

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 126,2 mg εξυδρικού δινατρίου φοσταματινίμης που ισοδυναμούν με 100 mg φοσταματινίμης

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο των 100 mg περιέχει 23 mg νατρίου (από έκδοχα και από εξυδρικό δινάτριο φοσταματινίμης).

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 189,3 mg εξυδρικού δινατρίου φοσταματινίμης που ισοδυναμούν με 150 mg φοσταματινίμης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο των 150 mg περιέχει 34 mg νατρίου (από έκδοχα και από εξυδρικό δινάτριο φοσταματινίμης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρα πορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, περίπου 9,0 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «100» στη μία πλευρά και «R» στην άλλη.

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτά πορτοκαλί, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, περίπου 7,25 mm x 14,5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «150» στη μία πλευρά και «R» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TAVLESSE ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με φοσταματινίμη πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό πεπειραμένο στη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων.

Δοσολογία

Η δοσολογία της φοσταματινίμης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων του ασθενούς. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση φοσταματινίμης για την επίτευξη και διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων τουλάχιστον 50.000/ μ L. Η προσαρμογή της δόσης εξαρτάται από την αύξηση του αριθμού αιμοπεταλίων και την ανεκτικότητα (βλ. πίνακα 2).

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της φοσταματινίμης είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με φοσταματινίμη, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από 4 εβδομάδες, ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την ανεκτικότητα. Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300 mg.

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση φοσταματινίμης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την επόμενη δόση τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.

Διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία με φοσταματινίμη πρέπει να διακόπτεται μετά από 12 εβδομάδες εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αυξάνεται σε επαρκή επίπεδα, προκειμένου να αποτρέπεται τυχόν σημαντική από κλινική άποψη αιμορραγία.

Παρακολούθηση και τροποποίηση της δόσης

Η σύσταση για τροποποίηση της δόσης της φοσταματινίμης πραγματοποιείται βάσει της ανεκτικότητας και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί την προσωρινή διακοπή, τη μείωση της δόσης ή την οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 1 και Πίνακα 2).

Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φοσταματινίμη, ανά τακτά διαστήματα πρέπει να πραγματοποιούνται κλινικές αιματολογικές εξετάσεις, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4.) ενώ η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως ορίζεται στον πίνακα 1. Για παράδειγμα, εάν ένας ασθενής λαμβάνει τη μέγιστη δόση κατά τον χρόνο εκδήλωσης μιας ανεπιθύμητης ενέργειας, η πρώτη μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι από 300 mg/ημέρα σε 200 mg/ημέρα.

Πίνακας 1: Πρόγραμμα μείωσης της δόσης

Ημερήσια δόση	Χορηγούμενη ως εξής:	
	Π.Μ.	Μ.Μ.
300 mg/ημέρα	150 mg	150 mg
200 mg/ημέρα	100 mg	100 mg
150 mg/ημέρα	150 mg ¹	---
100 mg/ημέρα ²	100 mg ¹	---

¹ Η φοσταματινίμη χορηγούμενη μία φορά την ημέρα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί.

² Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από 100 mg/ημέρα, διακόψτε τη θεραπεία με φοσταματινίμη.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συνιστώμενες δράσεις
Υπέρταση	
Στάδιο 1: συστολική μεταξύ 130-139 ή διαστολική μεταξύ 80-89 mmHg	Ξεκινήστε ή αυξήστε τη δόση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και προσαρμόστε, κατά περίπτωση, έως ότου η αρτηριακή πίεση ελέγχεται δεόντως. Εάν ο στόχος της αρτηριακής πίεσης δεν επιτευχθεί μετά από 8 εβδομάδες, μειώστε τη φοσταματινίμη στην επόμενη χαμηλότερη ημερήσια δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1).
Στάδιο 2: συστολική πίεση τουλάχιστον 140 ή διαστολική πίεση τουλάχιστον 90 mmHg	Ξεκινήστε ή αυξήστε τη δόση αντιυπερτασικών φαρμάκων και προσαρμόστε τη δόση τους, κατά περίπτωση, έως ότου η αρτηριακή πίεση ελέγχεται δεόντως. Εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει στα 140/90 mmHg ή είναι υψηλότερη για περισσότερο από 8 εβδομάδες, μειώστε τη φοσταματινίμη στην επόμενη χαμηλότερη ημερήσια δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1). Εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει στα 160/100 mmHg ή είναι υψηλότερη για περισσότερο από 4 εβδομάδες παρά την επιθετική αντιυπερτασική θεραπεία, διακόψτε προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία με φοσταματινίμη.
Υπερτασική κρίση: συστολική πάνω από 180 ή/και διαστολική πάνω από 120 mmHg	Διακόψτε προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία με φοσταματινίμη. Ξεκινήστε ή αυξήστε τη δόση αντιυπερτασικών φαρμάκων και προσαρμόστε τη δόση τους, κατά περίπτωση, έως ότου η αρτηριακή πίεση ελέγχεται δεόντως. Εάν η αρτηριακή πίεση μειωθεί κάτω από τον στόχο, ξεκινήστε τη χορήγηση φοσταματινίμης με την ίδια ημερήσια δόση. Εάν η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να είναι 160/100 mmHg ή υψηλότερη για περισσότερες από 4 εβδομάδες παρά την επιθετική αντιυπερτασική θεραπεία, διακόψτε τη φοσταματινίμη.
Ηπατοτοξικότητα	
Τα επίπεδα τρανσαμινάσης αλανίνης (ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) είναι τριπλάσια από το ανώτατο φυσιολογικό όριο, ή και περισσότερο, αλλά μικρότερα από το πενταπλάσιο ανώτατο φυσιολογικό όριο.	Εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός (π.χ. ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος): Προσωρινή διακοπή της φοσταματινίμης. Ελέγχετε την ηπατική λειτουργία κάθε 72 ώρες έως ότου οι τιμές ALT/AST να μην είναι πλέον αυξημένες (κάτω από 1,5 x ULN) και η συνολική χολερυθρίνη να παραμένει μικρότερη από 2 x ULN. Ξεκινήστε και πάλι τη χορήγηση φοσταματινίμης με την επόμενη χαμηλότερη δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1).
	Εάν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός: Ελέγχετε την ηπατική λειτουργία κάθε 72 ώρες έως ότου οι τιμές ALT/AST να είναι κάτω από 1,5 x ULN και η συνολική χολερυθρίνη να παραμένει μικρότερη από 2 x ULN. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας ή μείωσης της δόσης της φοσταματινίμης εάν τα επίπεδα ALT/AST και της ολικής χολερυθρίνης παραμένουν στη συγκεκριμένη κατηγορία (AST/ALT 3 έως 5 x ULN και συνολική χολερυθρίνη κάτω από 2 x ULN). Εάν η θεραπεία διακοπεί προσωρινά, ξεκινήστε τη χορήγηση φοσταματινίμης με την επόμενη χαμηλότερη ημερήσια δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1) όταν τα επίπεδα ALT/AST δεν είναι πλέον αυξημένα (κάτω από 1,5 x ULN) και η συνολική χολερυθρίνη παραμένει κάτω από 2 x ULN.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συνιστώμενες δράσεις
Τα επίπεδα AST/ALT είναι 5 x ULN ή υψηλότερα και η συνολική χολερυθρίνη είναι χαμηλότερη από 2 x ULN	Προσωρινή διακοπή της φοσταματινίμης. Ελέγχετε εκ νέου τα επίπεδα ηπατικής λειτουργίας κάθε 72 ώρες: Εάν τα επίπεδα AST και ALT μειώνονται, ελέγχετε έως ότου τα επίπεδα ALT και AST δεν είναι πλέον αυξημένα (κάτω από 1,5 x ULN) και η συνολική χολερυθρίνη παραμένει κάτω από 2 x ULN. Ξεκινήστε και πάλι τη χορήγηση φοσταματινίμης με την επόμενη χαμηλότερη ημερήσια δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1). Εάν τα επίπεδα AST/ALT παραμένουν 5 x ULN ή υψηλότερα επί 2 εβδομάδες ή και περισσότερο, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με φοσταματινίμη.
Τα επίπεδα AST/ALT είναι 3 x ULN ή υψηλότερα και η συνολική χολερυθρίνη είναι μεγαλύτερη από 2 x ULN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με φοσταματινίμη.
Αυξημένη μη συζευγμένη (έμμεση) χολερυθρίνη απουσία άλλων ανωμαλιών στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	Συνεχίστε τη φοσταματινίμη με συχνή παρακολούθηση, καθώς η μεμονωμένη αύξηση της μη συζευγμένης (έμμεσης) χολερυθρίνης ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των UGT1A1.
Διάρροια	
Διάρροια	Αντιμετωπίστε τη διάρροια με υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. αλλαγές στη διατροφή, ενυδάτωση ή/και αντιδιαρροϊκή φαρμακευτική αγωγή) εγκαίρως μετά την εμφάνισή της, έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν. Εάν τα συμπτώματα γίνουν σοβαρά (βαθμού 3 ή μεγαλύτερου), διακόψτε προσωρινά τη φοσταματινίμη. Εάν η σοβαρότητα της διάρροιας βελτιωθεί σε ήπια (βαθμού 1), ξεκινήστε τη θεραπεία με φοσταματινίμη χορηγώντας την επόμενη χαμηλότερη ημερήσια δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1).
Ουδετεροπενία	
Ουδετεροπενία	Εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειωθεί (ANC κάτω από $1,0 \times 10^9/L$) και παραμένει χαμηλός μετά από 72 ώρες, διακόψτε προσωρινά τη φοσταματινίμη έως ότου επανέλθουν οι φυσιολογικές τιμές (αριθμός ANC μεγαλύτερος από $1,5 \times 10^9/L$). Ξεκινήστε και πάλι τη χορήγηση φοσταματινίμης με την επόμενη χαμηλότερη ημερήσια δόση (ανατρέξτε στον πίνακα 1).

