

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mulpleo 3 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg luzutrombopago.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai raudonos, apvalios, 7,0 mm plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje virš identifikavimo kodo „551“ įspaustas „Shionogi“ prekių ženklas, kitoje pusėje įspaustas stiprumas „3“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mulpleo skirtas sunkiai trombocitopenijai gydyti lėtine kepenų liga sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos invazinės procedūros (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 3 mg luzutrombopago kartą per parą 7 dienas.

Procedūrą reikia atlikti nuo 9-osios dienos po gydymo luzutrombopagu pradžios. Prieš procedūrą reikia patikrinti trombocitų skaičių.

Praleista dozė

Praleidus dozę, ją reikia vartoti kiek galima greičiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Gydymo trukmė

Mulpleo negalima vartoti ilgiau nei 7 dienas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kadangi informacijos yra nedaug, Mulpleo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tikėtina, kad šiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą luzutrombopagu galima skirti tik tuo atveju, kai tikėtina gydymo nauda yra didesnė už tikėtiną riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Luzutrombopago saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Mulpleo skirtas vartoti per burną. Plėvele dengtą tabletę reikia vartoti kartą per parą užsigeriant skysčiu, praryjant visą, jos negalima kramtyti, padalyti ar traiškyti. Galima vartoti kartu su maistu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trombozės / tromboembolinės komplikacijos

Pacientams, sergantiems lėtine kepenų liga, yra vartų venos trombozės ir pasaito venų trombozės atsiradimo rizika. Rizika gali padidėti dėl invazinės procedūros. Remiantis veikimo mechanizmu, susijusiu su trombocitų kiekio padidėjimu, tromboembolinės ir trombozės komplikacijos pasireiškia vartojant trombopoetino (TPO) receptorių agonistus. Atsižvelgiant į tromboembolinių reiškinių pasireiškimo tikimybę, reikia laikytis atsargumo priemonių po invazinių procedūrų bei po gydymo, nepriklausomai nuo trombocitų skaičiaus. Pacientams, kuriems yra arba anksčiau yra buvusi trombozė ar tromboembolija, kuriems nėra hepatopetalinės kraujotakos pagrindiniame vartų venos kamiene, arba pacientams, kuriems yra įgimta koaguliopatija, gali padidėti trombozės ar tromboembolijos rizika. Gydant luzutrombopagu, reikia stebėti šių pacientų klinikinę būklę.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie luzutrombopago vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Tokiems pacientams luzutrombopago galima vartoti tik tuo atveju, kai tikėtina gydymo nauda yra didesnė už tikėtiną riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Dėl nestabilios šių pacientų būklės juos reikia stebėti ir būklę palaikyti, atsižvelgiant į klinikinės praktikos principus, atidžiai stebint, ar neatsirado ankstyvųjų požymių, kad pasunkėjo arba naujai atsirado kepenų encefalopatija, ascitas bei polinkis į trombų susidarymą ar kraujavimą, stebint kepenų funkcijos tyrimus, tyrimus krešėjimo būklei įvertinti ir, jei reikia, atliekant vartų venų vizualizaciją. Taip pat, nors šiems pacientams dozės koreguoti nereikia, reikia tirti trombocitų skaičių bent kartą per maždaug 5 dienas po pirmosios dozės vartojimo ir paskui pagal poreikį. Reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių, pvz., nutraukti luzutrombopago vartojimą, jeigu trombocitų skaičius pasiekia $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ dėl padidėjimo $20\,000/\mu\text{l}$ nuo pradinio rodmenio.

Vartojimas pacientams, sergantiems lėtine kepenų liga, kuriems atliekamos invazinės procedūros

Luzutrombopagą reikia vartoti esant didelei kraujavimo rizikai, atsižvelgiant į klinikinių laboratorinių tyrimų rodmenis, pvz., trombocitų skaičių ir koaguliacijos-fibrinolizės sistemą, klinikinius simptomus ir invazinės procedūros tipą. Luzutrombopago vartojimo prieš atliekant laparotomiją, torakotomiją, atvirąją širdies operaciją, kraniotomiją arba organų eksciziją veiksmingumas ir saugumas neištirti.

Pakartotinis gydymas

Informacijos apie luzutrombopago vartojimą anksčiau luzutrombopagu gydytiems pacientams nepakanka.

Vartojimas pacientams, kuriems buvo atlikta splenektomija

Luzutrombopago veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems buvo atlikta splenektomija, neištirti. Pacientams, kuriems buvo atlikta splenektomija ir kuriems skiriamas gydymas luzutrombopagu, turi būti atidžiai stebimas trombocitų skaičius.

Vartojimas kartu su interferono vaistiniais preparatais

Žinoma, jog interferono preparatai mažina trombocitų skaičių, dėl to į tai reikia atsižvelgti vartojant luzutrombopagą kartu su interferono preparatais.

