



Mulpleo[®]

(lusutrombopag) 3mg compresse rivestite con film

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mulpleo 3 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di lusutrombopag. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rotonde da 7,0 mm, di colore rosso chiaro, rivestite con film, con impresso su un lato il marchio Shionogi sopra il codice identificativo "551" e sull'altro il dosaggio "3".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mulpleo è indicato per il trattamento della trombocitopenia severa in pazienti adulti affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 3 mg di lusutrombopag una volta al giorno per 7 giorni.

La procedura deve essere eseguita dal giorno 9 dopo l'inizio del trattamento con lusutrombopag. Prima della procedura deve essere misurata la conta piastrinica.

Dose saltata

Se una dose viene saltata, deve essere assunta non appena possibile. Non si deve prendere una dose doppia per compensare la dose saltata.

Durata del trattamento

Mulpleo non deve essere assunto per più di 7 giorni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

A causa delle limitate informazioni disponibili, la sicurezza e l'efficacia di Mulpleo nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non è previsto un aggiustamento del dosaggio per questi pazienti. La terapia con lusutrombopag nei pazienti con compromissione epatica grave deve essere iniziata solo se il beneficio atteso supera i rischi previsti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve (Child-Pugh classe A) a moderata (Child-Pugh classe B).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lusutrombopag nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni di età) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Mulpleo è per uso orale. La compressa rivestita con film deve essere assunta una volta al giorno con liquidi, ingerita intera e non deve essere masticata, divisa o frantumata. Può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Complicanze trombotiche/tromboemboliche

I pazienti affetti da malattia epatica cronica presentano un rischio di trombosi della vena porta e di trombosi della vena mesenterica, che può aumentare a causa di una procedura invasiva. È noto che gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO) possono provocare complicanze tromboemboliche e trombotiche, sulla base del meccanismo d'azione associato all'aumento delle piastrine. Si deve usare cautela riguardo agli eventi tromboembolici dopo procedure invasive, così come dopo il trattamento, indipendentemente dalla conta piastrinica. Nei pazienti affetti da trombosi o tromboembolia, con anamnesi positiva per trombosi o tromboembolia, con assenza di flusso epatopeto nel tronco principale della vena porta, o nei pazienti con coagulopatia congenita, il rischio di trombosi o tromboembolia può aumentare. Questi pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio clinico durante il trattamento con lusutrombopag.

Compromissione epatica grave

Le informazioni sull'uso di lusutrombopag in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) sono limitate (vedere paragrafo 5.1). In tali pazienti lusutrombopag deve essere usato solo se il beneficio previsto supera i rischi previsti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

A causa della natura instabile di questi pazienti, è necessario un supporto in linea con la pratica clinica mediante un attento monitoraggio per rilevare i primi segni di peggioramento o nuova insorgenza di encefalopatia epatica, asciti e tendenza trombotica o emorragica, mediante il controllo dei test di funzionalità epatica, dei test utilizzati per valutare lo stato della coagulazione e mediante imaging del sistema vascolare portale, se necessario. Inoltre, sebbene non sia richiesto un aggiustamento della dose in questi soggetti, la conta piastrinica deve essere misurata almeno una volta circa 5 giorni dopo la prima dose e successivamente come necessario. Se la conta piastrinica raggiunge $\geq 50.000/\mu\text{L}$ in conseguenza di un aumento di $20.000/\mu\text{L}$ rispetto al basale, devono essere adottate misure appropriate, come l'interruzione di lusutrombopag.

Uso in pazienti affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive Lusutrombopag deve essere usato quando si ritiene elevato il rischio di sanguinamento in base ai valori dei test clinici di laboratorio, quali la conta piastrinica e i valori del sistema della coagulazione/fibrinolisi, ai sintomi clinici e al tipo di procedura invasiva. L'efficacia e la sicurezza di lusutrombopag non sono state stabilite in caso di somministrazione prima di laparotomia, toracotomia, intervento chirurgico a cuore aperto, craniotomia o asportazione di organi.

Ripetizione del trattamento

Le informazioni sull'uso di lusutrombopag in pazienti precedentemente esposti a questo principio attivo sono limitate.

Uso in pazienti con anamnesi positiva per splenectomia

L'efficacia e la sicurezza di lusutrombopag non sono state stabilite in caso di somministrazione in pazienti con anamnesi positiva per splenectomia. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata nei pazienti con anamnesi positiva per splenectomia trattati con lusutrombopag.

