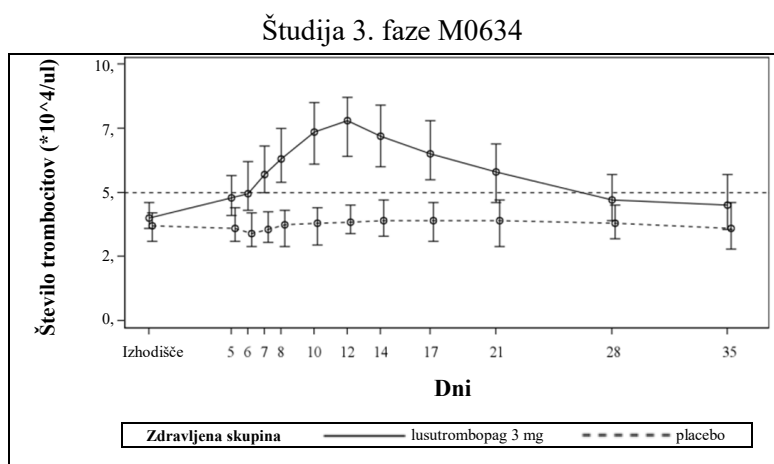
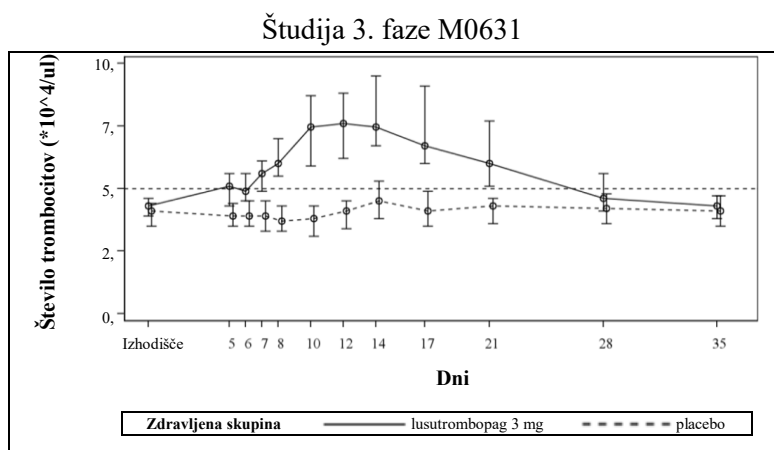
[a] Vrednost p je bila izračunana z van Elternovim testom s statusom transfuzije trombocitov kot stratumom. V analizi združenih podatkov je bila študija dodana kot stratum.

Časovni potek števila trombocitov

Povprečje (razpon) največjega števila trombocitov pri bolnikih brez transfuzije trombocitov v skupini z lusutrombopagom v študijah M0631 in M0634 je bilo 90.200 (59.000 do 145.000)/ μl oziroma 86.900 (25.000 do 219.000)/ μl ; mediani (razpon) časa, v katerem je bilo doseženo največje število trombocitov, pa je bil 14,0 (6 do 28) dni oziroma 12,0 (5 do 35) dni, pričakuje pa se, da se po tistem številu trombocitov zmanjšuje.

Časovni potek števila trombocitov pri bolnikih, zdravljenih z lusutrombopagom brez transfuzije trombocitov, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo in transfuzijo trombocitov v študijah M0631 in M0634, kaže slika 1.

Slika 1 Profili časovnega poteka števila trombocitov v študijah 3. faze pri trombocitopeničnih bolnikih s kronično boleznijo jeter (bolniki, zdravljeni z lusutrombopagom brez transfuzije trombocitov in bolniki, ki so prejeli placebo in transfuzijo trombocitov)



Bolniki s hudo okvaro jeter

V študijo M0634 so pomotoma vključili 3 bolnike z boleznijo jeter razreda C po Child-Pughovi lestvici (vse v skupino z lusutrombopagom). Vsi 3 so prejeli 7 dni zdravljenja z lusutrombopagom. Ti omejeni podatki niso pokazali nenormalnega vzorca zvečanja števila trombocitov v tej podskupini.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Mulpleo za vse podskupine pediatrične populacije za trombocitopenijo, ki je posledica bolezni jeter (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lusutrombopag se absorbira z najvišjo koncentracijo, ki nastopi 6 do 8 ur po peroralnem dajanju. Razmerji kopičenja C_{max} in AUC sta približno 2 pri večkratnih odmerkih enkrat na dan in zdi se, da se stanje dinamičnega ravnovesja plazemske koncentracije lusutrombopaga doseže po 5. dnevu. Farmakokinetika lusutrombopaga je bila podobna tako pri zdravih osebah kot v populaciji s kronično boleznijo jeter. Farmakokinetične parametre pri bolnikih s kronično boleznijo jeter kaže preglednica 6.