Pacientai, kurių kūno svoris yra < 45 kg

Informacijos apie luzutrombopago vartojimą pacientams, kurių kūno svoris yra < 45 kg, nepakanka. Reikia tirti trombocitų skaičių bent kartą per maždaug 5 dienas po pirmosios dozės vartojimo ir paskui pagal poreikį. Reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių, pvz., nutraukti luzutrombopago vartojimą, jeigu trombocitų skaičius pasiekia $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ dėl padidėjimo $20\,000/\mu\text{l}$ nuo pradinio rodmens.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

P-gp ir BCRP inhibitoriai

Luzutrombopagas yra P-gp ir BCRP substratas, bet nėra OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 substratas. Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu vartojant kartu su ciklosporinu (P-gp ir BCRP dvigubu inhibitoriumi), luzutrombopago C_{max} ir AUC_{inf} rodmenų reikšmės padidėjo maždaug 20 %, palyginus su šiomis reikšmėmis, nustatytomis vartojant vien luzutrombopago. Todėl negalima atmesti galimos sąveikos su P-gp arba BCRP inhibitoriais, tačiau suaugusiems vartojant rekomenduojamą 3 mg klinikinę dozę, dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Mulpleo reikia vartoti kartu su kontracepcijos priemonėmis (žr. poskyrį „Nėštumas“ ir 5.3 skyrį).

Nėštumas

Duomenų apie luzutrombopago vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrį).

Luzutrombopago nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar luzutrombopagas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad luzutrombopagas išsiskiria į žندانčių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrį). Todėl pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Mulpleo neturi būti vartojamas žindymo metu, nes jis išsiskyrė į gyvūnų pieną.

Vaisingumas

Luzutrombopagas nepaveikė žiurkių patinų ar patelių vaisingumo skiriant dozes, atitinkamai iki 176 kartų ir 252 kartų viršijančias klinikinę ekspoziciją suaugusiems, remiantis vyrų ir moterų AUC rodmenimis (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Luzutrombopagas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (4,7 %, 8 iš 171 paciento luzutrombopago grupėje; 3,5 %, 6 iš 170 pacientų placebo grupėje), pykinimas (2,3 %, 4 iš 171 paciento luzutrombopago grupėje; 4,1 %, 7 iš 170 pacientų placebo grupėje), vartų venos trombozė (1,2 %, 2 iš 171 paciento luzutrombopago grupėje; 1,2 %, 2 iš 170 pacientų placebo grupėje) ir išbėrimas (1,2 %, 2 iš 171 paciento luzutrombopago grupėje; 0 %, 0 iš 170 pacientų placebo grupėje).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 mg luzutrombopago dozės, vartotos kartą per parą iki 7 dienų, sukeltos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys trombocitopenija ir lėtine kepenų liga, kuriems atliekama invazinė procedūra (M0626, M0631 ir M0634; N = 171), išvardytos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija – dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Vartų venos trombozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas

^a Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Trombozės / tromboembolinės komplikacijos

III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, skiriant 3 mg luzutrombopago kartą per parą dozę iki 7 dienų, nustatyta vartų venos trombozės atvejų (1,2 %, 2 iš 171 paciento); dažnis buvo panašus į placebo grupės (1,2 %, 2 iš 170 pacientų); vienas širdies skilvelių trombozės atvejis (0,6 %, 1 iš 171) nustatytas tik luzutrombopago grupėje. IIb fazės tyrimo metu luzutrombopago 2 mg ir 4 mg dozių grupėse vienam pacientui nustatytas gydymo metu atsiradęs nepageidaujamas reiškinys vartų venos trombozė. Vienam luzutrombopago 4 mg grupės pacientui pasireiškė gydymo metu atsiradęs nepageidaujamas reiškinys pasaito venų trombozė; dviem placebo grupės pacientams nustatytas gydymo metu atsiradęs nepageidaujamas reiškinys pasaito venų trombozė (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju gali labai padidėti trombocitų skaičius, vėliau galintis sukelti tokią medicininę būklę, dėl kurios gali pasireikšti trombozė ir tromboembolija. Specifinių priešnuodžių perdozavus luzutrombopago nėra. Reikia dažnai tikrinti trombocitų skaičių ir atidžiai stebėti pacientų būklę. Kadangi luzutrombopago jungimosi su baltymais serume rodmuo yra didelis, manoma, kad hemodializė nėra veiksminga.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kraujavimą stabdantys vaistiniai preparatai, kiti sisteminio poveikio hemostatikai, ATC kodas – B02BX07

Veikimo mechanizmas

Luzutrombopagas yra per burną vartojamas TPO receptorių agonistas. Luzutrombopagas veikia hematopoetines kamienines ląsteles ir žmogaus TPO receptorių, kurių raiška aptinkama megakariocituose, transmembraninį domeną, skatindamas megakariocitus proliferuoti ir diferencijuotis panašiu gamybos skatinimui skirtu signalo perdavimo keliu kaip ir endogeninio TPO, taip sąlygodamas trombocitopoezę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atlikti du luzutrombopago III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami tyrimai, kuriais buvo siekiama įvertinti luzutrombopago, palyginti su placebo, poveikį trombocitopenijai sergantiems (kai trombocitų skaičius $< 50\,000/\mu\text{l}$) tiriamiesiems, sergantiems lėtine kepenų liga (A klasės ir B klasės pagal *Child-Pugh*), kuriems atliekamos planinės invazinės procedūros (išskyrus laparotomiją, torakotomiją, kraniotomiją, atvirąją širdies operaciją, organų rezekciją ar dalinę organų rezekciją) Japonijoje (M0631 (L-PLUS 1)) ir įvairiose šalyse (M0634 (L-PLUS 2)). Tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti 3 mg luzutrombopago arba placebo. Atsitiktinės imtys buvo stratifikuojamos pagal trombocitų skaičių atrankos / pradinio įvertinimo ir pirminės invazinės procedūros metu. Tiriamasis vaistinis preparatas buvo vartojamas per burną iki 7 dienų. Nuo 5-osios dienos iki 7-osios dienos trombocitų skaičius buvo matuojamas prieš vartojant tiriamąjį vaistinį preparatą. Tiriamojo vaistinio preparato vartojimas buvo sustabdomas, jeigu trombocitų skaičius buvo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ir kartu padidėjęs $\geq 20\,000/\mu\text{l}$ nuo pradinio įvertinimo rodmenų.

