

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mupleo 3 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de lusutrombopag.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de 7,0 mm, redondos y de color rojo claro, grabados con la marca comercial de Shionogi por encima del código identificador “551” en una cara y la concentración “3” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mupleo está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 3 mg de lusutrombopag una vez al día durante 7 días.

El procedimiento se debe llevar a cabo a partir del día 9 después de comenzar el tratamiento con lusutrombopag. Se debe determinar el recuento de plaquetas antes del procedimiento.

Si se olvidó tomar una dosis

Si se olvida una dosis, se debe tomar lo antes posible. No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Duración del tratamiento

No se debe tomar Mupleo durante más de 7 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes a partir de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Debido a la información disponible limitada, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Mupleo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.4 y 4.5). No se

espera ningún ajuste de la dosis en estos pacientes. El tratamiento con lusutrombopag solo se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática grave si el beneficio esperado supera los riesgos esperados (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lusutrombopag en niños y adolescentes (<18 años de edad). No se dispone de datos.

Forma de administración

Mulpleo se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar una vez al día con líquidos y se deben tragar enteros, sin masticar, partir o triturar. Se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

En los pacientes con enfermedad hepática crónica existe un riesgo de presentar trombosis de la vena porta y trombosis de la vena mesentérica. El riesgo puede aumentar debido a un procedimiento invasivo. Se sabe que se producen complicaciones trombóticas/tromboembólicas con los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO) debido a su mecanismo de acción asociado a aumentos de las plaquetas. Se debe tener precaución con respecto a los acontecimientos tromboembólicos tras someterse a un procedimiento invasivo así como después del tratamiento independientemente del recuento de plaquetas. En pacientes con trombosis o tromboembolia, con antecedentes de trombosis o tromboembolia, sin flujo sanguíneo hepatopetal en el tronco principal de la vena porta o en pacientes con una coagulopatía congénita, puede aumentar el riesgo de trombosis o de tromboembolia. Se debe supervisar clínicamente a estos pacientes cuando sean tratados con lusutrombopag.

Insuficiencia hepática grave

La información sobre el uso de lusutrombopag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) es limitada (ver sección 5.1). Únicamente se debe utilizar lusutrombopag en dichos pacientes si el beneficio esperado supera los riesgos esperados (ver secciones 4.2 y 5.2).

Debido a la naturaleza inestable de estos pacientes, deben recibir asistencia en consonancia con la práctica clínica mediante una supervisión estrecha para detectar signos tempranos de aparición o de empeoramiento de la encefalopatía hepática, la ascitis y la tendencia trombótica o hemorrágica, realizando las pruebas de la función hepática, las pruebas utilizadas para evaluar el estado de coagulación y la toma de imágenes de la vasculatura portal según sea necesario. Además, aunque no es necesario ajustar la dosis en estos sujetos, se debe determinar el recuento de plaquetas al menos una vez aproximadamente 5 días después de la primera dosis y según sea necesario a partir de entonces. Se deben tomar las medidas oportunas, como suspender la administración de lusutrombopag, si el recuento de plaquetas alcanza un valor $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ como consecuencia de un aumento de $20\ 000/\mu\text{l}$ desde el valor basal.

Uso en pacientes con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos

Se debe utilizar lusutrombopag cuando se considere alto el riesgo de sangrado según los valores de los análisis clínicos como los recuentos de plaquetas y el sistema de coagulación-fibrinólisis, los síntomas clínicos y el tipo de procedimiento invasivo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de lusutrombopag cuando se administra antes de una laparotomía, toracotomía, cirugía a corazón abierto, craneotomía o extirpación de órganos.

Retratamiento

La información relativa al uso de lusutrombopag en pacientes previamente expuestos a lusutrombopag es limitada.

Uso en pacientes con antecedentes de esplenectomía

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lusutrombopag cuando se administra en pacientes con antecedentes de esplenectomía. Se debe supervisar estrechamente el recuento de plaquetas en pacientes con antecedentes de esplenectomía tratados con lusutrombopag.

Administración conjunta con preparados de interferón

Se sabe que los preparados de interferón reducen los recuentos de plaquetas; por lo tanto, esto se debe tener en cuenta al administrar lusutrombopag junto con preparados de interferón.