ALT = αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση BP = αρτηριακή πίεση, BL = χολερυθρίνη

ULN = ανώτερες φυσιολογικές τιμές, ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φοσταματινίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φοσταματινίμη. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την ανεκτικότητα του ασθενούς (βλ. πίνακα 1 και πίνακα 2, καθώς και παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φοσταματινίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στα ενεργά αναπτυσσόμενα οστά που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Η φοσταματινίμη προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα, δύο φορές την ημέρα, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση γαστρικών ενοχλήσεων, τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με τροφή.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι πληροφορίες προέρχονται από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμούς με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά.

Έκδοχα:

Το TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 23 mg νατρίου ανά δισκίο, τα οποία ισοδυναμούν με το 1,2% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου από έναν ενήλικα που συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).

Το TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 34 mg νατρίου ανά δισκίο, τα οποία ισοδυναμούν με το 1,7% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου από έναν ενήλικα που συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).

Υπέρταση

Από το εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν σε υγιείς εθελοντές, οι επιδράσεις του R406 (βασικός ενεργός μεταβολίτης της φοσταματινίμης) στην αρτηριακή πίεση φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενες και ποικίλουν μεταξύ των υποκειμένων. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), για ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη αναφέρθηκαν περιστατικά αύξησης της αρτηριακής πίεσης, περιλαμβανομένης της εμφάνισης υπέρτασης. Υπερτασική κρίση παρατηρήθηκε σε 1 (1%) ασθενή. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση ενδέχεται να είναι πιο ευάλωτοι στις υπερτασικές επιδράσεις της φοσταματινίμης. Σε κλινικές μελέτες, οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση υποχώρησαν εντός μίας εβδομάδας από τη διακοπή της θεραπείας.

Η αρτηριακή πίεση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες έως ότου σταθεροποιηθεί και, στη συνέχεια, σε μηνιαία βάση. Για τη διασφάλιση της διατήρησης της αρτηριακής πίεσης υπό έλεγχο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φοσταματινίμη, πρέπει να προσαρμόζεται ή να ξεκινά η χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας. Εάν η αυξημένη αρτηριακή πίεση διατηρείται παρά την κατάλληλη θεραπεία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής, μείωσης της δόσης ή οριστικής διακοπής της θεραπείας με φοσταματινίμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές και κίνδυνος ηπατοτοξικότητας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι εργαστηριακές δοκιμές έδειξαν μέγιστα επίπεδα ALT/AST πάνω από το τριπλάσιο (3 x) των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ULN) στο 9% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου UGT1A1, π.χ. σύνδρομο Gilbert, οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται στενά από τον ιατρό (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε όλους τους ασθενείς οι τρανσαμινάσες επέστρεψαν γενικά στις αρχικές τιμές εντός 2 έως 6 εβδομάδων μετά την τροποποίηση της δόσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να παρακολουθεί τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε μηνιαία βάση. Εάν τα επίπεδα ALT ή AST αυξηθούν περισσότερο από 3 x ULN, ο ιατρός πρέπει να αντιμετωπίσει την ηπατοτοξικότητα με την προσωρινή διακοπή, τη μείωση της δόσης ή την οριστική διακοπή της θεραπείας. Η ταυτόχρονη αύξηση της συνολικής χολερυθρίνης πάνω από 2 x ULN πρέπει να σηματοδοτεί την οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Γενική εξέταση αίματος (CBC)

Ο ιατρός πρέπει να παρακολουθεί τη γενική εξέταση αίματος, περιλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων, σε μηνιαία βάση, έως ότου σταθεροποιηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων (τουλάχιστον 50.000/ μ L). Στη συνέχεια, ο ιατρός πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τη γενική αίματος, περιλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, σε τακτική βάση.

