

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки

TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 126,2 mg фостаматиниб динатриев хексахидрат, еквивалентни на 100 mg фостаматиниб (fostamatinib)

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка от 100 mg съдържа 23 mg натрий (от помощни вещества и фостаматиниб динатриев хексахидрат).

### TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 189,3 mg фостаматиниб динатриев хексахидрат, еквивалентни на 150 mg фостаматиниб (fostamatinib).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка от 150 mg съдържа 34 mg натрий (от помощни вещества и фостаматиниб динатриев хексахидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки

Приблизително 9,0 mm кръгли, двойноизпъкнали, тъмнооранжеви филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна и „R“ от другата страна.

### TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки

Приблизително 7,25 mm x 14,5 mm овални, двойноизпъкнали, светлооранжеви филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „150“ от едната страна и „R“ от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

TAVLESSE е показан за лечение на хронична имунна тромбоцитопения (ИТП) при възрастни пациенти, които са рефрактерни към други лечения (вж. точка 5.1).

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с фостаматиниб трябва да започне и да остане под надзора на лекар с опит в лечението на хематологични заболявания.

### Дозировка

Изискванията за дозировката на фостаматиниб трябва да бъдат индивидуализирани въз основа на броя на тромбоцитите на пациента. Трябва да се използва най-ниската доза фостаматиниб за постигане и поддържане на брой на тромбоцитите поне 50 000/ $\mu$ l. Корекциите на дозата се основават на повлияването на броя на тромбоцитите и поносимостта (вж. таблица 2).

Препоръчителната начална доза фостаматиниб е 100 mg два пъти дневно.

След започване на фостаматиниб дозата може да се увеличи до 150 mg два пъти дневно след 4 седмици въз основа на броя на тромбоцитите и поносимостта. Не трябва да се надвишава дневната доза от 300 mg дневно.

### Пропусната доза

В случай на пропусната доза фостаматиниб пациентите трябва да приемат следващата доза в рамките на обичайното планирано време.

### Спиране на лечението

Ако броят на тромбоцитите не се увеличи до ниво, достатъчно да предотврати клинично значимо кървене, лечението с фостаматиниб трябва да бъде спряно след 12 седмици на терапия с фостаматиниб.

### Проследяване и промени на дозата

Препоръчва се промяна на дозата на фостаматиниб въз основа на поносимостта и броя на тромбоцитите. Лечението на някои нежелани реакции може да изисква прекъсване, намаляване или спиране на дозата (вж. таблица 1 и таблица 2).

Хематологичните показатели, кръвното налягане и функционалните чернодробни показатели трябва да се проследяват редовно по време на терапия с фостаматиниб (вж. точка 4.4.), а дозата да се коригира, както е посочено в таблица 1. Например, ако в момента на нежелана реакция пациентът е на максималната доза, първото намаляване на дозата трябва да е от 300 mg/ден до 200 mg/ден.

**Таблица 1: Схема за намаляване на дозата**

Дневна доза	Да се прилага по следния начин:	
	Преди обяд	След обяд
300 mg/ден	150 mg	150 mg
200 mg/ден	100 mg	100 mg
150 mg/ден	150 mg <sup>1</sup>	---
100 mg/ден <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

<sup>1</sup> Фостаматиниб веднъж дневно трябва да се приема сутрин.

<sup>2</sup> Ако се изисква намаляване на дозата под 100 mg/ден, спрете фостаматиниб.

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции са посочени в таблица 2.

**Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции**

Нежелана реакция	Препоръчително действие
<b>Хипертония</b>	
Стадий 1: систолно между 130-139 или диастолно между 80-89 mmHg	<p>Започнете или увеличете дозата на антихипертензивното лекарство при пациенти с повишен риск от сърдечносъдови заболявания и коригирайте според нуждата до постигане на контрол на кръвното налягане (BP).</p> <p>Ако целевото BP не е постигнато след 8 седмици, намалете фостаматиниб до следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1).</p>
Стадий 2: систолно поне 140 или диастолно поне 90 mmHg	<p>Започнете или увеличете дозата на антихипертензивното лекарство и коригирайте според нуждата до постигане на контрол на BP.</p> <p>Ако BP остава 140/90 mmHg или по-високо в продължение на повече от 8 седмици, намалете фостаматиниб до следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1).</p> <p>Ако BP остане 160/100 mmHg или по-високо в продължение на повече от 4 седмици въпреки агресивната антихипертензивна терапия, прекъснете или спрете фостаматиниб.</p>
Хипертонична криза: систолно над 180 и/или диастолно над 120 mmHg	<p>Прекъснете или спрете фостаматиниб.</p> <p>Започнете или увеличете дозата на антихипертензивното лекарство и коригирайте според нуждата до постигане на контрол на BP. Ако BP се върне към по-ниска стойност от целевото BP, възобновете фостаматиниб със същата дневна доза.</p> <p>Ако повтарящата се стойност на BP е 160/100 mmHg или по-висока в продължение на повече от 4 седмици въпреки агресивното антихипертензивно лечение, спрете фостаматиниб.</p>
<b>Хепатотоксичност</b>	
Нивата на AST/ALT са 3 x ULN или повече и под 5 x ULN	<p>Ако пациентът е симптоматичен (напр. гадене, повръщане, коремна болка):</p> <p>прекъснете фостаматиниб.</p> <p>Проверявайте функционалните чернодробни показатели на всеки 72 часа, докато стойностите на ALT/AST вече не са повишени (под 1,5 x ULN), а общият BL остава под 2 x ULN. Възобновете фостаматиниб със следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1).</p>
	<p>Ако пациентът е асимптоматичен:</p> <p>проверявайте функционалните чернодробни показатели на всеки 72 часа, докато стойностите на ALT/AST не станат под 1,5 x ULN и общият BL остава под 2 x ULN.</p> <p>Обмислете прекъсване или намаляване на дозата фостаматиниб, ако нивата на ALT/AST и TBL остават в тази категория (AST/ALT е от 3 до 5 x ULN; общият BL остава под 2 x ULN).</p> <p>Ако е прекъснат, възобновете фостаматиниб със следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1), когато стойностите на ALT/AST вече не са повишени (под 1,5 x ULN), а общият BL остава под 2 x ULN.</p>

<b>Нежелана реакция</b>	<b>Препоръчително действие</b>
Стойностите на AST/ALT са 5 x ULN или по-високи и общият BL е под 2 x ULN	прекъснете фостаматиниб. Проверявайте функционалните чернодробни показатели на всеки 72 часа: Ако нивата на AST и ALT намаляват, проверявайте повторно, докато стойностите на ALT и AST вече не са повишени (под 1,5 x ULN) и общият BL остава под 2 x ULN; възобновете фостаматиниб със следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1). Ако нивата на AST/ALT се задържат на 5 x ULN или по-високи в продължение на 2 седмици или повече, спрете фостаматиниб.
Стойностите на AST/ALT са 3 x ULN или по-високи и общият BL е над 2 x ULN	Спрете фостаматиниб.
Повишен неконюгиран (индиректен) BL при липса на други отклонения във функционалните чернодробни показатели	Продължете фостаматиниб с редовно проследяване, тъй като изолирано повишение на неконюгирания (индиректен) BL може да се дължи на инхибиране на UGT1A1.
<b>Диария</b>	
Диария	Лекувайте диарията с помощта на поддържащи мерки (напр. промяна на хранителния режим, хидратация и/или лекарство против диария) веднага след появата ѝ до отшумяване на симптомите. Ако симптомите станат тежки (степен 3 или повече), временно прекъснете фостаматиниб. Ако диарията се подобри до лека (степен 1), възобновете фостаматиниб със следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1).
<b>Неутропения</b>	
Неутропения	Ако абсолютният брой на неутрофилите намалява (ANC по-малко от $1,0 \times 10^9/l$ ) и остава нисък след 72 часа, временно прекъснете фостаматиниб до отшумяване (ANC по-голям от $1,5 \times 10^9/l$ ). Възобновете фостаматиниб със следващата по-ниска дневна доза (вж. таблица 1).