Preglednica 6 Farmakokinetični parametri lusutrombopaga po 3-miligramskem odmerku enkrat na dan pri trombocitopeničnih bolnikih s kronično boleznijo jeter (študija 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.

Geometrična sredina (% CV (odstotni koeficient variacije)), razen za T_{max} , ki je mediana (razpon).

Interakcija s hrano

Niti hrana (vključno z dieto z veliko maščob in veliko kalorij) niti sočasno dajanje s kalcijem nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko lusutrombopaga.

Porazdelitev

Delež vezave na človeške plazemske beljakovine je $\geq 99,9$ %. Povprečni (odstotni koeficient variacije) navidezni volumen porazdelitve med terminalno fazo lusutrombopaga pri zdravih odraslih preiskovancih (n = 16) je bil 39,5 l (23,5 %).

Pri podganah so rezultati pokazali, da lusutrombopag in njegovi presnovki prehajajo v plod skozi posteljico.

Biotransformacija

Lusutrombopag je substrat P-gp in BCRP, ni pa substrat OATP1B1, OATP1B3 in OCT1. V študiji masnega ravnovesja pri človeku, v kateri so uporabili [14 C]-lusutrombopag, je bil nespremenjeni lusutrombopag (97 % radioaktivnosti v plazmi) poglavitna sestavina v krvi, presnovki, na primer desheksil, β -oksidirano karboksilno kislino, konjugat tavrina z β -oksidirano karboksilno kislino in acil-glukuronid, pa so predstavljali manj kot 2,6 % radioaktivnosti v plazmi. V blatu so bile sestavine radioaktivnosti nespremenjeni lusutrombopag (16 % dane radioaktivnosti) in presnovki, povezani z β -oksidacijo (35 % dane radioaktivnosti), kar kaže, da se lusutrombopag presnavlja najprej z ω -oksidacijo, nato pa z β -oksidacijo O-heksilne stranske verige. Študije *in vitro* so pokazale, da so encimi CYP4, vključno z encimom CYP4A11 in deloma CYP3A4 prispevali k ω -oksidaciji, tako da je nastal 6-hidroksilirani lusutrombopag. O interakcijah med zdravili preko inhibicije in indukcije katerih koli encimov CYP4A v klinični uporabi niso poročali. Zato ni verjetno, da bi induktorji in inhibitorji encimov CYP4A, vključno s CYP4A11, vplivali na farmakokinetiko lusutrombopaga.

Lusutrombopag ima majhen potencial za inhibiranje encimov CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4/5) in za induciranje tako encimov CYP (CYP1A2, 2C9 in 3A4) kot UGT (UGT1A2, 1A6 in 2B7). Lusutrombopag ima tudi majhen potencial za inhibicijo P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K in BSEP. Menimo, da lusutrombopag ne vpliva na farmakokinetiko sočasno dajanih zdravil, ki so substrati teh encimov ali prenašalcev.

Izločanje

Lusutrombopag se je pri ljudeh izločal predvsem z blatom (približno 83 % v blatu in 1 % v urinu). Geometrična sredina $t_{1/2}$ (odstotni koeficient variacije) po večkratnih peroralnih 3-miligramskih odmerkih lusutrombopaga je bila 38,3 ure (18,7 %).

Linearnost/nelinearnost

Tako C_{max} kot AUC lusutrombopaga se pri bolnikih s kronično boleznijo jeter zvečujeta sorazmerno z odmerkom, v razponu večkratnih peroralnih odmerkov 0,25 do 4 mg enkrat na dan.

Farmakokinetika pri podskupinah

Starost, spol in rasa

S populacijsko farmakokinetično analizo z uporabo plazemskih koncentracij lusutrombopaga iz kliničnih študij z lusutrombopagom niso ugotovili klinično pomembnega vpliva starosti, spola ali rase na farmakokinetiko lusutrombopaga.

Pediatrična populacija

Pri otrocih niso pridobili farmakokinetičnih podatkov.