Pacientes con peso corporal <45 kg

La información relativa al uso de lusutrombopag en pacientes con un peso corporal <45 kg es limitada. Se debe determinar el recuento de plaquetas al menos una vez aproximadamente 5 días después de la primera dosis y según sea necesario a partir de entonces. Se deben tomar las medidas oportunas, como suspender la administración de lusutrombopag, si el recuento de plaquetas alcanza un valor $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ como consecuencia de un aumento de $20\ 000/\mu\text{l}$ desde el valor basal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de P-gp y BCRP (glicoproteína P y BCRP “breast cancer resistant protein”)

Lusutrombopag es un sustrato de P-gp y BCRP, pero no de OATP1B1, OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide) y OCT1 (organic cation transporter 1). En el estudio clínico de interacciones farmacológicas, la administración conjunta de ciclosporina, un inhibidor dual de P-gp y BCRP, aumentó los valores de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC_{inf} de lusutrombopag en aproximadamente un 20 % en comparación con la administración de lusutrombopag solo. Por lo tanto, no se puede descartar una posible interacción con los inhibidores de P-gp o BCRP, aunque no es necesario ajustar la dosis clínica recomendada de 3 mg en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos

Mulpleo se debe utilizar con anticonceptivos (ver sub-apartado Embarazo y sección 5.3).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lusutrombopag en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar lusutrombopag durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si lusutrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que lusutrombopag se excreta en la leche de las ratas en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Mulpleo no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia ya que se excretó en la leche materna de los animales.

Fertilidad

Lusutrombopag no afectó a la fertilidad de los machos o de las hembras en ratas a dosis de hasta 176 y 252 veces la exposición clínica en humanos adultos en función del AUC en machos y hembras, respectivamente (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lusutrombopag no tiene ningún efecto conocido sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (4,7 %, 8/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 3,5 %, 6/170 pacientes en el grupo de placebo), náuseas (2,3 %, 4/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 4,1 %, 7/170 pacientes en el grupo de placebo), trombosis de la vena porta (1,2 %, 2/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 1,2 %, 2/170 pacientes en el grupo de placebo) y exantema (1,2 %, 2/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 0 %, 0/170 pacientes en el grupo de placebo).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas con 3 mg de lusutrombopag una vez al día durante un periodo de hasta 7 días en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica que se someten a un procedimiento invasivo (M0626, M0631 y M0634; N = 171) según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas - Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos hepato biliares	Trombosis de la vena porta
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea

^a Categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Se han notificado casos de trombosis de la vena porta en estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con 3 mg de lusutrombopag una vez al día durante un periodo de hasta 7 días (1,2 %, 2/171 pacientes); la incidencia fue comparable a la observada en el grupo de placebo (1,2 %, 2/170 pacientes); se notificó un caso de trombosis ventricular cardiaca (0,6 %, 1/171) únicamente en el grupo de lusutrombopag. En el estudio de fase 2b un paciente presentó trombosis de la vena porta que se notificó como un acontecimiento adverso surgido del tratamiento (AAST) en los grupos de 2 mg y 4 mg de lusutrombopag. Un paciente presentó trombosis de la vena mesentérica que se notificó como un AAST en el grupo de 4 mg de lusutrombopag; dos pacientes presentaron trombosis de la vena mesentérica que se notificaron como un AAST en el grupo de placebo (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede inducir un aumento excesivo de los recuentos de plaquetas y puede provocar posteriormente un estado médico susceptible de causar trombosis y tromboembolia. No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de lusutrombopag. Se deben determinar con frecuencia los

recuentos de plaquetas y se debe supervisar de cerca el estado de los pacientes. Ya que la tasa de unión a proteínas séricas de lusutrombopag es alta, no se cree que la hemodiálisis sea eficaz.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX07

Mecanismo de acción

Lusutrombopag es un agonista de los receptores de TPO (trombopoyetina) oralmente activo. Lusutrombopag actúa en las células madre hematopoyéticas y en el dominio transmembrana de los receptores de TPO humanos expresados en megacariocitos, para estimular la proliferación y diferenciación de los megacariocitos a través de la vía de transducción de señales que es similar a la utilizada por la TPO endógena para regular al alza su producción, dando lugar así a la trombocitopoyesis.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluar lusutrombopag frente a placebo en sujetos trombocitopénicos (recuento de plaquetas $<50\ 000/\mu\text{l}$) con enfermedad hepática crónica (clases A y B de Child-Pugh), que se someten a procedimientos invasivos programados (excluidas la laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección de órganos o resección parcial de órganos) en Japón (M0631 [L-PLUS 1]) y en varios países (M0634 [L-PLUS 2]). Los sujetos fueron aleatorizados a 3 mg de lusutrombopag o a placebo en una proporción 1:1. La aleatorización se estratificó en función del recuento de plaquetas en la selección/visita basal y del procedimiento invasivo principal. El tratamiento del estudio se administró por vía oral durante un periodo de hasta 7 días. Del día 5 al día 7, se determinó el recuento de plaquetas antes de la administración del medicamento del estudio. Si el recuento de plaquetas era $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ junto con un aumento $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ desde el valor basal, no se administraba el medicamento del estudio.