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; BP = кръвно налягане; BL = билирубин;

ULN = горна граница на нормата; ANC = абсолютен брой неутрофили

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Фостаматиниб не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да се наблюдава чернодробната функция по време на терапията с фостаматиниб. Възможно е да се наложи корекция на дозовата схема в зависимост от броя на тромбоцитите и поносимостта (вж. таблица 1 и таблица 2 и точка 4.4).

#### *Старческа възраст*

Не се изисква корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

### Педиатрична популация

Фостаматиниб не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години поради нежелани реакции върху активно растящите кости, наблюдавани в неклинични проучвания (вж. точка 5.3).

### Начин на приложение

Фостаматиниб е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат два пъти дневно, цели, със или без храна (вж. точка 5.2). В случай на стомашно разстройство таблетките може да се приемат с храна.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Информацията се основава на плацебо-контролирана популация с ИТП, освен ако не е посочено друго.

### Помощни вещества:

TAVLESSE 100 mg филмирана таблетка съдържа 23 mg натрий на таблетка. Това количество е еквивалентно на 1,2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

TAVLESSE 150 mg филмирана таблетка съдържа 34 mg натрий на таблетка. Това количество е еквивалентно на 1,7 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

### Хипертония

В диапазона на дозите, изследвани при здрави доброволци, ефектът на R406 (основният активен метаболит на фостаматиниб) върху кръвното налягане изглежда дозозависим и варира сред участниците. В плацебо-контролираната популация с ИТП се съобщава за повишено кръвно налягане, включително за развитие на хипертония при пациенти, лекувани с фостаматиниб. Хипертонична криза е възникнала при 1 (1 %) пациент. Пациентите със съществуваща преди това хипертония може да са по-чувствителни към хипертензивните ефекти на фостаматиниб. В клиничните проучвания ефектите върху кръвното налягане отшумяват в рамките на една седмица след спиране на лечението.

Кръвното налягане на пациента трябва да се проследява на всеки две седмици, докато стане стабилно, а след това — ежемесечно, и да се коригира или да започне антихипертензивна терапия, за да се гарантира поддържане на контрола на кръвното налягане по време на терапията с фостаматиниб. Ако въпреки подходящата терапия се запази повишеното кръвно налягане, лекарят трябва да обмисли прекъсване, намаляване или спиране на дозата (вж. точка 4.2).

### Отклонения във функционалните чернодробни показатели и риск от хепатотоксичност

В плацебо-контролираните проучвания лабораторните изследвания показват максимални нива на ALT/AST над 3 пъти горната граница на нормата (ULN) при 9 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, и липса на такива стойности при пациентите, приемащи плацебо.

Оскъдните данни предполагат увеличен риск от хипербилирубинемия при пациенти с генетични полиморфизми на UGT1A1, напр. синдром на Gilbert; лекарят трябва редовно да проследява такива пациенти (вж. точка 4.2).

При всички пациенти нивата на трансaminaзи се възстановяват до базовите нива обикновено в рамките на 2 до 6 седмици след промяна на дозата. По време на лечението лекарят трябва да проследява ежемесечно функционалните чернодробни показатели. Ако нивата на ALT или AST се увеличат над 3 x ULN, лекарят трябва да лекува хепатотоксичността с прекъсване, намаляване или спиране на лечението. Съпътстващи повишения на общия билирубин над 2 X ULN трябва да доведат до спиране на лечението (вж. точка 4.2).

#### Пълна кръвна картина (ПКК)

Лекарят трябва да следи ПКК, включително броя на тромбоцитите, ежемесечно, докато се постигне стабилен брой на тромбоцитите (най-малко 50 000/ $\mu$ l). След това лекарят трябва да продължи да наблюдава ПКК, включително броя на неутрофилите.

#### Диария

Диарията е най-често срещаната нежелана реакция при лечение с фостаматиниб, но тежка диария е настъпила при 1 % от пациентите. Пациентите трябва да се наблюдават за развитие на диария и да се лекуват с помощта на поддържащи мерки (напр. промяна на хранителния режим, хидратация и/или лекарство против диария) веднага след появата на симптомите. Ако диарията стане тежка (степен 3 или по-висока), приложението на фостаматиниб трябва да се прекъсне, намали или спре (вж. точка 4.2).

#### Неутропения

Неутропения възниква при 7 % от пациентите, лекувани с фостаматиниб; фебрилна неутропения възниква при 1 % от пациентите. Пациентите с неутропения може да са почувствителни към инфекции.

Лекарят трябва да проследява ежемесечно абсолютния брой на неутрофилите. Лекарят трябва да лекува токсичността с прекъсване, намаляване или спиране на фостаматиниб (вж. точка 4.2).

#### Инфекции

По време на клиничните изпитвания се съобщава за инфекции, включително пневмония и инфекции на дихателните пътища (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за инфекция по време на лечението. Рискът от ползата, свързана с продължаването на терапията по време на инфекция, трябва да се оцени от лекаря.

#### Костно ремоделиране

Тъй като фостаматиниб е показал *in vitro*, че се насочва не само към SYK, но и към други тирозинкинази, участващи в костния метаболизъм (напр. VEGFR, RET), всички потенциални нецелеве ефекти върху костното ремоделиране или образуване остават неопределени, особено при пациенти с остеопороза, пациенти с фрактури или млади хора, при които все още няма затваряне на епифизата. Поради тази причина се препоръчва по-внимателно проследяване на тези пациенти. Рискът от ползата, свързана с продължаването на терапията по време на фрактура на кост, трябва да се оцени цялостно от лекаря.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху фостаматиниб

Съпътстващата употреба на рифампицин, силен индуктор на CYP3A4 (600 mg веднъж дневно за 8 дни), с единична доза от 150 mg фостаматиниб намалява AUC на R406 със 75 % и  $C_{max}$  с 59 %.

Съпътстващата употреба на фостаматиниб със силни индуктори на CYP3A4 намалява експозицията на R406, което може да доведе до намалена ефикасност. Поради това не се препоръчва съпътстваща употреба на фостаматиниб със силни индуктори на CYP3A4.

Съпътстващата употреба на фостаматиниб със силни инхибитори на CYP3A4 увеличава експозицията на R406 (основният активен метаболит), което може да увеличи риска от нежелани реакции. Пациентите трябва да се наблюдават за токсичност на фостаматиниб, която може да изисква намаляване на дозата (вж. таблица 2), когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4. При лечение със силни инхибитори на CYP3A4 за по-кратки периоди, например противогъбично или антибактериално лечение, може да е оправдано намаляване на дозата от началото на допълнителното лечение. В присъствието на силен инхибитор на CYP3A4 е оправдано двукратно намаляване на честотата на дозата (т.е. от 150 mg два пъти дневно до 150 mg веднъж дневно или от 100 mg два пъти дневно до 100 mg веднъж дневно) на фостаматиниб. Лекарят трябва да обмисли възобновяване на дозата фостаматиниб, която е използвана преди съпътстващата употреба на силен инхибитор на CYP3A4, от 2 до 3 дни след спиране на инхибитора.

Съпътстващата употреба на кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4 (200 mg два пъти дневно за 3,5 дни), с единична доза от 80 mg фостаматиниб (0,53 пъти дозата от 150 mg) увеличава AUC на R406 със 102 % и  $C_{max}$  с 37 %.