Somministrazione concomitante con preparati a base di interferone

È noto che i preparati a base di interferone riducono la conta piastrinica; ciò deve essere tenuto in considerazione in caso di somministrazione concomitante di lusutrombopag con preparati a base di interferone.

Pazienti di peso corporeo <45 kg

Le informazioni sull'uso di lusutrombopag in pazienti di peso corporeo <45 kg sono limitate. La conta piastrinica deve essere misurata almeno una volta circa 5 giorni dopo la prima dose e successivamente come necessario. Se la conta piastrinica raggiunge $\geq 50.000/\mu\text{L}$ in conseguenza di un aumento di $20.000/\mu\text{L}$ rispetto al basale, devono essere adottate misure appropriate, come l'interruzione di lusutrombopag.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori della P-gp e della BCRP

Lusutrombopag è un substrato della P-gp e della BCRP, ma non di OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. Nello studio clinico di interazione tra farmaci, la somministrazione concomitante di ciclosporina, un duplice inibitore della P-gp e della BCRP, ha aumentato i valori della C_{max} e dell' AUC_{inf} di lusutrombopag di circa il 20%, rispetto alla somministrazione di lusutrombopag da solo. Pertanto, non è possibile escludere una potenziale interazione con gli inibitori della P-gp o della BCRP, ma non è necessario un aggiustamento della dose alla dose clinica raccomandata di 3 mg negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Mulpleo deve essere utilizzato con misure contraccettive (vedere sottoparagrafo Gravidanza e paragrafo 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lusutrombopag in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Lusutrombopag non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se lusutrombopag/metaboliti siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di lusutrombopag nel latte di femmine di ratto in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, il rischio per i lattanti non può essere escluso. Mupleo non deve essere somministrato a donne in allattamento poiché è stato escreto nel latte materno negli animali.

Fertilità

Lusutrombopag non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile nei ratti a dosi fino a 176 e 252 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC rispettivamente nei maschi e nelle femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è noto che lusutrombopag alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea (4,7%, 8/171 pazienti nel gruppo lusutrombopag; 3,5%, 6/170 pazienti nel gruppo placebo), nausea (2,3%, 4/171 pazienti nel gruppo lusutrombopag; 4,1%, 7/170 pazienti nel gruppo placebo), trombosi della vena porta (1,2%, 2/171 pazienti nel gruppo lusutrombopag; 1,2%, 2/170 pazienti nel gruppo placebo) ed eruzione cutanea (1,2%, 2/171 pazienti nel gruppo lusutrombopag; 0%, 0/170 pazienti nel gruppo placebo).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con una dose di 3 mg di lusutrombopag una volta al giorno, per un periodo fino a 7 giorni, in studi clinici randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo, in pazienti trombocitopenici affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedura invasiva (M0626, M0631 e M0634; n = 171), sono elencate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa - Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Nausea
Patologie epatobiliari	Trombosi della vena porta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea

^a Categoria di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Complicanze trombotiche/tromboemboliche

Trombosi della vena porta è stata segnalata negli studi clinici di fase 3 randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo, con 3 mg di lusutrombopag una volta al giorno per un periodo fino a 7 giorni (1,2%, 2/171 pazienti); l'incidenza è stata paragonabile a quella del gruppo placebo (1,2%, 2/170 pazienti); un caso di trombosi ventricolare cardiaca è stato segnalato (0,6%, 1/171) solo nel gruppo trattato con lusutrombopag. Nello studio di fase 2b un paziente ha riportato trombosi della vena porta, segnalata come evento avverso insorto durante il trattamento (TEAE) nei gruppi lusutrombopag 2 mg e 4 mg. Un paziente ha riportato trombosi della vena mesenterica, segnalata come TEAE nel gruppo lusutrombopag 4 mg; due pazienti hanno riportato trombosi della vena mesenterica, segnalata come TEAE nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può indurre un aumento eccessivo della conta piastrinica e può provocare successivamente una condizione medica in grado di causare trombosi e tromboembolia. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di lusutrombopag. La conta piastrinica deve essere misurata frequentemente e le condizioni del paziente devono essere tenute sotto attenta osservazione. Dato l'elevato legame alle proteine nel siero di lusutrombopag, l'emodialisi non è ritenuta efficace.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemici, codice ATC: B02BX07 Meccanismo d'azione
Lusutrombopag è un agonista del recettore della TPO attivo per via orale. Lusutrombopag agisce sulle cellule staminali