Invazinė procedūra buvo atliekama nuo 9-osios dienos iki 14-osios dienos.

Tyrimo M0631 96 tiriamiesiems kartą per parą buvo skiriamas luzutrombopagas arba placebo: 48 tiriamiesiems luzutrombopago grupėje ir 48 tiriamiesiems placebo grupėje. Aštuoniems luzutrombopagu gydytiems tiriamiesiems ir 2 placebo gydytiems tiriamiesiems vaistinis preparatas buvo skiriamas mažiau nei 7 dienas, nes jie atitiko į gydymą reaguojančio tiriamojo kriterijų iki 7-osios dienos. 40 iš 48 tiriamųjų luzutrombopago grupėje luzutrombopagas buvo skiriamas 7 dienas, 4 tiriamiesiems 6 dienas, 1 tiriamajam 5 dienas ir 3 tiriamiesiems 4 dienas. 46 iš 48 tiriamųjų placebo grupėje buvo gydomi 7 dienas ir 2 buvo gydomi 4 dienas.

Tyrimo M0634 215 tiriamųjų buvo paskirstyti atsitiktinių imčių būdu: 108 3 mg luzutrombopago grupėje ir 107 placebo grupėje. Vienas luzutrombopago grupės tiriamasis pasitraukė iš tyrimo prieš skiriant tiriamąjį vaistinį preparatą. Luzutrombopago grupėje 73 iš 107 tiriamųjų (68,2 %) tiriamasis vaistinis preparatas buvo skiriamas 7 dienas. Iš likusių luzutrombopago grupės tiriamųjų 15, 8 ir

11 tiriamųjų tiriamasis vaistinis preparatas buvo skiriamas atitinkamai 4, 5 ir 6 dienas. Placebo grupėje 94 iš 107 tiriamųjų (87,9 %) tiriamasis vaistinis preparatas buvo skiriamas 7 dienas. Iš likusių placebo grupės tiriamųjų 5, 4 ir 4 tiriamiesiems tiriamasis vaistinis preparatas buvo skiriamas atitinkamai 4, 5 ir 6 dienas.

Tyrimo M0631 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kuriems nereikėjo trombocitų transfuzijos (t. y., pasiektas > 50 000/μl trombocitų skaičius) prieš pirminę invazinę procedūrą. Tyrimo M0634 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kuriems nereikėjo trombocitų transfuzijos (t. y., pasiektas > 50 000/μl trombocitų skaičius) prieš pirminę invazinę procedūrą ir nereikėjo pagalbinio gydymo nuo kraujavimo nuo atsitiktinių imčių vizito iki 7-osios dienos po pirminės invazinės procedūros.

Siekiant bendrai palyginti tyrimų M0631 ir M0634 rezultatus, pateikiamus 2-5 lentelėse, tyrimo M0631 duomenys buvo analizuojami iš naujo, remiantis pagrindine vertinamąja tyrimo M0634 baigtimi. Tiriamųjų dalis, kuriems prieš pirminę invazinę procedūrą nereikėjo trombocitų transfuzijos ir nereikėjo pagalbinio gydymo nuo kraujavimo nuo atsitiktinių imčių vizito iki 7-osios dienos po pirminės invazinės procedūros, luzutrombopago grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė, palyginti su placebo grupe, vertinant atskiro tyrimo duomenis ir jungtines analizes (2 lentelė).

2 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nereikėjo trombocitų transfuzijos ir pagalbinio gydymo, dalis

	Tyrimas M0631		Tyrimas M0634		Iš viso	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebas N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebas N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebas N = 155
Tiriamųjų dalis [a] (tiriamųjų skaičius)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Palyginimas su placebo [b]: santykio skirtumas (95 % PI)	61,8 (46,4, 77,2)		36,6 (24,6, 48,5)		44,4 (34,9, 54,0)	
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = luzutrombopagas

[a] Tiriamųjų, kuriems nereikėjo trombocitų transfuzijos prieš pirminę invazinę procedūrą ir nereikėjo papildomo gydymo nuo kraujavimo (įskaitant trombocitų transfuziją) nuo atsitiktinių imčių vizito iki 7-osios dienos po pirminės invazinės procedūros. Tiriamieji, kuriems dėl bet kokios priežasties neatlikta pirminė invazinė procedūra, buvo taip pat priskirti prie tiriamųjų, kuriems atlikta trombocitų transfuzija.

[b] *Cochran-Mantel-Haenszel* testas, kurio analizuojamas pogrupis yra pradinis trombocitų skaičius. Jungtinių duomenų analizėje tyrimas buvo pridėtas kaip pogrupis. P vertė ir pasikliautinasis intervalas buvo skaičiuojami naudojant *Wald* metodą.

Tyrimų M0631 ir M0634 pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys nurodytos toliau.

Tiriamųjų dalis, kuriems tyrimo metu nereikėjo trombocitų transfuzijos (nuo 1-osios dienos iki 35-osios dienos)

Tiriamųjų, kuriems tyrimo metu nereikėjo trombocitų transfuzijos, dalis buvo reikšmingai didesnė atskirų tyrimų luzutrombopago grupėse ir jungtinėje (tyrimų M0631 ir M0634) luzutrombopago grupėje, palyginti su placebo (3 lentelė).