Se realizó el procedimiento invasivo entre los días 9 y 14.

En el estudio M0631, 96 sujetos recibieron lusutrombopag o placebo una vez al día: 48 sujetos en el grupo de lusutrombopag y 48 sujetos en el grupo de placebo. Ocho sujetos tratados con lusutrombopag y 2 sujetos tratados con placebo recibieron menos de 7 días de tratamiento ya que cumplieron el criterio de respondedor antes del día 7. Entre los 48 sujetos del grupo de lusutrombopag, 40 sujetos recibieron lusutrombopag durante 7 días, 4 sujetos durante 6 días, 1 sujeto durante 5 días y 3 sujetos durante 4 días. Entre los 48 sujetos del grupo de placebo, 46 fueron tratados durante 7 días y 2 fueron tratados durante 4 días.

En el estudio M0634 fueron aleatorizados 215 sujetos: 108 en el grupo de 3 mg de lusutrombopag y 107 en el grupo de placebo. Un sujeto del grupo de lusutrombopag abandonó el estudio antes de la administración del medicamento del estudio. En el grupo de lusutrombopag, 73/107 sujetos (68,2 %) recibieron el medicamento del estudio durante 7 días. De los sujetos restantes del grupo de lusutrombopag, 15, 8 y 11 sujetos recibieron el medicamento del estudio durante 4, 5 y 6 días, respectivamente. En el grupo de placebo, 94/107 sujetos (87,9 %) recibieron el medicamento del estudio durante 7 días. De los sujetos restantes del grupo de placebo, 5, 4 y 4 sujetos recibieron el medicamento del estudio durante 4, 5 y 6 días, respectivamente.

La variable primaria en el estudio M0631 fue la proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas (es decir, alcanzaron un recuento de plaquetas $>50\ 000/\mu\text{l}$) antes del procedimiento invasivo principal. La variable primaria en el estudio M0634 fue la proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas (es decir, alcanzaron un recuento de plaquetas $>50\ 000/\mu\text{l}$) antes del procedimiento invasivo principal ni tratamiento de rescate para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal.

Para poder realizar una comparación global de los resultados entre los estudios M0631 y M0634, como se presenta de la Tabla 2 a la Tabla 5, se volvieron a analizar los datos del estudio M0631 según la variable primaria del estudio M0634. La proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal ni tratamiento de rescate para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal fue, desde el punto de vista estadístico, significativamente mayor en el grupo de lusutrombopag que en el grupo de placebo en los análisis de los datos combinados y de los estudios individuales (Tabla 2).

Tabla 2 Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate

	Estudio M0631		Estudio 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
Proporción de sujetos [a] (número de sujetos)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Comparación con el placebo [b]: Diferencia en la proporción (IC del 95 %)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal ni tratamiento de rescate (incluida transfusión de plaquetas) para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal. Además de los sujetos que recibieron transfusiones de plaquetas, se consideró que habían recibido una transfusión de plaquetas los sujetos que no se sometieron a ningún procedimiento invasivo por el motivo que fuera.

[b] Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con recuento de plaquetas basal como estrato. En el análisis de los datos combinados, se añadió el estudio como estrato. El valor p y el intervalo de confianza se calcularon utilizando el método de Wald.

Las variables secundarias clave en los estudios M0631 y M0634 fueron:

Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (desde el día 1 hasta el día 35)

La proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio fue significativamente mayor en los grupos de lusutrombopag de los estudios individuales y en el grupo combinado de lusutrombopag (estudios M0631 y M0634) que con placebo (Tabla 3).

Tabla 3 Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (desde el día 1 hasta el día 35)

	Estudio M0631		Estudio 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
Proporción de sujetos [a] (número de sujetos)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Comparación con el placebo [b]: Diferencia en la proporción (IC del 95 %)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (es decir, desde el día 1 hasta el día 35). Además de los sujetos que recibieron transfusiones de plaquetas, se consideró que habían recibido una transfusión de plaquetas los sujetos que no se sometieron a ningún procedimiento invasivo por el motivo que fuera.