Διάρροια

Η διάρροια αποτελεί τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με φοσταματινίμη, αλλά σοβαρή διάρροια παρατηρείται στο 1% των ασθενών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση διάρροιας και να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. αλλαγές στη διατροφή, ενυδάτωση ή/και αντιδιαρροϊκή φαρμακευτική αγωγή) όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Εάν η διάρροια γίνει σοβαρή (βαθμού 3 ή μεγαλύτερου), η θεραπεία με φοσταματινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να μειώνεται η δόση ή να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη, ενώ εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 1% των ασθενών. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία ενδέχεται να είναι πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις.

Ο ιατρός πρέπει να παρακολουθεί τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων σε μηνιαία βάση. Ο ιατρός πρέπει να αντιμετωπίζει την τοξικότητα της φοσταματινίμης με προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2.).

Λοιμώξεις

Λοιμώξεις, περιλαμβανομένης της πνευμονίας και των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η σχέση οφέλους/κινδύνου από τη συνέχιση της θεραπείας κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης πρέπει να αξιολογείται από τον ιατρό.

Οστική αναδόμηση

Καθώς η φοσταματινίμπη αποδείχθηκε *in vitro* ότι στοχεύει όχι μόνο στην τυροσινική κινάση του σπλήνα (SYK) αλλά και σε άλλες τυροσινικές κινάσες που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό (π.χ., VEGFR, RET), οποιεσδήποτε δυνητικές μη στοχευμένες επιδράσεις στην οστική αναδόμηση ή στον οστικό σχηματισμό παραμένουν απροσδιόριστες, ειδικότερα σε ασθενείς με οστεοπόρωση, ασθενείς με κατάγματα ή νεαρούς ενήλικες στους οποίους η επιφυσιακή σύντηξη δεν έχει ακόμη επιτελεσθεί. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενότερη παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Για τη συνέχιση της θεραπείας κατά τη διάρκεια επούλωσης ενός οστικού κατάγματος πρέπει να εξετάζεται ενδελεχώς από τον ιατρό η σχέση οφέλους/κινδύνου.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φοσταματινίμπη

Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 (600 mg μία φορά την ημέρα επί 8 ημέρες) με εφάπαξ δόση 150 mg φοσταματινίμης μείωσε την AUC του R406 κατά 75% και την C_{max} κατά 59%.

Η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μειώνει την έκθεση στον R406 και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να προκαλέσει μειωμένη αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται.

Η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 αυξάνει την έκθεση στον R406 (τον βασικό ενεργό μεταβολίτη), και ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τοξικότητες της φοσταματινίμης, σε περίπτωση δε συγχωρήγησης ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση της δόσης (βλ. πίνακα 2). Για τη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 βραχύτερης διάρκειας, π.χ. αντιμυκητιασική ή αντιβακτηριακή θεραπεία, μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης από την έναρξη της πρόσθετης θεραπείας. Σε περίπτωση χορήγησης ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, κρίνεται σκόπιμη η μείωση της συχνότητας χορήγησης της δόσης φοσταματινίμης στο μισό (ήτοι από 150 mg δύο φορές την ημέρα σε 150 mg μία φορά την ημέρα ή από 100 mg δύο φορές την ημέρα σε 100 mg μία φορά την ημέρα). Ο ιατρός πρέπει να εξετάζει τη δυνατότητα εκ νέου χορήγησης της δόσης φοσταματινίμης που χρησιμοποιούνταν πριν από τη ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, δύο έως τρεις ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης του αναστολέα.