3 lentelė. Tiriamųjų dalis, kuriems tyrimo metu nereikėjo trombocitų transfuzijos (nuo 1-osios dienos iki 35-osios dienos)

	Tyrimas M0631		Tyrimas M0634		Iš viso	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebas N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebas N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebas N = 155
Tiriamųjų dalis [a] (tiriamųjų skaičius)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Palyginimas su placebo [b]: santykio skirtumas (95 % PI)	63,8 (48,7, 78,9)		34,7 (22,6, 46,8)		43,8 (34,2, 53,4)	
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Tiriamųjų, kuriems tyrimo metu nereikėjo trombocitų transfuzijos, dalis (t. y., nuo 1-osios dienos iki 35-osios dienos). Tiriamieji, kuriems dėl bet kokios priežasties neatlikta pirminė invazinė procedūra, buvo taip pat priskirti prie tiriamųjų, kuriems atlikta trombocitų transfuzija.

[b] *Cochran-Mantel-Haenszel testas*, kurio analizuojamas pogrupis yra pradinis trombocitų skaičius. Jungtinių duomenų analizėje tyrimas buvo pridėtas kaip pogrupis. P vertė ir pasikliautinis intervalas buvo skaičiuojami naudojant *Wald* metodą.

Atsaką patyrusių tiriamųjų dalis

Tiriamųjų, kurie atitiko atsaką patyrusių tiriamųjų kriterijų (apibrėžiamą kaip trombocitų skaičiaus padidėjimas iki $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kartu su padidėjimu $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ nuo pradinio įvertinimo), dalis tyrimo metu buvo reikšmingai didesnė atskirų tyrimų luzutrombopago grupėse ir jungtinėje (tyrimų M0631 ir M0634) luzutrombopago grupėje, palyginti su placebo (4 lentelė).

4 lentelė. Atsaką patyrusių tiriamųjų dalis

	Tyrimas M0631		Tyrimas M0634		Iš viso	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebas N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebas N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebas N = 155
Tiriamųjų dalis [a] (tiriamųjų skaičius)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Palyginimas su placebo [b]: santykio skirtumas (95 % PI)	68,4 (54,4, 82,3)		51,7 (41,1, 62,4)		56,9 (48,4, 65,4)	
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Atsaką patyręs tiriamasis apibrėžiamas kaip tiriamasis, kurio trombocitų skaičius pasiekė $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ir kartu padidėjo $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ nuo pradinio įvertinimo. Tiriamasis buvo priskiriamas prie atsako nepatyrusių, jeigu tiriamasis atitiko atsaką patyrusių tiriamųjų kriterijų tik po trombocitų transfuzijos.

[b] *Cochran-Mantel-Haenszel testas*, kurio analizuojamas pogrupis yra pradinis trombocitų skaičius. Jungtinių duomenų analizėje tyrimas buvo pridėtas kaip pogrupis. P vertė ir pasikliautinis intervalas buvo skaičiuojami naudojant *Wald* metodą.

Trombocitų skaičiaus padidėjimo iki $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ trukmė

Trombocitų skaičiaus padidėjimo iki $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ trukmė tyrimuose M0631 ir M0634 ir jungtinėje (tyrimų M0631 ir M0634) luzutrombopago grupėje buvo reikšmingai didesnė, palyginti su placebo (5 lentelė).

5 lentelė. Trombocitų skaičiaus padidėjimo iki $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ trukmė

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

LUSU = luzutrombopagas; Q1 = 25-tasis procentilis; Q3 = 75-tasis procentilis

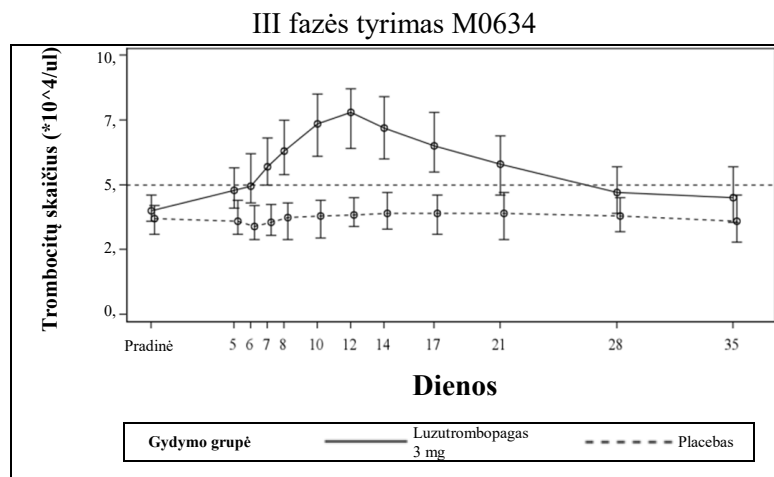
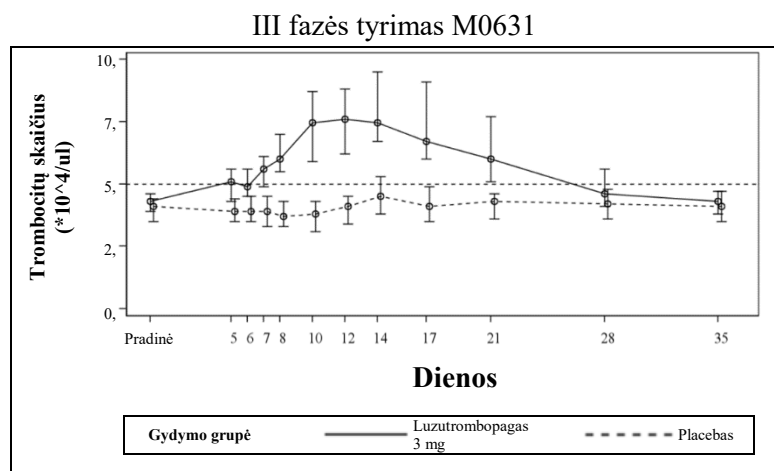
[a] p vertė buvo skaičiuojama remiantis *Eltren* testu, kurio analizuojamas pogrupis buvo trombocitų transfuzijos būklė. Jungtinių duomenų analizėje tyrimas buvo pridėtas kaip pogrupis.