Други лекарствени продукти с потенциал за силно инхибиране на CYP3A4 при едновременно приложение с фостаматиниб са:

*боцепревир, кобицистат, кониваптан, данопревир и ритонавир, елвитегравир и ритонавир, сок от грейпфрут, индинавир и ритонавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир и ритонавир, паритапревир и ритонавир (омбитасвир и/или дасабувир), позаконазол, ритонавир, саквинавир и ритонавир, телапревир, типранавир и ритонавир, тролеандомицин, вориконазол, кларитромицин, дилтиазем, идевализид, нефазодон, нелфинавир*

Съпътстващата употреба на верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4 (80 mg три пъти дневно за 4 дни), с единична доза от 150 mg фостаматиниб увеличава AUC на R406 (основният активен метаболит) с 39 % и  $C_{max}$  с 6 %.

##### Повишаването на нивото на рН в стомаха не засяга експозицията на R406

Едновременното приложение на фостаматиниб със 150 mg ранитидин, H<sub>2</sub>-блокатор, който повишава рН в стомаха, не оказва клинично значимо въздействие върху експозицията на R406.

##### Ефекти на фостаматиниб върху други лекарствени продукти

###### *Субстрати на CYP3A4*

Съпътстващата употреба на фостаматиниб може да повиши системната експозиция на някои лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4. Пациентите трябва да се наблюдават за токсичност на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4, като може да се наложи намаляване на дозата при едновременно приложение с фостаматиниб.



Съпътстващата употреба на симвастатин (единична доза от 40 mg) с фостаматиниб 100 mg, прилаган два пъти дневно, увеличава AUC на симвастатин с 64 % и  $C_{max}$  със 113 %, а AUC на симвастатинова киселина с 66 % и  $C_{max}$  с 83 %.

Съпътстващата употреба на мидазолам (единична доза от 7,5 mg) с фостаматиниб 100 mg, прилаган два пъти дневно, увеличава AUC на мидазолам с 23 % и  $C_{max}$  с 9 %.

Съпътстващата употреба на комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ 0,03 mg етинилестрадиол, с фостаматиниб 100 mg, прилаган два пъти дневно, увеличава AUC с 28 % и  $C_{max}$  с 34 %.

#### *Субстрати на BCRP и P-gp*

Съпътстващата употреба на фостаматиниб може да повиши концентрациите на субстрати на P-gp (напр. дигоксин) и BCRP (напр. розувастатин). Токсичността на тези лекарства трябва да се наблюдава, тъй като може да се наложи намаляване на дозата при едновременна употреба с фостаматиниб. За розувастатин трябва да се обмисли преминаване към друго лечение, а при дигоксин е възможно да е необходимо допълнителен терапевтичен лекарствен мониторинг.

Съпътстващата употреба на розувастатин (единична доза от 20 mg) с фостаматиниб 100 mg, прилаган два пъти дневно, увеличава AUC на розувастатин с 95 % и  $C_{max}$  с 88 %.

Съпътстващата употреба на дигоксин (0,25 mg веднъж дневно) с фостаматиниб 100 mg, прилаган два пъти дневно, увеличава AUC на дигоксин с 37 % и  $C_{max}$  със 70 %.

#### *Субстрати на CYP2C8*

Съпътстващата употреба на фостаматиниб не засяга експозицията на лекарства, които са субстрати на CYP2C8. Не се изисква корекция на лекарството субстрат на CYP2C8.

Съпътстващата употреба на пиоглитазон (единична доза от 30 mg) с фостаматиниб 100 mg, прилаган два пъти дневно, увеличава AUC на пиоглитазон с 18 % и намалява  $C_{max}$  със 17 %. AUC и  $C_{max}$  на хидроксил-пиоглитазон намалява, съответно, с 10 % и 9 %.

#### *Ефект върху варфарин*

Тъй като инхибирането на SYK може да има потенциални ефекти върху тромбоцитната агрегация, антикоагулантната активност (напр. INR) трябва да се наблюдава, ако е уместно, когато антикоагуланти с тесен терапевтичен индекс, например варфарин, се прилагат едновременно с фостаматиниб.

Едновременното приложение с инхибитор на JAK, TPO-RA, ритуксимаб и други имуномодулиращи средства не е изследвано.

#### *In vitro проучвания*

Фостаматиниб е инхибитор на човешкия ефлуксен транспортер P-gp *in vitro*.

CYP3A4 и UGT1A9 участват в метаболизма на R406. R406 е субстрат на P-gp, но не и на други основни транспортери (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 и BCRP). R406 може да инхибира CYP3A4 и BCRP и може да индуцира активност на CYP2C8. R406 не е инхибитор на CYP2C8 и UGT2B7.

R406 е инхибитор на UGT1A1. Инхибирането на UGT1A1 може да доведе до повишен неконюгиран билирубин в отсъствието на други отклонения във функционалните чернодробни показатели. Пациентите трябва да се наблюдават за токсичност при прием на лекарства, които се метаболизират в значителна степен от UGT1A1.

Въпреки че R406 не показва инхибиторна активност срещу UGT2B7 *in vitro* и се счита за слаб инхибитор на UGT1A1 *in vivo*, ефектът върху други UGT не е определен. Поради това

потенциалът за фармакокинетично взаимодействие и взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ при едновременно приложение с ацетаминофен остава неопределен.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне един месец след последната доза.

##### Бременност

Въз основа на находките от проучвания при животни и поради механизма си на действие фостаматиниб може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода.

Забременяването по време на клинични изпитвания доведе до здрави новородени, както и до мъртвородени деца/спонтанни аборти и аборти (вж. точки 4.3 и 5.3).

Ако пациентка забременее, докато приема фостаматиниб, лечението трябва да се спре. Фостаматиниб е противопоказан по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3).

##### Кърмене

Не е известно дали фостаматиниб/метаболитите се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на метаболити на фостаматиниб в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с фостаматиниб и поне един месец след последната доза.

##### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на фостаматиниб върху човешкия фертилитет. Въз основа на находките за намаляване на случаите на бременност в проучвания при животни фостаматиниб може да засегне женския фертилитет (вж. точка 5.3).

Проучванията при животни не показват нежелан ефект върху мъжкия фертилитет. Като се има предвид, че няма доказателства за мутагенен или кластогенен потенциал, няма опасения за медирано от мъжа вродени дефекти.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не се очаква фостаматиниб да повлияе на способността за шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да избягва да шофират или да работят с машини, ако се чувстват замаяни.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

В плацебо-контролираните проучвания при ИТП сериозните нежелани лекарствени реакции са фебрилна неутропения, диария, пневмония и хипертонична криза, всяка от които е възникнала при 1 % от пациентите, приемащи фостаматиниб. Освен това наблюдаваните тежки нежелани реакции при пациенти, приемащи фостаматиниб, включват диспнея и хипертония (общо 2 %); и неутропения, артралгия, болка в гръдния кош, диария, замаяност, нефролитиоза, болка в крайниците, зъбобол, синкоп и хипоксия (общо 1 %).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени от плацебо-контролирани клинични изпитвания и са организирани в съответствие с основния системо-органен клас (СОК) за всеки предпочитан термин в MedDRA. Нежеланите реакции са подредени по честота в рамките на всеки СОК и са представени в низходящ ред според тяхната сериозност. Честотите се определят по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции**

СОК по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Пневмония
	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища, инфекции на дихателните пътища, бронхит, инфекция на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Неутропения, фебрилна неутропения
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност
	Чести	Дисгеузия, главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония
	Нечести	Хипертонична криза
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, увеличена чревна перисталтика
	Чести	Болка в горната част на корема, болка в корема
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, еритематозен обрив, макуларен обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гръдния кош, умора, наподобяващо грип заболяване
Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишено кръвно налягане (ВР), аномално диастолно ВР, повишено диастолно ВР, повишено систолно ВР, повишени нива на чернодробни ензими, отклонения във функционалните чернодробни показатели
	Чести	Понижен брой неутрофили

### Описание на избрани нежелани реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с фостаматиниб, са хипертония, отклонения във функционалните чернодробни показатели, диария, неутропения и инфекции.