Η ταυτόχρονη χρήση κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (200 mg δύο φορές την ημέρα επί 3,5 ημέρες) με μία μόνο δόση 80 mg φοσταματινίμης (0,53 φορές τη δόση των 150 mg) αύξησε την AUC του R406 κατά 102% και την C_{max} κατά 37%.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με ισχυρή δυνατότητα αναστολής του ένζυμου CYP3A4 συγχωρηγούμενα με φοσταματινίμπη είναι τα ακόλουθα:

μποσεπρεβίρη, κομπισιστάτη, κονιβαπτάνη, ντανοπρεβίρη και ριτοναβίρη, ελβιτεγκραβίρη και ριτοναβίρη, χυμός γκρέιπφρουτ, ινδιναβίρη και ριτοναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, λοπιναβίρη και ριτοναβίρη, παριταπρεβίρη και ριτοναβίρη και (ομπιτασβίρη ή/και ντασαμπουβίρη), ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη, τιπραναβίρη και ριτοναβίρη, τρολεανδομυκίνη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, διλτιαζέμη, ιδελαλισίμπη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη

Η ταυτόχρονη χρήση βεραπαμίλης, ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4 (80 mg τρεις φορές την ημέρα επί 4 ημέρες) με μία δόση 150 mg φοσταματινίμης αύξησε την AUC του R406 (βασικός ενεργός μεταβολίτης) κατά 39% και την C_{max} κατά 6%.

Η αύξηση του γαστρικού pH δεν επηρεάζει την έκθεση στον R406

Η συγχωρήγηση φοσταματινίμης με 150 mg ρανιτιδίνης, ενός αναστολέα H2 που αυξάνει το γαστρικό pH, δεν είχε συναφή κλινική επίδραση στην έκθεση στον R406.

Επιδράσεις της φοσταματινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υπόστρωμα CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης ενδέχεται να αυξήσει τη συστηματική έκθεση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υπόστρωμα του CYP3A4. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητες των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υπόστρωμα του CYP3A4, καθώς και για ενδεχόμενη μείωση της δόσης σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με τη φοσταματινίμη.

Η ταυτόχρονη χρήση σιμβαστατίνης (μία δόση των 40 mg) με φοσταματινίμη 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 64% και την C_{max} κατά 113%, τη δε AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 66% και την C_{max} κατά 83%.

Η ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης (μία δόση των 7,5 mg) με φοσταματινίμη 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, αύξησε την AUC της μιδαζολάμης κατά 23% και την C_{max} κατά 9%.

Η ταυτόχρονη χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν 0,03 mg αιθινλοιστραδιόλης με φοσταματινίμη 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα αύξησε την AUC κατά 28% και την C_{max} κατά 34%.

Υπόστρωμα BCRP και P-gp

Η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του υποστρώματος P-gp (π.χ. διγοξίνη) και του υποστρώματος BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη). Η τοξικότητα αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να παρακολουθείται, καθώς ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με φοσταματινίμη. Σε ό,τι αφορά τη ροσουβαστατίνη, πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα αλλαγής της θεραπείας με άλλη, ενώ για τη διγοξίνη μπορεί να απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση του θεραπευτικού φαρμάκου.

Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης (μία δόση των 20 mg) με φοσταματινίμη 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα αύξησε την AUC της ροσουβαστατίνης κατά 95% και την C_{max} κατά 88%.

Η ταυτόχρονη χρήση διγοξίνης (0,25 mg μία φορά την ημέρα) με φοσταματινίμη 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα αύξησε την AUC της διγοξίνης κατά 37% και την C_{max} κατά 70%.

Υπόστρωμα του CYP2C8

Η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης δεν επηρεάζει την έκθεση των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP2C8. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τα φάρμακα που αποτελούν υπόστρωμα του CYP2C8.

Η ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης (εφάπαξ δόση 30 mg) με φοσταματινίμη 100 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα αύξησε την AUC της πιογλιταζόνης κατά 18% και μείωσε την C_{max} κατά 17%. Η AUC και η C_{max} της υδροξυλο-πιογλιταζόνης μειώθηκαν κατά 10% και 9%, αντίστοιχα.

Επίδραση στη βαρφαρίνη

Καθώς η αναστολή της τυροσινικής κινάσης του σπλήνα (SYK) ενδέχεται να έχει δυνητικές επιδράσεις στη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, η αντιπηκτική δραστηριότητα (π.χ. INR), ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρακολουθείται στις περιπτώσεις συγχορήγησης της φοσταματινίμης και αντιπηκτικών με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η βαρφαρίνη.

Η συγχορήγηση με αναστολείς κινάσων Janus (JAK), αγωνιστές του υποδοχέα θρομβοποιητίνης, ριτουξιμάμη και λοιπούς ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες δεν έχει διερευνηθεί.