Trombocitų skaičiaus kinetinė analizė

Vidutinis (intervalas) didžiausias trombocitų skaičius tiriamiesiems, kuriems neatlikta trombocitų transfuzija, luzutrombopago grupėje tyrimuose M0631 ir M0634 buvo atitinkamai 90 200 (nuo 59 000 iki 145 000)/ μ l ir 86 900 (nuo 25 000 iki 219 000)/ μ l; laiko iki didžiausio trombocitų skaičiaus pasiekimo mediana (intervalas) buvo atitinkamai 14,0 (nuo 6 iki 28) dienų ir 12,0 (nuo 5 iki 35) dienų, ir tikėtina, kad trombocitų skaičius po to mažėja.

Trombocitų skaičiaus kinetinė analizė tyrimuose M0631 ir M0634 luzutrombopagu gydytiems tiriamiesiems, kuriems neatlikta trombocitų transfuzija, ir placebo gydytiems tiriamiesiems, kuriems atlikta trombocitų transfuzija, pavaizduota 1 paveiksle.

1 pav. Trombocitų skaičiaus kinetinė analizė III fazės tyrimuose trombocitopenija ir lėtine kepenų liga sergantiems pacientams (luzutrombopagu gydytiems tiriamiesiems, kuriems neatlikta trombocitų transfuzija, ir placebo gydytiems pacientams, kuriems atlikta trombocitų transfuzija)



Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Į tyrimą M0634 buvo klaidingai įtraukti 3 tiriamieji, sergantys *Child-Pugh C* klasės kepenų liga (visi priklausė luzutrombopago grupei). Visiems 3 tiriamiesiems buvo skirtas 7 dienų gydymas luzutrombopagu. Šie riboti duomenys nerodė nenormalaus trombocitų skaičiaus padidėjimo šioje subpopuliacijoje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Mulpleo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis trombocitopenijos, kuri yra susijusi su kepenų liga, indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Didžiausia absorbuoto luzutrombopago koncentracija susidaro praėjus 6-8 valandoms po vartojimo per burną. C_{max} ir AUC kaupimosi santykis yra maždaug 2, kai kartą per parą vartojamos kartotinės dozės o pusiausvyrinės apykaitos luzutrombopago koncentracija plazmoje pasiekama po 5-osios dienos. Sveikiems tiriamiesiems ir lėtine kepenų liga sergančios populiacijos pacientams luzutrombopago farmakokinetika buvo panaši. Lėtine kepenų liga sergančių pacientų farmakokinetikos rodikliai nurodyti 6 lentelėje.

6 lentelė. Luzutrombopago farmakokinetikos rodikliai po 3 mg dozės kartą per parą vartojimo trombocitopenija ir lėtine kepenų liga sergantiems pacientams (tyrimas M0634)

C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/ml)	KL/F (l/h)
157 (34,7)	5,95 (2,03, 7,85)	2 737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9.

Geometrinis vidurkis (% VK), išskyrus T_{max} , kuriam nurodyta mediana (intervalas).

Sąveika su maistu

Nei maistas (įskaitant didelio riebalų ir kalorijų kiekio mitybą), nei vartojimas kartu su kalciumu neturi kliniškai reikšmingo poveikio luzutrombopago farmakokinetikai.

Pasiskirstymas

Jungimosi su žmogaus plazmos baltymais santykis sudaro $\geq 99,9$ %. Vidutinis (% variacijos koeficientas) tariamasis pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiems tiriamiesiems galutinėje luzutrombopago farmakokinetikos fazėje (n = 16) buvo 39,5 l (23,5 %).

Duodant žiurkėms, rezultatai parodė, kad luzutrombopagas ir jo metabolitai per placentą patenka į vaisių.

Biotransformacija

Luzutrombopagas yra P-gp ir BCRP substratas, bet nėra OATP1B1, OATP1B3 ar OCT1 substratas. Atliekant žmogaus masės balanso tyrimą vartojant [¹⁴C]-luzutrombopagą, nepakitęs luzutrombopagas (97 % radioaktyvumo plazmoje) buvo pagrindinis cirkuliuojantis komponentas, o metabolitai, pvz., deheksil, β-oksiduota karboksirūgštis, β-oksiduotos karboksirūgšties taurino konjugatas ir acilgliukuronas buvo aptikti mažesniu nei 2,6 % radioaktyvumu plazmoje. Išmatose radioaktyvumo komponentai buvo nepakitęs luzutrombopagas (16 % suvartoto radioaktyvumo) ir su β-oksidacija susiję metabolitai (35 % suvartoto radioaktyvumo); tai rodo, kad luzutrombopagas pirmiausiai yra metabolizuojamas ω-oksidacijos būdu, tada metabolizuojamas O-heksilo šoninės grandinės β-oksidacijos būdu. *In vitro* tyrimai atskleidė, kad CYP4 fermentai, įskaitant CYP4A11 ir iš dalies CYP3A4 fermentą, prisidėjo prie ω-oksidacijos, sudarant 6-hidroksilintą luzutrombopagą. Klinikinio vartojimo metu vaistinio preparato sąveika dėl bet kurių CYP4A fermentų slopinimo ir indukcijos nenustatyta. Todėl tikėtina, kad CYP4A fermentų, įskaitant CYP4A11, induktoriai ir inhibitoriai neveiks luzutrombopago farmakokinetikos.