#### *Хипертония*

Повишаването на кръвното налягане е дозозависимо в ранни проучвания на фостаматиниб при здрави участници (вж. точка 4.4). Случаите на хипертония са обратими в рамките на няколко дни след спиране на дозата при тези участници.

В плацебо-контролираната популация с ИТП се съобщава за свързани с хипертония нежелани реакции при 27,5 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, и при 12,5 % от пациентите, приемащи плацебо, в плацебо-контролираните проучвания. Свързаните с хипертония нежелани реакции са предимно леки или умерени по тежест, като тежка хипертония е възникнала при 2 пациенти, приемащи фостаматиниб, и при 1 пациент, приемащ плацебо. Съобщава се за

хипертонична криза като сериозна нежелана реакция, която е възникнала при 1 (1 %) пациент, приемащ фостаматиниб. Промяна на дозата (намаляване или прекъсване) е било необходимо при 4 пациенти, приемащи фостаматиниб, и при нито един от пациентите, приемащи плацебо. Изпитваното лекарство е спряно поради свързана с хипертония нежелана реакция при 1 пациент, приемащ плацебо, и при нито един от пациентите, приемащи фостаматиниб.

При приблизително 20 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, е била необходима най-малко 1 интервенция за свързани с хипертония събития: увеличаване на антихипертензивните лекарства и/или ново антихипертензивно лекарство.

#### *Отклонения във функционалните чернодробни показатели и риск от хепатотоксичност*

Леки до умерени повишения на нивата на чернодробните ензими (ALT и AST) са наблюдавани при лекуваните с фостаматиниб участници в проучвания фаза 1 на здрави доброволци, като те възникват по-често при по-високи изпитвани дози (250 mg перорално, два пъти дневно). Промените са леки и всичките са обратими (вж. точка 4.4).

В плацебо-контролираната популация с ИТП се съобщава за нежелани реакции на повишена трансаминаза (повишена ALT и повишена AST) при 11 % и 9 % от пациентите, приемащи фостаматиниб. Всички повишени нива на трансаминаза са леки или умерени по тежест и промяна на дозата (намаляване или прекъсване на дозата) е необходимо при 8 пациенти. При 1 пациент фостаматиниб е спрян поради повишено ниво на трансаминаза (повишена ALT); събитието е отшумяло след спиране на лечението.

В плацебо-контролираната популация с ИТП лабораторните изследвания показват максимални нива на ALT/AST над 3 пъти горната граница на нормата (ULN) при 9 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, и липса на такива при пациентите, приемащи плацебо. Максималните нива на ALT и/или AST бяха > 10 x ULN при 1 пациент, приемащ фостаматиниб. Повишените нива на трансаминаза се възстановяват до изходните нива в рамките на 2 до 4 седмици след промяна на дозата. Медианата на времето (диапазон) до поява на повишени нива на трансаминаза е 58 дни (от 43 до 127), а медианата на продължителността (диапазон) на всяко събитие е 14,5 дни (от 6 до 28 дни).

#### *Диария*

Стомашно-чревните оплаквания, по-специално събития на неинфекциозна диария, са сред най-често срещаните нежелани реакции, съобщени при лекуваните с фостаматиниб пациенти в рамките на програмата за клинична разработка. Събитията на неинфекциозна диария се считат определено за свързани с лечението с фостаматиниб (вж. точка 4.4).

В плацебо-контролираната популация с ИТП неинфекциозна диария е най-често съобщаваното стомашно-чревно оплакване, възникващо при 31 % от участниците, приемащи фостаматиниб. Събитията на неинфекциозна диария са най-често леки до умерени по тежест. По-голямата част от участниците с умерена диария са получили средства против диария (лоперамид) за смекчаване на симптомите. Тежка диария се съобщава при 1 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, по време на плацебо-контролирания период. За промяна на дозата (прекъсване или намаляване) се съобщава при приблизително 5 % от участниците, приемащи фостаматиниб; същевременно изпитваното лекарство е спряно поради нежелано събитие (НС) на диария само при 1 пациент на фостаматиниб по време на плацебо-контролирания период.

Приблизително 25 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, са имали неинфекциозна диария през първите 12 седмици на лечение по време на плацебо-контролирания период. Сред пациентите, приемащи фостаматиниб, които са имали умерена или тежка диария, медианата на времето до първата поява на умерена или тежка диария е 57 дни, а медианата на продължителност на събитията е около 15 дни.

## *Неутропения*

В първоначалното проучване при хора фаза 1 се наблюдава, че при по-високи дози фостаматиниб (до 300 mg два пъти дневно) биологично активният компонент на фостаматиниб води до значително намаляване на неутрофилите, което е бързо обратимо при спиране на лечението (вж. точка 4.4). Бързината на възстановяването предполага ефект върху компартмента, повече отколкото ефект върху прогениторните клетки. Този ефект върху неутрофилите се наблюдава във всички клинични програми.

В плацебо-контролираната популация с ИТП нежелани реакции на неутропения се съобщават при 7 % от пациентите в групата на фостаматиниб и липса на такива при пациентите в групата на плацебо. Повечето нежелани реакции на неутропения не са свързани с инфекция и са леки или умерени по тежест. Тежка неутропения се съобщава при 2 пациенти; в 1 случай е настъпила сериозна нежелана реакция на фебрилна неутропения, която се приписва на неизвестна инфекция. При 3 пациенти е била необходима промяна на дозата поради неутропения според протокола и лекарството е спряно поради неутропения при 1 пациент. Всички нежелани реакции на неутропения, с изключение на 1, са отшумели до края на проучването.

В плацебо-контролираната популация с ИТП 2 пациенти, приемащи фостаматиниб, са имали понижаване на неутрофилите до между  $\geq 0,5$  и  $< 1,0 \times 10^9/l$  в сравнение с нито един от пациентите, приемащи плацебо. Седем пациенти, приемащи фостаматиниб, и 1 пациент, приемащ плацебо, са имали намален брой неутрофили до между  $\geq 1,0$  и  $< 1,5 \times 10^9/l$ . Не е имало пациенти с намален брой неутрофили до  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

## *Инфекции*

В плацебо-контролираната популация с ИТП нежелани реакции на инфекция се съобщават при 30 % от пациентите, приемащи фостаматиниб, и при 20 % от пациентите, приемащи плацебо (вж. точка 4.4). Инфекциите, свързани с дихателните пътища, представляват 60 % от нежеланите събития в групата на фостаматиниб и 40 % от събитията в групата на плацебо. Не се съобщава за системни опортюнистични инфекции в програмата на фостаматиниб. Сериозните нежелани реакции на инфекция са нечести. Събитията на тежка инфекция включват пневмония и наподобяващо грип заболяване (при 1 пациент за всяко в групата на фостаматиниб) и сепсис (при 1 пациент в групата на плацебо). При 1 пациент в групата на фостаматиниб проучваното лечение е спряно поради инфекция (пневмония). Неутропенията рядко се свързва с инфекция.