Okvara ledvic

Lusutrombopag se zelo malo izloča z urinom (približno 1 %). S populacijsko farmakokinetično analizo z uporabo plazemskih koncentracij lusutrombopaga iz kliničnih študij z lusutrombopagom niso ugotovili klinično pomembnega vpliva funkcije ledvic na farmakokinetiko lusutrombopaga.

Okvara jeter

Pričakujemo, da bo blaga in zmerna okvara jeter (blaga, razred A po Child-Pughu; zmerna, razred B po Child-Pughu) le malo vplivala na farmakokinetiko lusutrombopaga. Razlike v farmakokinetiki enkratnega odmerka 0,75 mg lusutrombopaga so bile razmeroma majhne tako pri bolnikih z blago okvaro jeter kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v primerjavi s kontrolno skupino zdravih oseb s primerljivimi demografskimi podatki. Razmerje AUC glede na zdravo kontrolno skupino s primerljivimi demografskimi podatki je bilo 1,05 pri preiskovancih z blago okvaro jeter in 1,20 pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter.

Razponi izmerjenih C_{max} in $AUC_{0-\tau}$ so se med bolniki razredov A, B in C po Child-Pughu prekrivali. C_{max} in $AUC_{0-\tau}$ vseh bolnikov razreda C po Child-Pughu niso presegli največjih vrednosti v razredu A in B po Child-Pughu. Ker pa je na voljo le malo podatkov, se lusutrombopag ne sme uporabljati pri bolnikih razreda C po Child-Pughu, razen če pričakovana korist odtehta pričakovana tveganja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lusutrombopag zaradi edinstveno človeške specifičnosti receptorja za TPO ne spodbuja nastajanja trombocitov pri živalskih vrstah, ki so jih uporabili za toksikološko testiranje. Zato podatki iz toksikološkega programa pri teh živalih niso pokazali možnih neželenih učinkov, povezanih s pretiranim farmakološkim odzivom pri ljudeh.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri podganah se lusutrombopag in njegovi presnovki izločajo v mleko, koncentracije v mleku pa so se zmanjšale tako kot koncentracije v plazmi.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Poglavitne ugotovitve glede toksičnosti, povezane z dajanjem lusutrombopaga, so vključevale podaljšanje PT in APTT (podgane), zvečano aktivnost plazemske ALT in AST (podgane in psi), toksičnost za nadledvične žleze (podgane in psi), lezije kože in predželodca (podgane) in toksičnost za ledvice (podgane).

Veliki odmerki (10 mg/kg/dan) in dolgoročno zdravljenje (8 tednov) z lusutrombopagom prinašajo možno tveganje fibroze v kostnem mozgu preko človeškega receptorja za TPO na podlagi rezultatov študije na miših TPOR-Ki/Shi s himerno človeško transmembransko domeno receptorja za TPO, zabitega v mišji receptor za TPO.

Kancerogeneza

Lusutrombopag ni bil kancerogen za miši v odmerkih do 20 mg/kg/dan pri samcih in samicah (odmerek, vsaj 45-krat večji od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi AUC) ali za podgane v odmerkih do 20 mg/kg/dan pri samcih in 2 mg/kg/dan pri samicah (odmerek, 49-krat oziroma 30-krat večji od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi AUC).

Mutageneza

Lusutrombopag ni bil genotoksičen, ko so ga testirali s testom povratnih mutacij pri bakterijah, testom kromosomskih aberacij na kulturi pljučnih celic kitajskega hrčka ali mikronukleusnim testom *in vivo* s celicami mišjega kostnega mozga.

Plodnost

Lusutrombopag ni vplival na plodnost samcev in samic in zgodnji razvoj zarodka pri podganah v odmerkih do 100 mg/kg/dan (176-krat oziroma 252-krat večja izpostavljenost od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi AUC).