[b] Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con recuento de plaquetas basal como estrato. En el análisis de los datos combinados, se añadió el estudio como estrato. El valor p y el intervalo de confianza se calcularon utilizando el método de Wald.

Proporción de respondedores

La proporción de sujetos que cumplieron el criterio de respondedor (definido como un aumento del recuento de plaquetas a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ con un aumento $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ desde el valor basal) durante el estudio fue significativamente mayor en los grupos de lusutrombopag de los estudios individuales y en el grupo combinado de lusutrombopag (estudios M0631 y M0634) que con placebo (Tabla 4).

Tabla 4 Proporción de respondedores

	Estudio M0631		Estudio 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
Proporción de sujetos [a] (número de sujetos)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Comparación con el placebo [b]: Diferencia en la proporción (IC del 95 %)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Un respondedor se definió como un sujeto que alcanzaba un recuento de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ con un aumento de $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ desde el valor basal. Un sujeto se consideró no respondedor si el sujeto cumplía el criterio de respondedor únicamente después de una transfusión de plaquetas.

[b] Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con recuento de plaquetas basal como estrato. En el análisis de los datos combinados, se añadió el estudio como estrato. El valor p y el intervalo de confianza se calcularon utilizando el método de Wald.

Duración del aumento del recuento de plaquetas a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

La duración del aumento del recuento de plaquetas a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ en los estudios M0631 y M0634 y en el grupo combinado de lusutrombopag (estudios M0631 y M0634) fue significativamente mayor que con placebo (Tabla 5).

Tabla 5 Duración del aumento del recuento de plaquetas a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

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

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

[a] El valor p se calculó utilizando la prueba de van Elteren, con estado de transfusión de plaquetas como estrato. En el análisis de los datos combinados, se añadió el estudio como estrato.

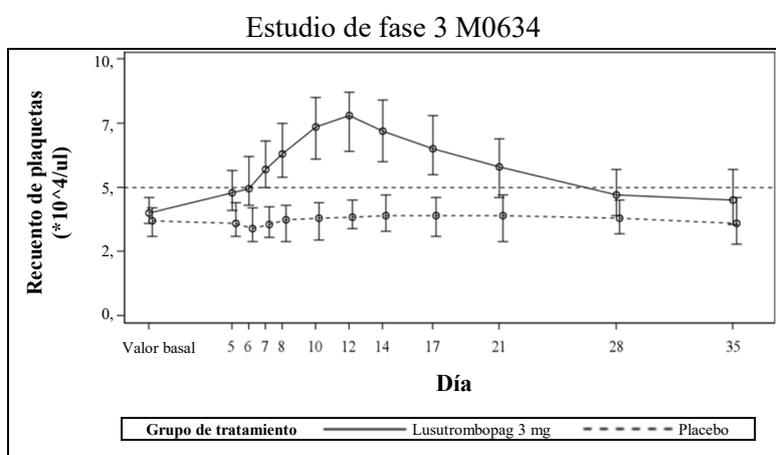
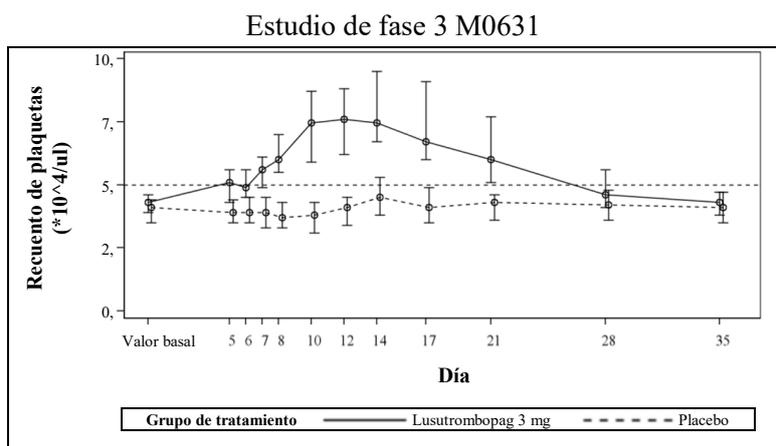
Evolución temporal del recuento de plaquetas

El recuento de plaquetas máximo (rango) medio en los sujetos que no recibieron una transfusión de plaquetas del grupo de lusutrombopag en los estudios M0631 y M0634 fue de 90 200 (59 000 a 145 000)/ μl y de 86 900 (25 000 a 219 000)/ μl , respectivamente; y la mediana (rango) de tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas máximo fue de 14,0 (6 a 28) días y de 12,0 (5 a 35) días, respectivamente, y se espera que el recuento de plaquetas disminuya a partir de ese momento.