## *Популация в старческа възраст*

От общия брой пациенти в клинични проучвания на фостаматиниб 16,4 % са на възраст 65 години и повече, а 2,4 % са на възраст 75 и повече години. Като цяло случаите на нежелани реакции са повече в по-възрастната популация.

При пациентите на възраст 65 и повече години 6 (21 %) пациенти са имали сериозни нежелани събития и 5 (18 %) — нежелани събития, водещи до спиране на лечението, докато при пациентите на възраст под 65 години съответно 7 (9 %) и 5 (7 %) са имали сериозни нежелани събития и нежелани събития, водещи до спиране на лечението. При пациентите на възраст 65 и повече години, които са приемали фостаматиниб, 11 (39 %) са имали хипертония спрямо 2 (18 %) на плацебо в сравнение с 17 (23 %) при пациентите на възраст под 65 години спрямо 4 (11 %) на плацебо.

## *Съобщаване на подозирани нежелани реакции*

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### 4.9. Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране на фостаматиниб, и количеството на R406, изчиствано чрез диализа, е пренебрежимо. В програмата за клинична разработка не е натрупан опит с предозиране. В случай на предозиране лекарят трябва да наблюдава пациента внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции, както е описано в точка 4.2, и да лекува реакциите с поддържащи грижи.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства, други системни хемостатици.  
АТС код: B02BX09

##### Механизъм на действие

Фостаматиниб медира ефективно активността си чрез своя основен метаболит R406, който е тирозинкиназен инхибитор с доказана активност срещу тирозинкиназа на далака (SYK). R406 инхибира сигналната трансдукция на рецепторите на В-клетките и на Fc-активиращите рецептори, които играят важна роля в антияло-медираните клетъчни реакции. Метаболитът на фостаматиниб R406 намалява антияло-медираното разрушаване на тромбоцитите.

##### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на фостаматиниб е показана в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III (C788-047 и C788-048) при възрастни пациенти с предходно лечение на персистираща (3—12 месеца след поставянето на диагноза) или хронична (повече от 12 месеца след поставянето на диагноза) ИТП.

##### *Рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания*

Общо 150 пациенти с персистираща или хронична ИТП, които не са се повлияли в достатъчна степен от предходното лечение (включващо кортикостероиди, имуноглобулини, спленектомия и/или агонисти на тромбопоетиновия рецептор), са включени в две идентични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, проведени в различни държави.

Във всяко проучване пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават фостаматиниб или плацебо за 24 седмици; рандомизацията е стратифицирана по отношение на предходна спленектомия и тежестта на тромбоцитопенията. Разрешава се стабилна едновременна терапия на ИТП (глюкокортикоиди [по-малко от 20 mg еквивалент на преднизон на ден], азатиоприн или данозол), а при необходимост се разрешава и спасителна терапия. Всички пациенти първоначално получават изпитваното лекарство в доза 100 mg два пъти дневно (или съответстващо плацебо). Въз основа на броя на тромбоцитите и поносимостта увеличаване на дозата до 150 mg два пъти дневно (или на съответстващото плацебо) е предприето при 86 % от пациентите в седмица 4 или по-късно.

Пациентите, които са включени в плацебо-контролираните проучвания имат медиана на възрастта 54 години (диапазон: от 20 до 88 години; медианата на възрастта в C788-047 е 57,0, а в C788-048 е 49,5 години) и повечето от тях са жени (61 %) и от бялата раса (93 %). Предходните лечения на ИТП варират (медиана 3, диапазон от 1—14), като най-често прилаганите включват кортикостероиди (94 %), имуноглобулини (53 %) и агонисти на тромбопоетиновия рецептор (TPO-RA) (48 %). Повечето пациенти са били с хронична ИТП (93 %) с медиана на времето от поставяне на диагноза ИТП 8,5 години и 35 % са били

подложени на спленектомия. На изходно ниво медианата на броя тромбоцити е 16 000/ $\mu$ l (като при почти половината [45 %] е под 15 000/ $\mu$ l), а 47 % са били на стабилна терапия на ИТП. От 102 пациенти с ИТП, които са приемали фостаматиниб, 28 (27 %), са на възраст 65 години и повече, а 11 (11 %) са на възраст 75 години и повече.

В проучване С788-047 са рандомизирани 76 пациенти: 51 в групата на фостаматиниб и 25 в групата на плацебо. В проучване С788-048 са рандомизирани 74 пациенти: 50 в групата на фостаматиниб и 24 в групата на плацебо. Ефикасността на фостаматиниб се основава на първичната крайна точка на стабилно повлияване на тромбоцитите (поне 50 000/ $\mu$ l при най-малко 4 от 6-те посещения между седмици 14 и 24). Резултатите от проучванията С788-047 и С788-048 са показани в таблица 4.

**Таблица 4: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания**

Резултати от проучването	Статистически параметри	Проучване С788-047		Проучване С788-048		Сборни проучвания		Рефрактерна популация <sup>6</sup>	
		Fosta (N = 51)	PBO (N = 25)	Fosta (N = 50)	PBO (N = 24)	Fosta (N = 101)	PBO (N = 49)	Fosta (N = 72)	PBO (N = 33)
Стабилно повлияване на тромбоцитите <sup>1, 2</sup>	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	ДИ 95 %	(5,7; 25,7)	(0; 0)	(7,4; 28,7)	(0; 12,2)	(9,5; 24,1)	(0; 6,0)	(5,9; 21,9)	(0,0; 0,0)
	p-стойност	p <sup>3</sup> = 0,0471		NS		p <sup>3</sup> = 0,0071		p <sup>3</sup> = 0,0287	
Подходящи за включване в С788-049 <sup>4</sup> на седмица 12 <sup>5</sup>	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Завършили проучването (седмица 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

<sup>1</sup> Включва всички пациенти с измерен брой на тромбоцитите и изключва пациентите, чийто брой тромбоцити е измерен след спасителна терапия след седмица 10.

<sup>2</sup> „Стабилно повлияване на тромбоцитите“ се определя проспективно като брой на тромбоцитите поне 50 000/ $\mu$ l при най-малко 4 от 6-те посещения между седмици 14 и 24.

<sup>3</sup> Р-стойност от точен тест на Fisher

<sup>4</sup> С788-049: отворено разширено проучване

<sup>5</sup> Пациентите, които не се повлияват от лечението след 12 седмици, са подходящи за включване в отворено разширено проучване.

<sup>6</sup> „Популация на рефрактерните пациенти“ се определя като подгрупа пациенти, които са получили три или повече предходни терапии за ИТП

Fosta = фостаматиниб; PBO = плацебо; NS = не показва статистически значима разлика между рамената на лечение

Първоначален терапевтичен отговор (брой на тромбоцитите  $\geq$  50 000/ $\mu$ l) се наблюдава в рамките на 6 седмици при повечето респондери (11 от 17 респондери) и в рамките на 12 седмици при всички със стабилен отговор.

Сред пациентите, които са стабилни респондери, медианата на броя на тромбоцитите се е повишила до 95 000/ $\mu$ l при посещенията след изходно ниво, с максимален брой 150 000/ $\mu$ l. Спасителна терапия е била необходима при 30 % и 45 % от пациентите, приемащи съответно фостаматиниб или плацебо.

По време на плацебо-контролираните проучвания случаи на кървене са възникнали съответно при 29 % и 37 % от пациентите в рамото на фостаматиниб и плацебо. Случаите на свързани с умерено или тежко кървене нежелани събития (НС) (16,3 % спрямо 9,9 %) и сериозни нежелани събития (СНС) (10,2 % спрямо 5,0 %) са около два пъти повече в групата на плацебо в сравнение с групата на фостаматиниб. Само един пациент, лекуван с фостаматиниб, е имал свързано с тежко кървене събитие (контузия), а трима пациенти, получавали плацебо, са имали тежки събития (стомашно-чревна хеморагия, менорагия и петехии). В обобщение, съществуват тенденции за намаляване на свързаните с кървене НС при фостаматиниб в сравнение с плацебо; разликите между групите не са статистически значими.