Razvoj zarodka in ploda

Lusutrombopag ni bil teratogen za podgane oziroma kunce v odmerkih do 80 mg/kg/dan oziroma 1000 mg/kg/dan. Opazili niso nikakršnega vpliva na sposobnost preživetja ploda ali na razvoj zarodka in ploda pri kuncih v odmerkih do 1000 mg/kg/dan (161-krat večja izpostavljenost od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi AUC). Pri podganah je lusutrombopag neugodno vplival na intrauterino rast ploda in morfologijo skeleta takole: zaviranje intrauterine rasti ploda (majhna telesna masa ploda in zmanjšanje števila okostenelih segmentov prsnice) pri 80 mg/kg/dan, velika pogostnost kratkih vratnih nadštevilnih reber pri 40 mg/kg/dan ali več in velika pogostnost kratkega torakolumbalnega nadštevilnega rebra pri 4 mg/kg/dan ali več. Zaviranje intrauterine rasti ploda in vratna rebra so se pojavili pri odmerkih (40 mg/kg/dan ali več), ki so bili toksični za mater, medtem ko so kratka torakolumbalna nadštevilna rebra ugotavljali pri odmerkih brez toksičnosti za mater. Spremembe so v študiji pred- in poporodnega razvoja opazili tudi pri F1 mladičih na poporodni dan (postnatal day - PND) 4 pri 12,5 mg/kg/dan ali več; vendar F1 zrele živali niso imele popolnega ali kratkega torakolumbalnega nadštevilnega rebra. Na podlagi teh rezultatov so v študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah ocenili, da je raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (no observed adverse effect level - NOAEL) blizu 4 mg/kg/dan (23-krat večja izpostavljenost od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi AUC).

Pred- in poporodni razvoj

V študiji pred- in poporodnega razvoja pri podganah pri odmerkih do 40 mg/kg/dan so bili neželeni učinki lusutrombopaga na poporodni razvoj pri 40 mg/kg/dan naslednji: podaljšanje obdobja brejosti pri samicah, zmanjšana sposobnost preživetja pred odstavitvijo, zapoznena poporodna rast, na primer zapoznena negativna geotaksija ali zapozneno odpiranje vek, manjša telesna masa mladičev, zmanjšan indeks plodnosti samic, nagnjenost k zmanjšanemu številu rumenih telesc ali ugnezditev in nagnjenost k pogostejši izgubi zarodka pred ugnezditvijo in abnormalni klinični znaki, na primer izraziti obročasti kolobarji na repu po odstavitvi. Pri odmerkih do 12,5 mg/kg/dan (89-krat večja izpostavljenost od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi AUC) ni bilo učinkov na brejost, porod, laktacijo pri F0 samicah in na poporodni razvoj pri F1 mladičih.

Fototoksičnost

Lusutrombopag v študiji fototoksičnosti za kožo pri golih miših ni imel fototoksičnega potenciala v odmerkih do 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613-krat večja izpostavljenost od kliničnih izpostavljenosti pri odraslih ljudeh na podlagi C_{max} [0,157 µg/ml])

Ocena tveganja za okolje (Environmental Risk Assessment - ERA)

Študije tveganja za okolje so pokazale, da je lusutrombopag zelo trdovraten, zelo bioakumulativen in toksičen za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sredica tablete

manitol
mikrokristalna celuloza
magnezijev oksid
natrijev lavrilsulfat
hidroksipropilceluloza
kalcijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga
hipromeloza
titanov dioksid
trietilcitrat
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz OPA/aluminijaste folije/PVC prevleke, pakiran v kartonski škatli. Ena škatla vsebuje 7 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1348

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

02/2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Mupleo 3 mg filmsko obložene tablete
lusutrombopag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg lusutrombopaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1348

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Mupleo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mupleo 3 mg filmsko obložene tablete
lusutrombopag

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mupleo 3 mg filmsko obložene tablete lusutrombopag

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mupleo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mupleo
3. Kako jemati zdravilo Mupleo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mupleo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mupleo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Mupleo vsebuje učinkovino lusutrombopag, ki pripada skupini zdravil, ki se imenujejo agonisti receptorja za trombopoetin. Zdravilo pomaga zvečati število krvnih ploščic v vaši krvi. Krvne ploščice so sestavine krvi, ki pomagajo pri strjevanju krvi in tako preprečujejo krvavitve.

Zdravilo Mupleo se uporablja za **zmanjšanje nevarnosti krvavitve med operacijo in drugimi posegi** (vključno z izdrtjem zob in endoskopijo). Dajejo ga odraslim, ki imajo majhno število krvnih ploščic zaradi kronične bolezni jeter.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mupleo

Ne jemljite zdravila Mupleo:

- če ste **alergični** na lusutrombopag ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 pod 'Kaj vsebuje zdravilo Mupleo').
 - **Posvetujte se z zdravnikom**, če to velja za vas, preden vzamete zdravilo Mupleo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom:

- če **pri vas obstaja tveganje za nastanek krvnih strdkov** v vaših venah ali arterijah, ali če ste kdaj prej že imeli krvne strdke;
- če **imate hudo bolezen jeter**;
- če **so vam odstranili vranico**;
- če **vas zdravijo z interferonom**.