Luzutrombopagas gali silpnai slopinti CYP fermentus (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4/5) ir indukuoti CYP fermentus (CYP1A2, 2C9 ir 3A4) bei UGT fermentus (UGT1A2, 1A6 ir 2B7). Luzutrombopagas taip pat gali silpnai slopinti P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ir BSEP. Nėra tikėtina, kad luzutrombopagas veiks kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų arba nešiklių substratai, farmakokinetiką.

Eliminacija

Luzutrombopagas žmonėms daugiausia išsiskiria su išmatomis (maždaug 83 % su išmatomis ir 1 % su šlapimu).

Nustatyta, kad $t_{1/2}$ (% variacijos koeficientas) rodmens geometrinis vidurkis buvo 38,3 valandos (18,7 %) po kartotinių luzutrombopago 3 mg dozių vartojimo per burną.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pacientams, kurie serga lėtine kepenų liga, luzutrombopago C_{max} ir AUC didėja proporcingai dozei, vartojant kartotines geriamąsias dozes nuo 0,25 mg iki 4 mg kartą per parą.

Farmakokinetika subpopuliacijose

Amžius, lytis ir rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizė naudojant luzutrombopago koncentracijų plazmoje duomenis, gautus luzutrombopago klinikinių tyrimų metu, kliniškai reikšmingo amžiaus, lyties ar rasės poveikio luzutrombopago farmakokinetikai neparodė.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijos farmakokinetikos duomenų negauta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Luzutrombopagas retai išsiskiria į šlapimą (maždaug 1 %). Populiacijos farmakokinetikos analizė naudojant luzutrombopago koncentracijų plazmoje duomenis, gautus luzutrombopago klinikinių tyrimų metu, kliniškai reikšmingo inkstų funkcijos poveikio luzutrombopago farmakokinetikai neparodė.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tikėtina, kad lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (lengvas, A klasės pagal *Child-Pugh*; vidutinio sunkumo, B klasės pagal *Child-Pugh*) gali šiek tiek veikti luzutrombopago farmakokinetiką. Vienos 0,75 mg luzutrombopago dozės farmakokinetikos skirtumai tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo santykinai maži, palyginti su atitinkama sveikų tiriamųjų kontroline grupe. Lyginant su atitinkamos sveikų tiriamųjų kontrolinės grupės duomenimis, AUC santykis buvo 1,05 tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir 1,20 tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Nustatytų C_{max} ir $AUC_{0-\tau}$ rodmenų svyravimo ribos iš dalies sutapo A, B ir C klasių pagal *Child-Pugh* pacientams. Visų C klasės pagal *Child-Pugh* pacientų C_{max} ir $AUC_{0-\tau}$ rodmenys neviršijo didžiausių verčių, nustatytų A klasės ir B klasės pagal *Child-Pugh* pacientams. Dėl riboto turimos informacijos kiekio luzutrombopago negalima vartoti C klasės pagal *Child-Pugh* pacientams, nebent tikėtina nauda yra didesnė už tikėtiną riziką.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Luzutrombopagas nestimuliuoja trombocitų gamybos gyvūnų rūšims, su kuriomis atlikti toksikologiniai tyrimai, dėl unikalaus specifiskumo žmogaus TPO receptoriams. Todėl toksikologijos programos duomenys šiems gyvūnams nerodo galimų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su pernelyg sustiprėjusiu farmakologiniu poveikiu žmonėms.

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Luzutrombopagas ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną, o jų koncentracijos piene mažėjo proporcingai koncentracijoms plazmoje.

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindinis toksiškumas, susijęs su luzutrombopago vartojimu, buvo PT ir APTT rodmenų pailgėjimas (žiurkėms), padidėjęs ALT ir AST aktyvumas plazmoje (žiurkėms ir šunims), toksinis poveikis antinksčiams (žiurkėms ir šunims), odos ir prieskrandžio pažaidos (žiurkėms) bei toksinis poveikis inkstams (žiurkėms).

Didelės luzutrombopago dozės (10 mg/kg per parą) ir ilgalaikis (8 savaitių) luzutrombopago skyrimas gali sukelti kaulų čiulpų fibrozę veikiant žmogaus TPO receptorių; tai nustatyta remiantis TPOR-Ki/Shi tyrimų su pelėmis, turinčiomis chimerinį žmogaus transmembraninio domeno TPO receptorių, kuris buvo įterptas į pelės TPO receptorių, rezultatais.

Kancerogeneizė

Luzutrombopagas nebuvo kancerogeniškas pelėms duodant iki 20 mg/kg per parą dozes patinams ir patelėms (dozė, mažiausiai 45 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis AUC rodmeniu) arba žiurkėms duodant iki 20 mg/kg per parą dozes patinams ir 2 mg/kg per parą dozes patelėms (dozė, atitinkamai 49 kartus ir 30 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis AUC rodmeniu).