### *Анализ по подгрупи*

Повлияването на броя тромбоцити при пациентите, лекувани с TAVLESSE, е анализирано допълнително, както е показано в таблица 5. Резултати са представени както за сборната популация (от проучвания C788-047 и C788-048), така и за популацията на рефрактерните пациенти, дефинирана като подгрупа на пациентите, получили три или повече предходни други лечения за ИТП. Резултатите за сборната популация са сравнени с популацията на рефрактерните пациенти за всички параметри за броя на тромбоцитите.

**Таблица 5: Обобщение на параметрите за броя на тромбоцитите по подгрупи — сборна популация пациенти (C788-047 и C788-048) и популация на рефрактерните пациенти**

Параметри	Сборна популация Фостаматиниб N = 101	Популация на рефрактерните пациенти Фостаматиниб N = 72
Участник с повлияване на тромбоцитите ( $\geq 50000/\mu\text{L}$ ) на седмица 12, n (%)		
Да	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Не	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Промяна спрямо изходно ниво на броя тромбоцити ( $/\mu\text{L}$ ) на седмица 12		
Медиана	4000	3000
Диапазон	(-15000; 220000)	(-5000; 159000)
Медиана на броя тромбоцити ( $/\mu\text{L}$ ) във времето		
Медиана	22000	16750
Диапазон	(1000; 254500)	(1000; 105500)

### *Разширено проучване*

Изпитването C788-049 е отворено разширено проучване. Подходящи за включване в това проучване са пациентите от C788-047 и C788-048, които са приключили 24-седмично лечение или които не се повлияват от лечението след 12 седмици. Те остават заслепени за назначеното им лечение от предходното проучване (фостаматиниб или плацебо), а началната им доза в това проучване се основава на крайния брой тромбоцити.

В изпитването C788-049 са включени 123 пациенти: 44 пациенти, рандомизирани преди това на плацебо, и 79 пациенти, рандомизирани на фостаматиниб.

*Преминаване от плацебо:* В проспективно определен анализ 44-те пациенти, получавали плацебо в предходното проучване, се оценяват за стабилно повлияване с фостаматиниб (от първите 24 седмици на проучването) с техните плацебо данни като контрола за тази обективна мярка. Десет от тях (22,7 %) (включително един участник, който в предходното проучване е класифициран като респондер на плацебо) отговарят на критериите за стабилно повлияване. По този начин разликата в повлияването при фостаматиниб в сравнение с плацебо е 20,5 % (95 % ДИ = 8,5 — 32,4).

*Удължаване:* От пациентите, постигнали стабилно повлияване в изпитванията C788-047, C788-048 и C788-049, 18 пациенти поддържат брой на тромбоцитите най-малко 50 000/ $\mu\text{L}$  в продължение на 12 месеца или повече.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с фостаматиниб във всички подгрупи на педиатричната популация за пациенти с хронична имунна тромбоцитопения (ИТП), които са имали недостатъчно повлияване от предходно лечение (напр. кортикостероиди), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).



## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение пролекарството фостаматиниб бързо се превръща в своя активен метаболит R406, вероятно чрез ензими в червата.

След перорално приложение на фостаматиниб средната абсолютна бионаличност на R406 е 55 % с висока вариабилност (диапазон 30—85 %). Медианата на  $T_{\max}$  на R406 е приблизително 1,5 часа (диапазон: от 1 до 4 часа). В плазмата се откриват незначителни нива на фостаматиниб.

След единична перорална доза фостаматиниб от 150 mg средните ( $\pm$  стандартно отклонение [SD]) изчислени експозиции на R406 са 550 ( $\pm$  270) ng/ml за  $C_{\max}$  и 7080 ( $\pm$  2670) ng/ml за AUC. Експозицията на R406 е приблизително пропорционална на дозата до 200 mg два пъти дневно (1,3 пъти дозата от 150 mg). R406 се кумулира приблизително 2 до 3 пъти при прилагане два пъти дневно 100—160 mg (0,67 до 1,06 пъти дозата от 150 mg).

### Разпределение

Фостаматиниб се свързва във висока степен с плазмените протеини (98,3 % в човешката плазма) и се разпределя обратно в кръвните клетки. Средният ( $\pm$  SD) обем на разпределение в стационарно състояние на R406 е 256 ( $\pm$  92) l.

### Метаболизъм

Фостаматиниб се метаболизира в червата от алкална фосфатаза до основния активен метаболит R406. R406 се метаболизира активно, предимно през пътищата на CYP450-медирано оксидиране (от CYP3A4) и глюкурониране (от UDP глюкуронилтрансфераза [UGT]1A9). R406 е преобладаващата част в системното кръвообращение и е налице минимална експозиция на всички метаболити на R406.

### Елиминиране/екскреция

При хора средният ( $\pm$  SD) терминален полуживот на R406 е приблизително 15 ( $\pm$  4,3) часа. Приблизително 20 % от приложената радиоактивност се открива в урината, предимно под формата на N-глюкуронид на R406. Бъбречното елиминиране на основното лекарство е слабо. Оставащата радиоактивност (~ 80 %) се открива в изпражненията, представена главно от 2 основни метаболита на R406.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на R406 е линейна, а експозицията е приблизително пропорционална на дозата до 200 mg два пъти дневно (1,3 пъти дозата от 150 mg). R406 се кумулира приблизително 2 до 3 пъти при прилагане два пъти дневно 100—160 mg (0,67 до 1,06 пъти дозата от 150 mg).

### Взаимодействие с храна

Приложението на фостаматиниб заедно с висококалорични, богати на мазнини храни (осигуряващи приблизително 150, 250 и 500—600 калории съответно от протеини, въглехидрати и мазнини) увеличава AUC на R406 с 23 % и  $C_{\max}$  с 15 %, което сочи, че фостаматиниб може да се прилага със или без храна.

### Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи показват, че фостаматиниб не се променя в зависимост от възрастта, пола, расата/етническата принадлежност.

Фармакокинетиката на фостаматиниб не се променя при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] = 30 до < 50 ml/min, изчислен чрез уравнението на Cockcroft Gault и краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа) или чернодробно увреждане (клас А, В и С по Child-Pugh).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

В две 4-седмични проучвания на фостаматиниб при плъхове (с калциеви и натриеви соли) при някои животни се наблюдава хондродистрофия на феморалната глава в групите на най-висока доза (които все още са млади по време на периода на лечение), която не е била напълно обратима до края на периода на възстановяване.

В 1-месечно проучване на млади зайци фостаматиниб води до дисплазия на растежната плочка в проксималния фемур и фемуро-тибиалната става, както и намаляване на клетъчното съдържание на костния мозък във фемура и стернума при 30 и 60 mg/kg/ден. При женските се появява увеличен брой дегенерирани/некротични овариални фоликули при всички дозови нива на фостаматиниб (включително 10 mg/kg/ден). Промените, отбелязани в растежните плочки и яйчниците, са в съответствие с анти-ангиогенния ефект.