emopoietiche e sul dominio transmembrana dei recettori TPO umani espressi nei megacariociti, per stimolare la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti attraverso una via di trasduzione del segnale per sovraregolare la produzione simile a quella utilizzata dalla TPO endogena, provocando così la trombocitopoiesi.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi clinici di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, per valutare lusutrombopag rispetto al placebo in soggetti trombocitopenici (conta piastrinica $<50.000/\mu\text{L}$) affetti da malattia epatica cronica (Child-Pugh classe A e B), sottoposti a procedure invasive elettive (escluse laparotomia, toracotomia, craniotomia, intervento chirurgico a cuore aperto, resezione di organi o resezione parziale di organi) in Giappone (M0631 (L-PLUS 1)) e in diversi paesi (M0634 (L-PLUS 2)). I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con 3 mg di lusutrombopag o placebo in rapporto 1:1. La randomizzazione è stata stratificata per conta piastrinica allo screening/al basale e per procedura invasiva primaria. Il farmaco dello studio è stato somministrato per via orale per un periodo fino a 7 giorni. Dal giorno 5 al giorno 7, la conta piastrinica è stata misurata prima della somministrazione del farmaco dello studio. La somministrazione del farmaco dello studio è stata interrotta in caso di conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{L}$ unita a un aumento $\geq 20.000/\mu\text{L}$ rispetto al basale.

La procedura invasiva è stata eseguita tra i giorni 9 e 14.

Nello Studio M0631, 96 soggetti hanno ricevuto lusutrombopag o placebo una volta al giorno: 48 soggetti nel gruppo lusutrombopag e 48 soggetti nel gruppo placebo. Otto soggetti trattati con lusutrombopag e 2 soggetti trattati con placebo hanno ricevuto meno di 7 giorni di trattamento, poiché hanno soddisfatto il criterio di responder prima del giorno 7. Tra i 48 soggetti nel gruppo lusutrombopag, 40 soggetti hanno ricevuto lusutrombopag per 7 giorni, 4 soggetti per 6 giorni, 1 soggetto per 5 giorni e 3 soggetti per 4 giorni. Tra i 48 soggetti nel gruppo placebo, 46 soggetti sono stati trattati per 7 giorni e 2 soggetti per 4 giorni.

Nello Studio M0634 sono stati randomizzati 215 soggetti: 108 nel gruppo lusutrombopag 3 mg e 107 nel gruppo placebo. Un soggetto nel gruppo lusutrombopag si è ritirato prima della somministrazione del farmaco dello studio. Nel gruppo lusutrombopag, 73/107 soggetti (68,2%) hanno ricevuto il farmaco dello studio per 7 giorni. Dei restanti soggetti nel gruppo lusutrombopag, 15, 8 e 11 soggetti hanno ricevuto il farmaco dello studio rispettivamente per 4, 5 e 6 giorni. Nel gruppo placebo, 94/107 soggetti (87,9%) hanno ricevuto il farmaco dello studio per 7 giorni. Dei restanti soggetti nel gruppo placebo, 5, 4 e 4 soggetti hanno ricevuto il farmaco dello studio rispettivamente per 4, 5 e 6 giorni.

L'endpoint primario nello Studio M0631 era la percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine (ossia che hanno raggiunto una conta piastrinica $>50.000/\mu\text{L}$) prima della procedura invasiva primaria. L'endpoint primario nello Studio M0634 era la percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine (ossia che hanno raggiunto una conta piastrinica $>50.000/\mu\text{L}$) prima della procedura invasiva primaria e non hanno richiesto una terapia di salvataggio per sanguinamento dalla randomizzazione fino a 7 giorni dopo la procedura invasiva primaria.

Al fine di consentire un confronto globale dei risultati tra gli Studi M0631 e M0634, come presentato nelle Tabelle da 2 a 5, i dati derivanti dallo Studio M0631 sono stati nuovamente analizzati secondo l'endpoint primario per lo Studio M0634. La percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine prima della procedura invasiva primaria e non hanno richiesto una terapia di salvataggio per sanguinamento dalla randomizzazione fino a 7 giorni dopo la procedura invasiva primaria è risultata maggiore in misura statisticamente significativa nel gruppo lusutrombopag, rispetto al gruppo placebo, per le analisi del singolo studio e per quelle combinate (Tabella 2).