En la Figura 1, se presenta la evolución temporal de los recuentos de plaquetas en los sujetos tratados con lusutrombopag que no recibieron una transfusión de plaquetas y en los sujetos tratados con placebo que recibieron una transfusión de plaquetas en los estudios M0631 y M0634.

Figura 1 Perfiles de la evolución temporal del recuento de plaquetas en los estudios de fase 3 en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica (sujetos tratados con

lusutrombopag que no recibieron una transfusión de plaquetas y sujetos tratados con placebo que recibieron una transfusión de plaquetas)



Pacientes con insuficiencia hepática grave

En el estudio M0634, 3 sujetos con enfermedad hepática de clase C de Child-Pugh fueron incluidos por equivocación (todos en el grupo de lusutrombopag). Los 3 recibieron tratamiento con lusutrombopag durante 7 días. Estos datos limitados no apuntaron a un patrón anormal de aumento del recuento de plaquetas en esta subpoblación.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Mupleo en todos los grupos de la población pediátrica en trombocitopenia secundaria a enfermedad hepática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lusutrombopag se absorbe con una concentración máxima que se produce de 6 a 8 horas después de la administración oral. Las proporciones de acumulación de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC son de aproximadamente 2 a dosis múltiples administradas una vez al día y parece que se alcanza el estado estacionario de la concentración plasmática de lusutrombopag después del día 5. La farmacocinética de lusutrombopag fue similar entre los sujetos sanos y la población con enfermedad hepática crónica. En la Tabla 6 se muestran los parámetros farmacocinéticos en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos de lusutrombopag tras una dosis de 3 mg una vez al día en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica (estudio M0634)

$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (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.

Media geométrica (% de CV) excepto el $T_{m\acute{a}x}$, que es la mediana (rango).

Interacción con alimentos

Ni los alimentos (incluida una dieta con alto contenido de grasas y calorías) ni la administración junto con calcio tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lusutrombopag.

Distribución

La proporción de unión a proteínas plasmáticas en humanos es $\geq 99,9$ %. El volumen de distribución aparente medio (% de coeficiente de variación) durante la fase terminal de lusutrombopag en sujetos adultos sanos (n = 16) fue de 39,5 l (23,5 %).

En ratas, los resultados indicaron que lusutrombopag y sus metabolitos se transfieren al feto a través de la placenta.

Biotransformación

Lusutrombopag es un sustrato de P-gp y BCRP, pero no de OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. En el estudio de equilibrio de masas en humanos utilizando lusutrombopag radiomarcado con [^{14}C], el componente principal encontrado en la circulación fue lusutrombopag sin alterar (97 % de la radiactividad en plasma), y los metabolitos, como el ácido carboxílico β -oxidado deshexilo, el conjugado de taurina del ácido carboxílico β -oxidado y el acil-glucurónido, se detectaron con menos de un 2,6 % de radiactividad en el plasma. En las heces, los componentes de la radiactividad fueron lusutrombopag sin alterar (el 16 % de la radiactividad administrada) y los metabolitos relacionados con la β -oxidación (el 35 % de la radiactividad administrada), lo que sugiere que lusutrombopag se metaboliza en primer lugar mediante ω -oxidación y posteriormente mediante β -oxidación de la cadena lateral a O-hexilo. Los estudios *in vitro* revelaron que las enzimas CYP4, incluida CYP4A11, y parcialmente la enzima CYP3A4 contribuyeron a la ω -oxidación para formar lusutrombopag 6-hidroxilado. En el uso clínico, no se han notificado interacciones farmacológicas a través de la inhibición y la inducción de las enzimas CYP4A. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de las enzimas CYP4A, incluida CYP4A11, afecten a la farmacocinética de lusutrombopag.

Lusutrombopag tiene un bajo potencial de inhibir las enzimas CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5) y de inducir las enzimas CYP (CYP1A2, 2C9 y 3A4) y las enzimas UGT (UGT1A2, 1A6 y 2B7). Lusutrombopag tiene asimismo un potencial bajo de inhibir P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K y BSEP. Se considera que lusutrombopag no afecta a la farmacocinética de los medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Eliminación

Lusutrombopag se excretó principalmente por la vía fecal en humanos (aproximadamente el 83 % en las heces y el 1 % en la orina).