Фостаматиниб не е канцерогенен при 2-годишно проучване при мишки, когато се прилага ежедневно перорално чрез сонда в дози до 500/250 mg/kg/ден, и не е канцерогенен при плъхове, когато се прилага перорално чрез сонда в доза 45 mg/kg/ден. Фостаматиниб и основният му активен метаболит (R406) не са мутагенни при бактериален тест *in vitro* за обратни мутации (тест на Ames) или кластогенни при *in vitro* изследване за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, или при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията при животни не показват нежелан ефект върху мъжкия фертилитет. Като се има предвид, че няма доказателства за мутагенен или кластогенен потенциал, няма опасения за медирано от мъжа вродени дефекти. В проучване на фертилитета с перорален фостаматиниб всички чифтосвания (напр. време до чифтосване, разплод), оценки на сперматозоидите (напр. брой и подвижност) и тегло на органи (напр. тегло на двата тестиса) при мъжки плъхове не се засягат от дози 40 mg/kg/ден. Тази доза води до AUC на R406 приблизително 3,8 пъти по-голяма от тази на максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD). Всички параметри на чифтосване и фертилитет при женски плъхове не се засягат от дози 11 mg/kg/ден. Тази доза води до AUC на R406, подобна на тази на MRHD. Слабо намаляване на случаите на бременност и увеличение на загубата след имплантация се наблюдават при 25 mg/kg/ден. Тази доза води до AUC на R406 2,6 пъти по-голяма от тази на MRHD.

В проучвания за репродуктивност при животни приложението на фостаматиниб на бременни плъхове и зайци по време на органогенезата причинява нежелани ефекти върху развитието, включително ембрио-фетална смъртност (загуба след имплантация), промени в растежа (по-ниско тегло на плода) и структурни аномалии (изменения и малформации) при експозиции на майката (AUC) съответно приблизително 0,3 и 10 пъти повече от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD).

Наблюдава се слабо намаляване на случаите на бременност и увеличаване на загубата след имплантация при женски плъхове. В неклинични проучвания е установено, че приложението на фостаматиниб по време на бременност може да увеличи риска от загуба на ембриони, да забави растежа и да доведе до специфични малформации на бъбреците (включително агенеза) и свързаните урогенитални тъкани (напр. уретера), както и изменения/малформации на големи съдове и скелетното развитие. Тези ефекти са в съответствие с известните цели на фостаматиниб, включително Syc (цел), VEGFR-2 (цел за изключване) и Ret-киназа (цел за изключване). Въз основа на неклинични проучвания не се очакват никакви латентни проблеми, свързани с женския фертилитет след прекратяване на фостаматиниб.

При бременни плъхове и зайци R406 преминава през плацентата. Като цяло плазмените концентрации на R406 на майката са по-големи от плазмените концентрации на R406 на плода.

При гризачи R406 се открива в майчиното мляко в концентрации от 5 до 10 пъти по-високи от тези в плазмата на майката.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол

Натриев хидрогенкарбонат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон (К30)

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид

Макрогол (3350)

Талк

Железен оксид, жълт

Железен оксид, червен

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3. Срок на годност**

5 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитено от отваряне алуминиево фолио и бяла, защитена от деца полипропиленова (PP) капачка, заедно с две бели, непрозрачни контейнерчета от HDPE, съдържащи сушител силикагел.

Опаковки от 30 и 60 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Испания

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки  
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки  
EU/1/19/1405/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09 януари 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
  
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
  
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**
  
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА  
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona – Испания

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки  
фостаматиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 126,2 mg фостаматиниб динатриев хексахидрат,  
еквивалентни на 100 mg фостаматиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба  
Не махайте сушителите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1405/001 (100 mg филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TAVLESSE 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки  
фостаматиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 126,2 mg фостаматиниб динатриев хексахидрат,  
еквивалентни на 100 mg фостаматиниб

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба  
Не махайте сушителите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1405/001 (100 mg филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки  
фостаматиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 189,3 mg фостаматиниб динатриев хексахидрат,  
еквивалентни на 150 mg фостаматиниб

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба  
Не махайте сушителите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1405/002 (150 mg филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TAVLESSE 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки  
фостаматиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 189,3 mg фостаматиниб динатриев хексахидрат,  
еквивалентни на 150 mg фостаматиниб

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба  
Не махайте сушителите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1405/002 (150 mg филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки**

### **TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки**

фостаматиниб динатриев хексахидрат  
(fostamatinib disodium hexahydrate)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява TAVLESSE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TAVLESSE
3. Как да приемате TAVLESSE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TAVLESSE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява TAVLESSE и за какво се използва**

##### **Какво представлява TAVLESSE**

TAVLESSE съдържа активното вещество фостаматиниб. То е специално насочено към ензим, наречен тирозинкиназа на далака, който играе важна роля за разрушаването на тромбоцитите. По този начин TAVLESSE ограничава разрушаването на тромбоцитите от имунната система и увеличава броя на тромбоцитите в организма. Това помага за намаляване на риска от тежко кървене.

##### **За какво се използва TAVLESSE**

TAVLESSE се използва за лечение на възрастни с нисък брой на тромбоцитите поради хронична имунна тромбоцитопения (ИТП), когато предишното лечение на ИТП не е подействало достатъчно добре. ИТП е автоимунно заболяване, при което имунната система на организма атакува и разрушава тромбоцитите в кръвта. Тромбоцитите са необходими за образуване на съсиреци и спиране на кървенето.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TAVLESSE**

##### **Не приемайте TAVLESSE**

- ако сте алергични към фостаматиниб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна.

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете TAVLESSE, за всички Ваши заболявания, особено ако:

- имате високо кръвно налягане,
- имате проблеми с черния дроб,
- сте бременна или планирате да забременеете,
- кърмите или планирате да кърмите.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите някой от следните симптоми, докато приемате това лекарство:

- ако имате високо кръвно налягане (хипертония). Ново или влошаващо се високо кръвно налягане се среща често при хора, лекувани с TAVLESSE, и може да е тежко. Вашият лекар редовно ще проверява кръвното Ви налягане по време на лечението с това лекарство. Ако е необходимо, Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за кръвно налягане или да промени настоящото лекарство, за да лекува кръвното Ви налягане. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако получите главоболие, объркване, замаяност, болки в гръдния кош или задух.
- ако кожата и очите Ви изглеждат жълти (жълтеница) или имате болка в корема и подуване, подуване на краката и глезените, сърбеж на кожата, ненормално тъмна урина, бледи на цвят изпражнения или катраненочерни изпражнения, хронична умора, чувство за неразположение в стомаха и загуба на апетит. За това лекарство са обичайни промени в кръвните изследвания на чернодробната функция. Това може да са симптоми за проблеми с черния дроб. Възможно е да възникнат проблеми с черния дроб, които може да са тежки. Вашият лекар редовно ще извършва кръвни изследвания, за да се увери как работи черният Ви дроб по време на лечението с това лекарство.
- ако имате диария. Възниква често при хората, лекувани с това лекарство, и може да е тежка. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако получите диария по време на лечението с това лекарство. Вашият лекар може да Ви препоръча да промените хранителния си режим, да пиете повече вода или да Ви даде лекарство против диария, за да намали симптомите.
- ако вдигнете висока температура (признак за сериозна инфекция), получите втрисания, гади Ви се или имате общо усещане за неразположение. Вашият лекар редовно ще прави кръвни изследвания, за да проверява броя на белите Ви кръвни клетки, и може да Ви каже, че броят на Вашите бели кръвни клетки е намален (неутропения). Намалването на броя на белите кръвни клетки настъпва често при това лекарство и може да е тежко. Това може да увеличи риска от инфекции, включително сериозни инфекции.

### **Деца и юноши**

TAVLESSE не трябва да се използва при пациенти на възраст под 18 години. Лекарството не е проучено в тази възрастова група.