Tabella 2 Percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine né terapia di salvataggio

	Studio M0631		Studio M0634		Complessivo	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Percentuale di soggetti [a] (numero di soggetti)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Confronto con il placebo [b]: Differenza di percentuale (IC al 95%)	61,8 (46,4, 77,2)		36,6 (24,6, 48,5)		44,4 (34,9, 54,0)	
Valore p	$<0,0001$		$<0,0001$		$<0,0001$	

LUSU = lusutrombopag

[a] Percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine prima della procedura invasiva primaria e non hanno richiesto terapia di salvataggio (inclusa trasfusione di piastrine) per sanguinamento dalla randomizzazione fino a 7 giorni dopo la procedura invasiva primaria. Oltre ai soggetti che hanno ricevuto una trasfusione di piastrine, i soggetti che non sono stati sottoposti a procedura invasiva, indipendentemente dal motivo, sono stati considerati come riceventi una trasfusione di piastrine.

[b] Test di Cochran-Mantel-Haenszel con conta piastrinica al basale come strato. Nell'analisi per i dati combinati, lo studio è stato aggiunto come strato. Il valore p e l'intervallo di confidenza sono stati calcolati secondo il metodo di Wald.

Gli endpoint secondari chiave negli Studi M0631 e M0634 erano

Percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine durante lo studio (dal giorno 1 fino al giorno 35)

La percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine durante lo studio è stata significativamente maggiore nei gruppi trattati con lusutrombopag, negli studi singoli e nel gruppo lusutrombopag combinato (Studi M0631 e M0634), rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3 Percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine durante lo studio (dal giorno 1 fino al giorno 35)

	Studio M0631		Studio M0634		Complessivo	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Percentuale di soggetti [a] (numero di soggetti)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Confronto con il placebo [b]: Differenza di percentuale (IC al 95%)	63,8 (48,7, 78,9)		34,7 (22,6, 46,8)		43,8 (34,2, 53,4)	
Valore p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Percentuale di soggetti che non hanno richiesto una trasfusione di piastrine durante lo studio (ossia dal giorno 1 fino al giorno 35). Oltre ai soggetti che hanno ricevuto una trasfusione di piastrine, i soggetti che non sono stati sottoposti a procedura invasiva, indipendentemente dal motivo, sono stati considerati come riceventi una trasfusione di piastrine.

[b] Test di Cochran-Mantel-Haenszel con conta piastrinica al basale come strato. Nell'analisi per i dati combinati, lo studio è stato aggiunto come strato. Il valore p e l'intervallo di confidenza sono stati calcolati secondo il metodo di Wald.

Percentuale di responder

La percentuale di soggetti che hanno soddisfatto il criterio di responder (definito come aumento della conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{L}$, con un aumento di $\geq 20.000/\mu\text{L}$ rispetto al basale) durante lo studio è stata significativamente maggiore nei gruppi trattati con lusutrombopag, negli studi singoli e nel gruppo lusutrombopag combinato (Studi M0631 e M0634), rispetto al placebo (Tabella 4).

Tabella 4 Percentuale di responder

	Studio M0631		Studio M0634		Complessivo	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Percentuale di soggetti [a] (numero di soggetti)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Confronto con il placebo [b]: Differenza di percentuale (IC al 95%)	68,4 (54,4, 82,3)		51,7 (41,1, 62,4)		56,9 (48,4, 65,4)	
Valore p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] È stato definito responder un soggetto che ha raggiunto una conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{L}$ con un aumento $\geq 20.000/\mu\text{L}$ rispetto al basale. Un soggetto è stato considerato non responder se ha soddisfatto il criterio di risposta solo dopo una trasfusione di piastrine.

[b] Test di Cochran-Mantel-Haenszel con conta piastrinica al basale come strato. Nell'analisi per i dati combinati, lo studio è stato aggiunto come strato. Il valore p e l'intervallo di confidenza sono stati calcolati secondo il metodo di Wald.

Durata dell'aumento della conta piastrinica a $\geq 50.000/\mu\text{L}$.

La durata dell'aumento della conta piastrinica a $\geq 50.000/\mu\text{L}$ negli Studi M0631 e M0634 e nel gruppo lusutrombopag combinato è stata significativamente maggiore rispetto al placebo (Tabella 5).