La media geométrica del $t_{1/2}$ (% de coeficiente de variación) fue de 38,3 horas (18,7 %) tras múltiples dosis orales de 3 mg de lusutrombopag.

Linealidad/No linealidad

Tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC de lusutrombopag aumentan de forma proporcional a la dosis entre los límites de dosis múltiples orales de 0,25 a 4 mg una vez al día en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Farmacocinética en subpoblaciones

Edad, sexo y raza

En un análisis de farmacocinética poblacional utilizando las concentraciones plasmáticas de lusutrombopag de los estudios clínicos con lusutrombopag no se identificó ningún efecto clínicamente significativo de la edad, el sexo o la raza en la farmacocinética de lusutrombopag.

Población pediátrica

No se han obtenido datos farmacocinéticos en niños.

Insuficiencia renal

Lusutrombopag se excreta en cantidades muy pequeñas en la orina (aproximadamente un 1 %). En un análisis de farmacocinética poblacional utilizando las concentraciones plasmáticas de lusutrombopag de los estudios clínicos con lusutrombopag no se identificó ningún efecto clínicamente significativo de la función renal en la farmacocinética de lusutrombopag.

Insuficiencia hepática

Se espera que la insuficiencia hepática leve o moderada (leve, clase A de Child-Pugh; moderada, clase B de Child-Pugh) tenga poco efecto en la farmacocinética de lusutrombopag. Las diferencias en la farmacocinética de una dosis única de 0,75 mg de lusutrombopag fueron relativamente pequeñas en los sujetos con insuficiencia hepática leve y en los sujetos con insuficiencia hepática moderada, en comparación el grupo de control de sujetos sanos pareados. Las proporciones del AUC en relación con el grupo de control de sujetos sanos pareados fueron de 1,05 en sujetos con insuficiencia hepática leve y de 1,20 en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

Los límites de los valores observados de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\tau}$ se solaparon en los pacientes de clase A, B y C de Child-Pugh. La $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{0-\tau}$ de todos los pacientes de clase C de Child-Pugh no superaron los valores máximos de los pacientes de clase A y clase B de Child-Pugh. Dado que la información disponible es limitada, no se debe utilizar lusutrombopag en pacientes de clase C de Child-Pugh a menos que el beneficio esperado supere los riesgos esperados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Lusutrombopag no estimula la producción de plaquetas en las especies utilizadas para las pruebas toxicológicas por la especificidad única de los receptores de TPO humanos. Por tanto, los datos del programa de toxicología en estos animales no muestran un potencial de acontecimientos adversos relacionados con la farmacología exagerada en humanos.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En ratas, lusutrombopag y sus metabolitos se excretan en la leche, y las concentraciones en la leche se reducen al igual que las plasmáticas.

Toxicidad a dosis repetidas

Los principales hallazgos de toxicidad asociados a la administración de lusutrombopag incluyeron la prolongación del TP y el TTPa (ratas), aumento de las actividades de ALAT y ASAT plasmáticas (ratas y perros), toxicidad suprarrenal (ratas y perros), lesiones en la piel y la panza (ratas) y toxicidad renal (ratas).

El tratamiento con dosis altas (10 mg/kg/día) y a largo plazo (8 semanas) de lusutrombopag tiene un posible riesgo de fibrosis en la médula ósea a través de los receptores de TPO humanos en función de los resultados del estudio en ratones TPOR-Ki/Shi con un receptor de TPO quimérico del dominio transmembrana humano insertado en el receptor de TPO murino.

Carcinogénesis

Lusutrombopag no fue carcinogénico en ratones con dosis de hasta 20 mg/kg/día en machos y hembras (una dosis al menos 45 veces la exposición clínica en seres humanos adultos en función del

AUC), o en ratas con dosis de hasta 20 mg/kg/día en machos y 2 mg/kg/día en hembras (dosis 49 y 30 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos adultos en función del AUC).

Mutagénesis

Lusutrombopag no fue genotóxico cuando se analizó en una prueba de mutación inversa bacteriana, una prueba de aberración cromosómica con células pulmonares de hámster chino cultivadas, o en una prueba de micronúcleos *in vivo* con células de médula ósea de ratón.

Fertilidad

Lusutrombopag no afectó a la fertilidad masculina o femenina ni al desarrollo embrionario incipiente en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día (176 y 252 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos adultos en función del AUC).