► **Posvetujte se z zdravnikom**, preden vzamete zdravilo Mupleo, če velja kaj od naštetega.

Znaki krvnega strdka: bodite pozorni na te znake:

- **otekanje, bolečina, zvišana temperatura, rdečina** ali občutljivost v **vaši nogi**;
 - **nenadna zasoplost**, posebno sočasno z ostro bolečino v prsnem košu ali hitrim dihanjem;
 - **bolečina v trebuhu**, otekel trebuh, kri v blatu.
- Če opazite kaj od naštetega, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč**.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker pri otrocih in mladostnikih tega zdravila niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Mulpleo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Ne vzemite zdravila Mulpleo, če ste noseči, razen če vam ga zdravnik posebej priporoči. Učinek zdravila Mulpleo med nosečnostjo ni znan.

- **Povejte zdravniku**, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev.
- Tačas ko jemljete zdravilo Mulpleo, **uporabljajte zanesljive kontracepcijske metode**.
- **Če vseeno zanosite** med zdravljenjem z zdravilom Mulpleo, to **nemudoma** povejte zdravniku.

Ne dojite med zdravljenjem z zdravilom Mulpleo, ker ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko.

→ **Če že dojite**, se takoj pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Mulpleo nima znanih učinkov na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev.

Zdravilo Mulpleo vsebuje malo natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Mulpleo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek: jemljite po eno tableto enkrat na dan, vsak dan ob istem času, samo sedem dni. Tableto vzemite s tekočino in jo pogoltnite celo. Tablete ne žvečite, razdelite ali zdrobite. Lahko jo vzamete s hrano ali med enim in drugim obrokom.

Vaše zdravljenje se bo začelo vsaj 8 dni pred vašo operacijo ali posegom. Ne spreminjajte odmerka ali časovnega razporeda jemanja zdravila Mulpleo, če vam zdravnik ali farmacevt ne naroči drugače.

Če imate hudo bolezen jeter, povejte zdravniku, preden vzamete zdravilo Mulpleo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mulpleo, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Mulpleo, kot bi ga smeli, se pogovorite z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Če je mogoče, jim pokažite pakiranje zdravila ali to navodilo. Mogoče vas bodo opazovali glede neželenih učinkov, povezanih s čezmernim številom krvnih ploščic, na primer krvnih strdkov (glejte poglavje 2, 'Opozorila in previdnostni ukrepi', in poglavje 4, 'Možni neželeni učinki').

Če ste pozabili vzeli tableto

Če ste pozabili vzeti tableto zdravila Mulpleo, jo vzemite istega dne takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Mulpleo

Ne prenehajte jemati zdravila Mulpleo, ne da bi se pogovorili z zdravnikom in zdravila Mulpleo ne jemljite dalj kot 7 dni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zvečano tveganje za nastanek krvnih strdkov

Pri nekaterih ljudeh (sem spadajo ljudje z boleznijo jeter) je tveganje za nastanek krvnih strdkov mogoče večje in zdravila, kot je Mulpleo, lahko ta problem poslabšajo.

Znaki krvnega strdka: bodite pozorni na tele znake:

- otekanje, bolečina, zvišana temperatura, rdečina ali občutljivost v vaši nogi;
- nenaden pojav kratke sape, posebno sočasno z ostro bolečino v prsih ali hitrim dihanjem;
- bolečina v trebuhu, otekel trebuh, kri v blatu.

► Če opazite kaj od naštetega, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

Pogosti neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- slabost (navzea),
- krvni strdek v jetrih (tromboza portalne vene),
- izpuščaj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).**

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mulpleo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnih omotih poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mulpleo

- Učinkovina je lusutrombopag. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg lusutrombopaga.
- Druge sestavine zdravila so:
 - **sredica tablete:** manitol, mikrokristalna celuloza, magnezijev oksid, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, kalcijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - **filmska obloga:** hipromeloza, titanov dioksid, trietilcitrat, smukec in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Mulpleo in vsebina pakiranja

Mulpleo 3 mg filmsko obložene tablete so svetlordeče, 7 mm velike, okrogle filmsko obložene tablete z vtisnjeno blagovno znamko družbe Shionogi nad identifikacijsko šifro "551" na eni strani in z vtisnjeno jakostjo "3" na drugi strani.

Zdravilo Mulpleo je na voljo v aluminijastih pretisnih omotih v kartonski škatli, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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/Tηλ:
+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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.