Tabella 5 Durata dell'aumento della conta piastrinica a $\geq 50.000/\mu\text{L}$

	Studio M0631		Studio M0634		Complessivo	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Totale						
- n	48	48	107	107	155	155
- Mediana (giorni)	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)
- Valore p [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = 25° percentile; Q3 = 75° percentile

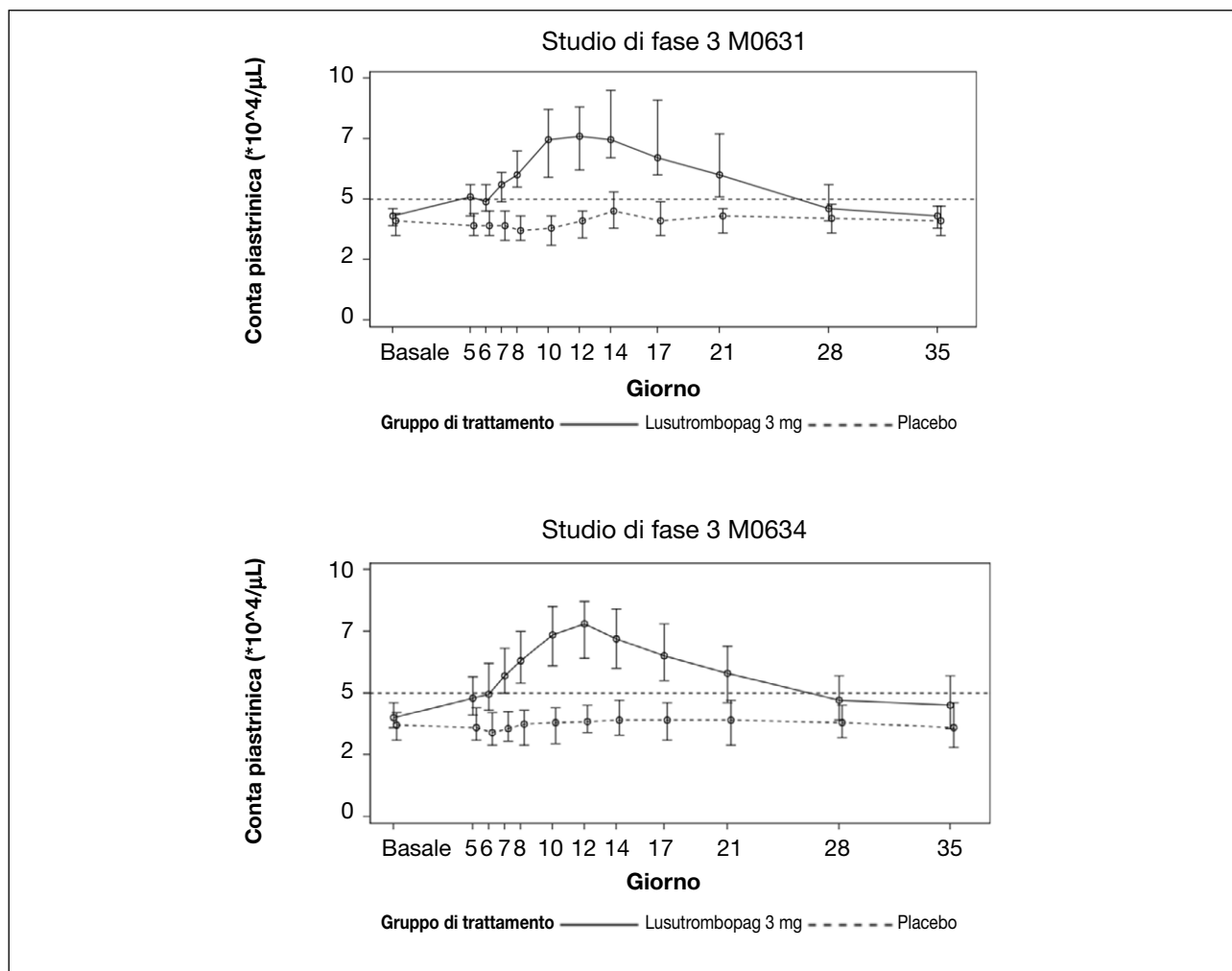
[a] Il valore p è stato calcolato mediante il test di van Elteren, con lo stato della trasfusione di piastrine come strato. Nell'analisi per i dati combinati, lo studio è stato aggiunto come strato.

Andamento temporale della conta piastrinica

La conta piastrinica massima media (intervallo) nei soggetti senza trasfusione di piastrine nel gruppo lusutrombopag degli Studi M0631 e M0634 è stata pari rispettivamente a 90.200 (da 59.000 a 145.000)/ μL e 86.900 (da 25.000 a 219.000)/ μL ; il tempo mediano (intervallo) al raggiungimento della conta piastrinica massima è stato rispettivamente di 14,0 (da 6 a 28) giorni e di 12,0 (da 5 a 35) giorni, dopodiché si prevede una riduzione della conta piastrinica.