Mutagenezė

Luzutrombopagas nebuvo genotoksiškas atliekant bakterijų atvirkštinės mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos tyrimą su kultivuotomis Kininio žiurkėno plaučių ląstelėmis arba *in vivo* mikrobranduolių tyrimą su pelių kaulų čiulpų ląstelėmis.

Vaisingumas

Luzutrombopagas neveikė patinų ir patelių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi, žiurkėms duodant dozes iki 100 mg/kg per parą (atitinkamai 176 kartus ir 252 kartus didesnes už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis AUC rodmeniu).

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Luzutrombopagas nebuvo teratogeniškas, žiurkėms ir triušiams duodant atitinkamai iki 80 mg/kg per parą ir 1 000 mg/kg per parą dozes. Triušiams duodant iki 1 000 mg/kg per parą dozes (161 kartą didesnes už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis AUC rodmeniu), poveikio vaisiaus gyvybingumui ar embrionų ir vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Žiurkėms luzutrombopagas sukėlė nepageidaujamą poveikį vaisiaus augimui gimdoje ir skeleto morfologijai: duodant 80 mg/kg per parą dozes pasireiškė vaisiaus augimo gimdoje slopinimas (mažas vaisiaus kūno svoris ir sukaulėjusių krūtinkaulių skaičiaus sumažėjimas), duodant 40 mg/kg per parą ar daugiau – didelis trumpų kaklo papildomų šonkaulių atsiradimo dažnis, duodant 4 mg/kg per parą ar daugiau – didelis trumpų krūtinės ląstos ir juosmens papildomų šonkaulių atsiradimo dažnis. Duodant 40 mg/kg per parą arba didesnes dozes, sulėtėjo vaisiaus augimas gimdoje ir atsirado kaklo šonkaulių, tai rodo toksinį poveikį patelei. Tuo tarpu trumpi krūtinės ląstos ir juosmens papildomi šonkauliai nustatyti duodant vaistinio preparato dozes, neturinčias toksinio poveikio motinai. Pokyčiai taip pat buvo pastebėti pirmosios kartos (F1) jaunikliams 4-ąją dieną po atsivedimo, duodant 12,5 mg/kg per parą ar didesnes dozes prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu; tačiau F1 subrendusiems gyvūnams pilnų ir trumpų krūtinės ląstos ir juosmens papildomų šonkaulių nenustatyta. Remiantis šiais rezultatais, embrionų ir vaisiaus vystymosi tyrime su žiurkėmis nustatyta dozė, nesukelianti nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), buvo maždaug 4 mg/kg per parą (23 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis AUC rodmeniu).

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą su žiurkėmis, duodant iki 40 mg/kg per parą dozes, pastebėtas luzutrombopago nepageidaujamas poveikis postnataliniam vystymuisi duodant 40 mg/kg per parą dozes: pailgėjęs gestacijos laikotarpis veislinėms patelėms, mažas gyvybingumas prieš nujunkymą, uždelstas postnatalinis augimas, pvz., uždelsta neigiama geotaksė arba uždelstas atsimerkimas, mažas jauniklių kūno svoris, mažas patelių vaisingumo rodiklis, sumažėjusio geltonkūnių arba implantacijų kiekio tendencija, padidėjęs žuvimo iki implantacijos skaičius ir nenormalus klinikinis požymis, pvz., ryškūs žiedai ant uodegos po nujunkymo. Poveikio nėštumui, atsivedimui, žindymui F0 kartos veislinėms patelėms ir postnataliniam F1 jauniklių vystymuisi duodant iki 12,5 mg/kg per parą dozes (89 kartus didesnes už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis AUC rodmeniu) nenustatyta.

Fototoksiškumas

Fototoksinio poveikio odai tyrimo su beplaukėmis pelėmis duomenimis, luzutrombopagas nebuvo fototoksiškas duodant iki 500 mg/kg (96,3 µg/ml) dozes (613 kartų didesnes už klinikinę ekspoziciją suaugusiam žmogui, remiantis $C_{\max}$ [0,157 µg/ml] rodmeniu).

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad luzutrombopagas gali būti labai patvarus, labai biologiškai besikaupiantis ir toksiškas aplinkai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio oksidas
Natrio laurilsulfatas
Hidroksipropilceliuliozė
Karmeliozės kalcio druska
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas
Trietilo citratas
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA / aliuminio folijos / PVC plėvelės lizdinė plokštelė su įspaudžiamąja dengiamąja aliuminine folija, supakuota į kartoninę dėžutę. Kiekvienoje dėžutėje yra 7 plėvele dengtos tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1348

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m vasario 18 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mulpleo 3 mg plėvele dengtos tabletės
luzutrombopagas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg luzutrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AD)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1348

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Mupleo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mulpleo 3 mg plėvele dengtos tabletės
luzutrombopagas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Shionogi

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Mulpleo 3 mg plėvele dengtos tabletės luzutrombopagas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mulpleo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mulpleo
3. Kaip vartoti Mulpleo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mulpleo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mulpleo ir kam jis vartojamas

Mulpleo sudėtyje yra veikliosios medžiagos luzutrombopago, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai trombopoetino receptoriaus agonistais. Šis vaistas padeda padidinti *trombocitų* skaičių kraujyje. Trombocitai yra kraujo komponentai, kurie padeda kraujui krešėti ir taip išvengti kraujavimo.