### **Други лекарства и TAVLESSE**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Приемането на TAVLESSE с някои други лекарства може да повлияе на начина, по който другите лекарства действат, и другите лекарства може да повлияят върху начина на действие на TAVLESSE.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следния списък:

- кетоконазол, който обикновено се използва за лечение на гъбични инфекции.
- рифампицин, който обикновено се използва за лечение на бактериални инфекции.
- симвастатин и розувастатин, които обикновено се използват за лечение на висок холестерол.
- дигоксин, който обикновено се използва за лечение на различни сърдечни заболявания като предсърдно мъждене, предсърдно трептене и сърдечна недостатъчност.
- мидазолам, който обикновено се използва като средство за седиране или за лечение на тревожност.
- антикоагуланти, които обикновено се използват за предотвратяване на кръвосъсирване.

- нелфинавир, който обикновено се използва за лечение на ХИВ инфекция.
- верапамил, който обикновено се използва за лечение на различни сърдечни заболявания като високо кръвно налягане.
- ранитидин, който обикновено се използва за лечение на киселини.
- етинилестрадиол, който обикновено се използва за контрол на раждаемостта.
- пиоглитазон, който обикновено се използва за лечение на диабет тип 2.

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

### Бременност

TAVLESSE не трябва да се използва по време на бременност. Може да причини увреждания или вродени дефекти на Вашето неродено бебе.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате надеждна контрацепция, докато приемате TAVLESSE, и трябва да продължите да използвате надеждна контрацепция поне 1 месец след приема на последната доза.

Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате това лекарство.

### Кърмене

TAVLESSE не се препоръчва, докато кърмите. Не трябва да кърмите по време на лечението с TAVLESSE и в продължение на поне 1 месец след последната доза.

Ако кърмите или планирате да кърмите, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет, преди да приемете това лекарство.

### Фертилитет

TAVLESSE може да повлияе на способността на жената да забременее и да има дете. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява. Няма въздействие върху мъжете.

## **TAVLESSE съдържа натрий**

TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки съдържа 23 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 1,2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки съдържа 34 mg натрий (основен компонент на готварската сол/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 1,7 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как да приемате TAVLESSE**

### **Какво количество да приемате**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Преди да започнете лечение, Вашият лекар ще измери броя на Вашите тромбоцити.

Препоръчителната доза TAVLESSE е 100 mg два пъти дневно (една таблетка от 100 mg).

Въпреки това Вашият лекар ще проверява броя на Вашите тромбоцити по време на лечението с TAVLESSE и ако е необходимо, може да промени дозата.

След започване на лечение с TAVLESSE дозата може да се увеличи до 150 mg два пъти дневно (една таблетка от 150 mg) въз основа на броя на тромбоцитите и поносимостта. Не трябва да се превишава дневната доза от 300 mg (две таблетки от 150 mg) дневно.

Ако не се повлиявате от лечението с фостаматиниб, Вашият лекар ще спре лечението.

Ако имате проблеми с черния дроб или високо кръвно налягане, Вашият лекар може да определи по-ниска начална доза.

Ако получите сериозни нежелани реакции (напр. високо кръвно налягане, проблеми с черния дроб, диария или намаляване на броя на белите кръвни клетки), Вашият лекар може да намали дозата или да спре лечението временно или за постоянно.

### **Как да приемате TAVLESSE**

Гълтайте таблетките цели с вода.

TAVLESSE може да се приема с храна или между храненията.

В случай на стомашно разстройство приемайте таблетките с храна.

### **Ако повръщате**

Ако повърнете по което и да е време след приема на TAVLESSE, не приемайте допълнителна таблетка. Приемете следващата доза в обичайния планиран час.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза TAVLESSE**

Ако сте приели прекалено голямо количество TAVLESSE, обадете се веднага на Вашия лекар или фармацевт или отидете в най-близкото болнично отделение за спешна помощ.

### **Ако сте пропуснали да приемете TAVLESSE**

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Приемете следващата доза в обичайния планиран час.

### **Ако сте спрели приема на TAVLESSE**

Важно е да приемате TAVLESSE толкова дълго, колкото е предписал Вашият лекар. Не спирайте да приемате лекарството TAVLESSE, докато Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Сериозни нежелани реакции**

TAVLESSE може да причини сериозни нежелани реакции. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции или за пръв път, или ако те се влошат (вижте също точка 2):

- висока температура. Високата температура се свързва с ниски нива на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения) или инфекция
- диария
- инфекция и възпаление на белите дробове (пневмония). Симптомите включват задух, болка в гръдния кош и отделяне на секрет с променен цвят
- жълтеница, коремна болка и подуване, подуване на краката и глезените, сърбеж на кожата, ненормално тъмна урина, бледи на цвят изпражнения или катраненочерни изпражнения, хронична умора, гадене или повръщане, загуба на апетита. Това може да са симптоми за проблеми с черния дроб.

- рязко увеличаване на кръвното налягане, което може да доведе до инсулт (хипертонична криза). Симптомите са главоболие, обърканост, замаяност

### **Други нежелани реакции**

Освен сериозните нежелани лекарствени реакции, посочени по-горе, може да получите и други нежелани реакции.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- стомашно-чревни нарушения като диария, гадене или повръщане и увеличена чревна перисталтика
- високо кръвно налягане
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания, показващи как работи черния Ви дроб
- замаяност

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- нисък брой на белите кръвни клетки или неутропения
- болка в корема
- болка в гръдния кош
- умора (изтощение)
- грипоподобни симптоми
- инфекции на носа и гърлото, например възпаление на гърлото и обикновена настинка
- инфекция на трахеята, например бронхит
- промяна на вкуса
- обрив
- главоболие

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или ако забележите някакви нежелани реакции, които не са описани в тази листовка, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате TAVLESSE**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа TAVLESSE**

- Активното вещество е фостаматиниб динатриев хексахидрат.  
TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки  
TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки

- Други съставки:
  - манитол, натриев хидрогенкарбонат, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон (К30), магнезиев стеарат
  - филмово покритие: поли(винилов алкохол), титанов диоксид, макрогол (3350), талк, железен оксид жълт, железен оксид червен

### Как изглежда TAVLESSE и какво съдържа опаковката

#### TAVLESSE 100 mg филмирани таблетки

Таблетката е кръгла, извита и от двете страни, с тъмнооранжево филмово покритие. Таблетките, които се предлагат на пазара, имат вдлъбнато релефно означение „R“ от едната страна и „100“ от другата страна. Предлагат се в бутилка от 30 и 60 филмирани таблетки. Всяка бутилка съдържа 2 сушителя. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### TAVLESSE 150 mg филмирани таблетки

Таблетката е овална, извита от двете страни, със светлооранжево филмово покритие. Таблетките, които се предлагат на пазара, имат вдлъбнато релефно означение „R“ от едната страна и „150“ от другата страна. Предлагат се в бутилка от 30 и 60 филмирани таблетки. Всяка бутилка съдържа 2 сушителя. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/  
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**  
Instituto Grifols, S.A.  
Tel: +34 93 571 01 00

**CZ**  
Grifols S.R.O.  
Tel: +4202 2223 1415

**DE**  
Grifols Deutschland GmbH  
Tel: +49 69 660 593 100

**DK/FI/IS/NO/SE**  
Grifols Nordic AB  
Tel: +46 8 441 89 50

**FR**  
Grifols France  
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

**IT**  
Grifols Italia S.p.A.  
Tel: +39 050 8755 113

**PL**  
Grifols Polska Sp. z o. o.  
Tel: +48 22 378 85 60

**PT**  
Grifols Portugal, Lda.  
Tel: +351 219 255 200

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<https://www.ema.europa.eu/en>