L'andamento temporale della conta piastrinica nei soggetti trattati con lusutrombopag senza trasfusione di piastrine e nei soggetti trattati con placebo con trasfusione di piastrine negli Studi M0631 e M0634 è presentato nella Figura 1.

Figura 1 Andamento temporale della conta piastrinica negli studi di fase 3 in pazienti trombocitopenici affetti da malattia epatica cronica (soggetti trattati con lusutrombopag senza trasfusione di piastrine e soggetti trattati con placebo con trasfusione di piastrine).



Pazienti con compromissione epatica grave

Nello Studio M0634, sono stati erroneamente arruolati 3 soggetti con malattia epatica in classe C di Child-Pugh (tutti nel gruppo lusutrombopag). Tutti e 3 sono stati sottoposti a 7 giorni di trattamento con lusutrombopag. Questi dati limitati suggeriscono l'assenza di anomalie nel modello di aumento della conta piastrinica in tale sottopopolazione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Mupleo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per trombocitopenia secondaria a malattia epatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lusutrombopag viene assorbito con un picco di concentrazione a 6-8 ore dopo la somministrazione orale. I rapporti di accumulo della C_{max} e dell' $AUC_{0-\tau}$ sono pari a circa 2, a dosi una volta al giorno ripetute, mentre lo *steady state* della concentrazione plasmatica di lusutrombopag sembra essere raggiunto dopo il giorno 5. La farmacocinetica di lusutrombopag è risultata simile nei soggetti sani e nella popolazione con malattia epatica cronica. I parametri farmacocinetici nei pazienti affetti da malattia epatica cronica sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6 Parametri farmacocinetici di lusutrombopag dopo una dose di 3 mg una volta al giorno in pazienti trombocitopenici con malattia epatica cronica (Studio M0634)

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

n = 9.

Media geometrica (CV %) eccetto per T_{max} per cui è riportata la mediana (intervallo).

Interazione con il cibo

Né il cibo (inclusa una dieta ad alto contenuto di grassi e ipercalorica) né la somministrazione concomitante di calcio hanno un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di lusutrombopag.

Distribuzione

Il rapporto di legame alle proteine plasmatiche umane è $\geq 99,9\%$. Il volume di distribuzione apparente medio (coefficiente di variazione %) durante la fase terminale di lusutrombopag, in soggetti adulti sani ($n = 16$), era pari a 39,5 L (23,5%).

Nei ratti, i risultati hanno indicato il trasferimento di lusutrombopag e dei suoi metaboliti al feto attraverso la placenta.

Biotrasformazione

Lusutrombopag è un substrato della P-gp e della BCRP, ma non di OATP1B1, OATP1B3 o OCT1. Nello studio del bilancio di massa nell'uomo con l'utilizzo di [^{14}C]-lusutrombopag, lusutrombopag immodificato (97% della radioattività nel plasma) è stato il principale componente in circolazione, mentre i metaboliti, quali desesil-lusutrombopag, acido carbossilico β -ossidato, coniugato taurinico dell'acido carbossilico β -ossidato e acil-glucuronide, sono stati rilevati con meno del 2,6% della radioattività nel plasma. Nelle feci, i componenti di radioattività erano lusutrombopag immodificato (16% della radioattività somministrata) e metaboliti correlati a β -ossidazione (35% della radioattività somministrata), suggerendo che lusutrombopag viene metabolizzato dapprima per ω -ossidazione e successivamente mediante β -ossidazione della catena laterale O-esilica. Gli studi *in vitro* hanno rivelato che gli enzimi del CYP4, inclusi il CYP4A11 e parzialmente il CYP3A4, hanno contribuito alla ω -ossidazione, per formare lusutrombopag 6-idrossilato. Non sono state segnalate interazioni farmacologiche attraverso l'inibizione e l'induzione di enzimi CYP4A nell'uso clinico. Pertanto, è improbabile che gli induttori e gli inibitori degli enzimi CYP4A, incluso il CYP4A11, influiscano sulla farmacocinetica di lusutrombopag.