Desarrollo embrionario fetal

Lusutrombopag no mostró teratogenicidad en ratas y conejos con dosis de hasta 80 mg/kg/día y 1000 mg/kg/día, respectivamente. No se observó ningún efecto en la viabilidad fetal ni en el desarrollo embrionario fetal en conejos con dosis de hasta 1000 mg/kg/día (161 veces la exposición clínica en seres humanos adultos en función del AUC). En ratas, se produjeron los siguientes efectos adversos de lusutrombopag en el crecimiento fetal intrauterino y en la morfología esquelética: inhibición del crecimiento fetal intrauterino (peso corporal fetal bajo y descenso del número de esterneas osificadas) con 80 mg/kg/día, alta incidencia de costillas supernumerarias cervicales cortas con 40 mg/kg/día o más, y alta incidencia de costillas supernumerarias toracolumbares cortas con 4 mg/kg/día o más. Se produjo inhibición del crecimiento fetal intrauterino y costillas cervicales con dosis que demostraron toxicidad materna (40 mg/kg/día o más). No obstante, las costillas supernumerarias toracolumbares cortas se observaron con dosis sin toxicidad materna. Los cambios se observaron asimismo en las crías de la generación F1 el día posnatal (DPN) 4 con 12,5 mg/kg/día o más en el estudio de desarrollo prenatal y posnatal; sin embargo, los animales maduros de la generación F1 no mostraron costillas supernumerarias toracolumbares completas y cortas. En base a los resultados, se calculó que el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) se aproximaba a 4 mg/kg/día en el estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas (23 veces la exposición clínica en seres humanos adultos en función del AUC).

Desarrollo prenatal y posnatal

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas con dosis de hasta 40 mg/kg/día, se produjeron los siguientes efectos adversos de lusutrombopag en el desarrollo posnatal con 40 mg/kg/día: prolongación del periodo de gestación en las madres, baja viabilidad antes del destete, retraso en el crecimiento posnatal como retraso en la geotaxia negativa o retraso en la apertura de los párpados, bajo peso corporal de las crías, bajo índice de fertilidad de las hembras, tendencia a un número bajo de cuerpos lúteos o implantaciones, tendencia a un aumento del índice de pérdidas preimplantación y signos clínicos anormales como anillos prominentes en la cola después del destete. No se produjeron efectos en el embarazo, el parto o la lactancia en las madres de la generación F0 ni en el desarrollo posnatal de las crías de la generación F1 con dosis de hasta 12,5 mg/kg/día (89 veces la exposición clínica en seres humanos adultos en función del AUC).

Fototoxicidad

Lusutrombopag no presentó potencial fototóxico en el estudio de fototoxicidad cutáneo en ratones sin pelo con dosis de hasta 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613 veces las exposiciones clínicas en seres humanos adultos en función de la $C_{m\acute{a}x}$ [0,157 µg/ml]).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que lusutrombopag tiene el potencial de ser muy persistente, muy bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol

Celulosa microcristalina

Óxido de magnesio

Laurilsulfato de sodio

Hidroxipropilcelulosa

Carmelosa de calcio

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Trietil citrato

Talco

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de OPA/aluminio/PVC con lámina de aluminio perforable, envasado en una caja. Cada caja contiene 7 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede presentar un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017CA

Ámsterdam

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1348

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/febrero/2019

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Ámsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mupleo 3 mg comprimidos recubiertos con película
lusutrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de lusutrombopag

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1348

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Mulpleo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mupleo 3 mg comprimidos recubiertos con película
lusutrombopag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shionogi

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Mupleo 3 mg comprimidos recubiertos con película lusutrombopag

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mupleo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mupleo
3. Cómo tomar Mupleo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mupleo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mupleo y para qué se utiliza

Mupleo contiene el principio activo lusutrombopag, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados agonistas de los receptores de trombopoyetina. El medicamento ayuda a aumentar el número de *plaquetas* en la sangre. Las plaquetas son componentes sanguíneos que ayudan a coagular la sangre y así evitar las hemorragias.

Mupleo se utiliza para **reducir el riesgo de hemorragia durante los procedimientos quirúrgicos y de otro tipo** (incluidas las extracciones dentales y la endoscopia). Se administra a adultos con un recuento bajo de plaquetas debido a la enfermedad hepática crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mupleo

No tome Mupleo:

- **si es alérgico** a lusutrombopag o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 en «*Composición de Mupleo*»).
- **Consulte a su médico** antes de empezar a tomar Mupleo, si este es su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico:

- **si corre riesgo de presentar coágulos de sangre** en las venas o arterias, o si ha tenido coágulos de sangre con anterioridad;
- **si tiene enfermedad hepática grave;**
- **si le han extirpado el bazo;**
- **si recibe tratamiento con interferón.**

► **Consulte a su médico** antes de tomar Mupleo, si este es su caso.