Mulpleo vartojamas **kraujavimo rizikai chirurginės operacijos ar kitų procedūrų metu** (įskaitant dantų traukimą ir endoskopiją) **sumažinti**. Jis skiriamas suaugusiems, kurie dėl lėtinės kepenų ligos turi mažą kiekį trombocitų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Mulpleo

Mulpleo vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija** luzutrombopagui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje, „*Mulpleo sudėtis*“).
- **Pasitarkite su gydytoju**, jei ši sąlyga tinka Jums, prieš pradėdami vartoti Mulpleo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju:

- **jeigu Jums yra kraujo krešulių susidarymo rizika** venose ar arterijose arba Jums anksčiau buvo kraujo krešulių;
- **jeigu sergate sunkia kepenų liga;**
- **jeigu Jūsų blužnis buvo pašalinta;**
- **jeigu esate gydomi interferonu.**

➤ **Pasitarkite su gydytoju**, prieš pradėdami vartoti Mulpleo, jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų.

Kraujo krešulio požymiai: stebėkite, ar nepasireiškė bet kuris iš toliau pateiktų požymių:

- **kojos patinimas, skausmas, karštis, paraudimas** ar jautrumas;
- **staigus dusulys**, ypač su aštriu skausmu krūtinėje arba greitu kvėpavimu;
- **pilvo skausmas**, pilvo pūtimas, kraujas išmatose.

► **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu pastebėjote bet kurį iš šių požymių.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes šis vaistas vaikams bei paaugliams neištirtas.

Kiti vaistai ir Mulpleo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, **Mulpleo vartoti negalima**, nebent gydytojas Jums jį specialiai rekomenduoja.

Mulpleo poveikis nėštumo metu nežinomas.

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, **apie tai pasakykite gydytojui.**
- **Naudokite patikimus kontracepcijos metodus**, kol vartojate Mulpleo.
- **Jeigu gydymo Mulpleo metu pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui.**

Gydymo Mulpleo metu žindyti kūdikio negalima, nes nežinoma, ar vaistas išsiskiria į pieną.

→ **Jeigu jau žindote kūdikį, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mulpleo neturi žinomo poveikio gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Mulpleo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Mulpleo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė: gerkite po vieną tabletę kartą per parą kasdien tuo pačiu laiku tik septynias dienas. Tabletę užgerkite skysčiu ir prarykite ją visą. Tabletės nekramtykite, nedalykite ar netraiškykite. Galite vartoti ją kartu su maistu arba tarp valgių.

Jūsų gydymas prasidės likus ne mažiau kaip 8 dienoms iki Jūsų operacijos ar procedūros. Nekeiskite Mulpleo dozės ar vartojimo grafiko, jeigu gydytojas arba vaistininkas nenurodė kitaip.

Jeigu sergate sunkia kepenų liga, prieš pradėdami vartoti Mulpleo, apie tai pasakykite gydytojui.

Ką daryti pavartojus per didelę Mulpleo dozę?

Pavartoję per didelę Mulpleo dozę, apie tai pasakykite gydytojui arba vykite į ligoninę. Jeigu įmanoma, parodykite gydytojams pakuotę arba šį pakuotės lapelį. Bus stebima, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis, susijęs su per dideliu trombocitų kiekiu, pvz., kraujo krešuliai (žr. „*Ispėjimai ir atsargumo priemonės*“ 2 skyriuje ir 4 skyrių „*Galimas šalutinis poveikis*“).

Pamiršus išgerti tabletę

Praleidę Mulpleo tabletę, išgerkite ją tą pačią dieną, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Mulpleo

Nenutraukite Mulpleo vartojimo nepasitarę su gydytoju ir nevartokite Mulpleo ilgiau kaip 7 dienas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Didesnė kraujo krešulių rizika

Kai kuriems žmonėms, įskaitant asmenis, sergančius kepenų ligomis, gali kilti didesnė kraujo krešulių rizika, ir vaistai, pvz., Mulpleo, gali pasunkinti šį sutrikimą.

Kraujo krešulio požymiai: stebėkite, ar nepasireiškė bet kuris iš toliau pateiktų požymių:

- **kojos patinimas, skausmas, karštis, paraudimas** ar jautrumas;
 - **staigus dusulys**, ypač su aštriu skausmu krūtinėje arba greitu kvėpavimu;
 - **pilvo skausmas**, pilvo pūtimas, kraujas išmatose.
- **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu pastebėjote bet kurį iš šių požymių.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas
- pykinimas
- kraujo krešuliai kepenyse (vartų venos trombozė)
- išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mulpleo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mulpleo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra luzutrombopagas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg luzutrombopago.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - **Tabletės branduolys:** manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, magnio oksidas, natrio laurilsulfatas, hidroksipropilceliuliozė, karmeliozės kalcio druska ir magnio stearatas (žr. 2 skyriuje „Mulpleo sudėtyje yra natrio“).
 - **Tabletę dengianti plėvelė:** hipromeliozė, titano dioksidas, trietilo citratas, talkas ir raudonasis geležies oksidas (E172)

Mulpleo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mulpleo 3 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai raudonos, apvalios, 7 mm plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje virš identifikavimo kodo „551“ išpaustas „Shionogi“ prekių ženklas, kitoje pusėje išpaustas stiprumas „3“.

Mulpleo tiekiamas aliumininėse lizdinėse plokštelėse dėžutėje, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės.

Registruotojas

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Tηλ:
+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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.