Lusutrombopag ha un basso potenziale di inibizione degli enzimi CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5) e di induzione sia degli enzimi CYP (CYP1A2, 2C9 e 3A4) sia degli enzimi UGT (UGT1A2, 1A6 e 2B7). Lusutrombopag ha inoltre un basso potenziale di inibizione di P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e BSEP. Non si ritiene che lusutrombopag influisca sulla farmacocinetica dei medicinali somministrati in concomitanza che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

Eliminazione

Nell'uomo, lusutrombopag è stato escreto principalmente per via fecale (circa l'83% nelle feci e l'1% nelle urine).

La media geometrica di $t_{1/2}$ (coefficiente di variazione %) è stata di 38,3 ore (18,7%) dopo una dose orale ripetuta di 3 mg di lusutrombopag.

Linearità/Non linearità

Sia la C_{\max} sia l'AUC di lusutrombopag aumentano in modo proporzionale alla dose, nell'intervallo di dosi orali ripetute da 0,25 a 4 mg una volta al giorno, nei pazienti con malattia epatica cronica.

Farmacocinetica in sottopopolazioni

Età, sesso e origine etnica

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione, utilizzando le concentrazioni plasmatiche di lusutrombopag derivate dagli studi clinici condotti con questo principio attivo, non ha individuato un effetto clinicamente significativo di età, sesso o origine etnica sulla farmacocinetica di lusutrombopag.

Popolazione pediatrica

Non sono stati ottenuti dati farmacocinetici nei bambini.

Compromissione renale

Lusutrombopag viene escreto raramente nelle urine (circa l'1%). Un'analisi di farmacocinetica di popolazione utilizzando le concentrazioni plasmatiche di lusutrombopag derivate dagli studi clinici condotti con questo principio attivo non ha individuato un effetto clinicamente significativo della funzionalità renale sulla farmacocinetica di lusutrombopag.

Compromissione epatica

Si prevede che una lieve e moderata compromissione epatica (lieve, Child-Pugh classe A; moderata Child-Pugh classe B) abbia un effetto limitato sulla farmacocinetica di lusutrombopag. Le differenze nella farmacocinetica di una dose singola di lusutrombopag da 0,75 mg sono state relativamente limitate, sia nei soggetti con lieve compromissione epatica sia nei soggetti con moderata compromissione epatica, rispetto al gruppo di controllo sano abbinato. I rapporti dell'AUC rispetto al gruppo di controllo sano abbinato sono stati pari a 1,05 nei soggetti con lieve compromissione epatica e a 1,20 nei soggetti con moderata compromissione epatica.

Gli intervalli di C_{\max} e $AUC_{0-\tau}$ osservati erano sovrapponibili tra i pazienti nelle classi Child-Pugh A, B e C. La C_{\max} e l' $AUC_{0-\tau}$ di tutti i pazienti in classe Child-Pugh C non hanno superato i valori massimi rilevati nelle classi Child-Pugh A e B. A causa delle limitate informazioni disponibili, lusutrombopag non deve essere usato in pazienti in classe Child-Pugh C, a meno che il beneficio atteso non superi i rischi previsti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lusutrombopag non stimola la produzione piastrinica nelle specie utilizzate per i test tossicologici, a causa della specificità unica del recettore della TPO umano. Pertanto, i dati derivati dal programma tossicologico in questi animali non evidenziano potenziali effetti avversi correlati a un'eccessiva risposta farmacologica nell'uomo.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Nei ratti, lusutrombopag e i suoi metaboliti vengono escreti nel latte e le concentrazioni nel latte si riducono come quelle nel plasma.

Tossicità a dosi ripetute

I principali risultati di tossicità associati alla somministrazione di lusutrombopag hanno incluso prolungamento di PT e APTT (ratti), aumento dell'attività di ALT e AST plasmatiche (ratti e cani), tossicità surrenale (ratti e cani), lesioni della cute e del prestomaco (ratti) e tossicità renale (ratti).

Una dose elevata (10 mg/kg/die) e il trattamento a lungo termine (8 settimane) di lusutrombopag comportano un rischio potenziale di fibrosi nel midollo osseo, tramite il recettore della TPO umano, sulla base dei risultati dello studio condotto in topi TPOR-Ki/Shi con dominio transmembrana del recettore della TPO chimerico umano introdotto (*knocked-in*) nel recettore della TPO del topo.

Cancerogenicità

Lusutrombopag non è risultato cancerogeno nei topi a dosi fino a 20 mg/kg/die nei maschi e nelle femmine (una dose pari ad almeno 45 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC), o nei ratti a dosi fino a 20 mg/kg/die nei maschi e 2 mg/kg/die nelle femmine (una dose pari rispettivamente a 49 e 30 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC).