Signos de un coágulo de sangre: esté atento a los siguientes signos:

- **hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento** o dolor a la palpación en **la pierna;**
- **dificultad respiratoria repentina**, especialmente con un dolor punzante en el pecho o respiración rápida;

- **dolor en el abdomen** (estómago), abdomen hinchado y sangre en las heces.
 - ▶ **Acuda al médico inmediatamente** si observa alguno de estos signos.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad, ya que el medicamento no se ha estudiado en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Mulpleo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

No tome Mulpleo si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende específicamente. Se desconoce el efecto de Mulpleo durante el embarazo.

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico**.
- **Utilice métodos anticonceptivos fiables** mientras esté tomando Mulpleo.
- **Si se queda embarazada** durante el tratamiento con Mulpleo, informe a su médico **inmediatamente**.

No dé el pecho durante el tratamiento con Mulpleo, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche.

→ **Si ya está dando el pecho**, hable con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Mulpleo no tiene ningún efecto conocido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Mulpleo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Mulpleo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada: tome un comprimido una vez al día, a la misma hora cada día, únicamente durante siete días. Tome el comprimido con un líquido y tráguelo entero. No mastique, rompa ni triture el comprimido. Lo puede tomar con alimentos o entre comidas.

Su tratamiento comenzará al menos 8 días antes de su operación quirúrgica o procedimiento. No cambie la dosis o la pauta posológica de Mulpleo a menos que se lo indique el médico o farmacéutico.

Si tiene enfermedad hepática grave, informe a su médico antes de tomar Mulpleo.

Si toma más Mulpleo del que debe

Si ha tomado más Mulpleo del que debe, hable con su médico o acuda al hospital. Si es posible, muestre el envase o este prospecto. Puede que le hagan un seguimiento por si presenta efectos adversos asociados a un exceso de plaquetas como coágulos de sangre (ver sección 2 «*Advertencias y precauciones*», y sección 4 «*Posibles efectos adversos*»).

Si olvidó tomar un comprimido

Si olvidó tomar un comprimido de Mulpleo, tómelo el mismo día lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Mulpleo

No deje de tomar Mulpleo sin hablar con su médico y no tome Mulpleo durante más de 7 días.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Mayor riesgo de presentar coágulos de sangre

Ciertas personas pueden correr un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre —incluidas las personas con enfermedad hepática—, y los medicamentos como Mulpleo podrían agravar este problema.

Signos de un coágulo de sangre: esté atento a los siguientes signos:

- **hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento** o dolor a la palpación en **la pierna**;
- **dificultad respiratoria repentina**, especialmente con un dolor punzante en el pecho o respiración rápida;
- **dolor en el abdomen** (estómago), abdomen hinchado y sangre en las heces.

► **Acuda al médico inmediatamente** si observa alguno de estos signos.

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza;
- náuseas;
- coágulos de sangre en el hígado (trombosis de la vena porta);
- erupción cutánea.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mulpleo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en los blísters después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mulpleo

- El principio activo es lusutrombopag. Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de lusutrombopag.
- Los demás componentes son:
 - **Núcleo del comprimido:** manitol, celulosa microcristalina, óxido de magnesio, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, carmelosa de calcio y estearato de magnesio (ver sección 2 “Mulpleo contiene sodio”).
 - **Película del comprimido:** hipromelosa, dióxido de titanio, trietil citrato, talco y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Mulpleo 3 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de 7,0 mm, redondos y de color rojo claro, grabados con la marca comercial de Shionogi por encima del código identificador “551” en una cara y la concentración “3” en la otra.

Mulpleo se presenta en blísters de aluminio en una caja que contiene 7 comprimidos recubiertos con película.

Titular de la autorización de comercialización

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Ámsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, 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:
+31204917439
contact@shionogi.eu

DE
Shionogi GmbH
Tel: +49 (0) 30 2062980 66
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

FR
Shionogi SAS
Tel: +33 (0)1 86 65 58 06
contactfrance@shionogi.eu

UK (NI)
Shionogi B.V.
Tel: +44 (0) 28 9124 8945
contact@shionogi.eu

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.