Mutagenicità

Lusutrombopag non è risultato genotossico in un test di retromutazione batterica, in un test di aberrazione cromosomica con cellule polmonari in coltura di criceto cinese né in un test del micronucleo *in vivo* con cellule di midollo osseo di topo.

Fertilità

Lusutrombopag non ha avuto effetti né sulla fertilità maschile o femminile, né sul primo sviluppo embrionale nei ratti, a dosi fino a 100 mg/kg/die (rispettivamente 176 e 252 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC).

Sviluppo embrionofetale

Lusutrombopag non ha evidenziato teratogenicità in ratti e conigli a dosi fino a rispettivamente 80 mg/kg/die e 1000 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sulla vitalità fetale o sullo sviluppo embrionofetale nei conigli a dosi fino a 1000 mg/kg/die (161 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC). Nei ratti, lusutrombopag ha prodotto i seguenti effetti avversi sulla crescita intrauterina e sulla morfologia scheletrica fetale: soppressione della crescita intrauterina fetale (basso peso corporeo fetale e riduzione del numero di sternali ossificate) a una dose di 80 mg/kg/die, un'elevata incidenza di coste cervicali soprannumerarie corte a una dose di 40 mg/kg/die o superiore e un'elevata incidenza di coste toracolombari soprannumerarie corte a una dose di 4 mg/kg/die o superiore. Una soppressione della crescita intrauterina fetale così come delle coste cervicali si è verificata a dosi di 40 mg/kg/die o superiori, evidenziando tossicità materna. Al contempo, le coste toracolombari soprannumerarie corte sono state osservate a dosi senza tossicità materna. Le alterazioni sono state osservate anche nella prole F1 il giorno postnatale 4, a una dose di 12,5 mg/kg/die o superiore, nello studio sullo sviluppo prenatale e postnatale; tuttavia, gli animali maturi F1 non hanno evidenziato coste toracolombari soprannumerarie complete e corte. Sulla base dei risultati, la dose priva di effetti avversi osservati (NOAEL) è stata stimata a circa 4 mg/kg/die nello studio sullo sviluppo embrionofetale nei ratti (23 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC).

Sviluppo prenatale e postnatale

Nello studio sullo sviluppo prenatale e postnatale condotto nei ratti a dosi fino a 40 mg/kg/die, lusutrombopag ha prodotto i seguenti effetti avversi sullo sviluppo postnatale a 40 mg/kg/die: prolungamento del periodo di gestazione delle madri, bassa vitalità prima dello svezzamento, ritardo della crescita postnatale, geotassia negativa ritardata o apertura delle palpebre ritardata, basso peso corporeo della prole, basso indice di fertilità femminile, tendenza a un basso numero di corpi lutei o impianti, tendenza a un aumento del tasso di perdita pre-impianto e segni clinici anomali, quali anelli prominenti sulla coda dopo lo svezzamento. Non vi sono stati effetti su gravidanza, parto e allattamento nelle madri F0, né sullo sviluppo postnatale nella prole F1 a dosi fino a 12,5 mg/kg/die (89 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base dell'AUC).

Fototossicità

Lusutrombopag non ha evidenziato potenziale fototossico nello studio di fototossicità cutanea condotto in topi glabri a dosi fino a 500 mg/kg (96,3 µg/mL) (613 volte l'esposizione clinica umana negli adulti sulla base della C_{max} [0,157 µg/mL]).

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che lusutrombopag ha il potenziale di elevata persistenza, elevato bioaccumulo e tossicità per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo

Cellulosa microcristallina

Ossido di magnesio

Sodio laurilsolfato
Idrossipropilcellulosa
Carmellosa calcica
Magnesio stearato
Film di rivestimento
Ipromellosa
Titanio biossido
Trietilcitrato
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/foglio di alluminio/pellicola di PVC con foglio di copertura di alluminio con apertura a spinta, confezionato in una scatola di cartone. Ogni confezione contiene 7 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può costituire un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shionogi B.V. Kingsfordweg 151, 1043GR Amsterdam Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1348 - Numero di identificazione nazionale: 047622016/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02/2019.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2021.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Confezione	A.I.C.	Classe	Regime di fornitura	Prezzo al pubblico
Mupleo 3 mg compresse rivestite con film – 7 compresse	047622016/E	H	RNRL - vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo, internista e gastroenterologo	€ 2.145,52*

* Al lordo delle riduzioni previste per legge