Μελέτες in vitro

Η φοσταματινίμη είναι αναστολέας του ανθρώπινου μεταφορέα εκροής P-gp *in vitro*.

Τα CYP3A4 και UGT1A9 συμμετέχουν στον μεταβολισμό του R406. Ο R406 αποτελεί υπόστρωμα του P-gp αλλά όχι άλλων σημαντικών μεταφορέων (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2, και BCRP). Ο R406 μπορεί να αναστείλει το CYP3A4 και το BCRP, ενώ μπορεί να διεγείρει τη δραστηριότητα του CYP2C8. Ο R406 δεν αποτελεί αναστολέα του CYP2C8 και του UGT2B7.

Ο R406 αποτελεί αναστολέα του UGT1A1. Ελλείπει άλλων ανωμαλιών στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, η αναστολή του UGT1A1 ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση της μη συζευγμένης χολερυθρίνης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν τοξικότητα των φαρμάκων που μεταβολίζονται εκτενώς από το UGT1A1.

Παρότι ο μεταβολίτης R406 δεν επιδεικνύει καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι του ενζύμου UGT2B7 *in vitro* και θεωρείται ασθενής αναστολέας του UGT1A1 *in vivo*, η επίδραση σε άλλα ένζυμα UGT δεν έχει προσδιορισθεί. Ως εκ τούτου, το ενδεχόμενο φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τη χορήγηση ακεταμινοφαίνης παραμένει απροσδιόριστο.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Κύηση

Σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης της, η φοσταματινίμη μπορεί να προκαλέσει εμβρυική βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Οι κύησεις που προέκυψαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών είχαν ως αποτέλεσμα τοκετούς υγιών εμβρύων αλλά και τοκετούς νεκρών εμβρύων/ αυτόματες αποβολές (βλ. Παραγράφους 4.3 και 5.3).

Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αγωγή με φοσταματινίμη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Η φοσταματινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3.).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φοσταματινίμη/οι μεταβολίτες αυτής απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έδειξαν έκκριση των μεταβολιτών της φοσταματινίμης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3.). Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φοσταματινίμη και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της φοσταματινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Βάσει των ευρημάτων σχετικά με τον μειωμένο αριθμό κύσεων στις μελέτες σε ζώα, η φοσταματινίμη ενδέχεται να επηρεάζει την γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3.).

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην ανδρική γονιμότητα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις για μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δυναμικό, δεν υπάρχει καμία ανησυχία για συγγενείς ανωμαλίες οφειλόμενες στον άνδρα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φοσταματινίμη δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν ζαλίζονται, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ITP, παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των οποίων εμπύρετη ουδετεροπενία, διάρροια, πνευμονία και υπερτασική κρίση, με συχνότητα εμφάνισης 1% στους ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη. Επιπλέον, στους ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη, παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων δύσπνοια και υπέρταση (αμφότερες σε ποσοστό 2%), καθώς και ουδετεροπενία, αρθραλγία, άλγος στον θώρακα, διάρροια, ζάλη, νεφρολιθίαση, άλγος στα άκρα, πονόδοντος, συγκοπή και υποξία (όλες σε ποσοστό 1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με βάση τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών και ταξινομούνται με βάση την πρωτεύουσα κατηγορία οργανικού συστήματος για κάθε προτιμώμενο όρο MedDRA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος και παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Πνευμονία
	Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, βρογχίτιδα, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη
	Συχνές	Δυσγευσία, κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση
	Όχι συχνές	Υπερτασική κρίση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, συχνές κενώσεις
	Συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Θωρακικό άλγος, κόπωση, γριππώδης συνδρομή
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αρτηριακή πίεση αυξημένη, αρτηριακή πίεση διαστολική μη φυσιολογική, αρτηριακή πίεση

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		διαστολική αυξημένη, αρτηριακή πίεση συστολική αυξημένη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
	Συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη φοσταματινίμη είναι υπέρταση, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, διάρροια, ουδετεροπενία και λοιμώξεις.

Υπέρταση

Οι αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση ήταν δοσοεξαρτώμενες στις αρχικές μελέτες της φοσταματινίμης σε υγιή υποκείμενα (βλ. παράγραφο 4.4.). Τα υπερτασικά επεισόδια ήταν αναστρέψιμα εντός ημερών μετά τη διακοπή της δόσης στα εν λόγω υποκείμενα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), οι σχετιζόμενες με υπέρταση ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ποσοστό 27,5% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη και 12,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι σχετιζόμενες με την υπέρταση ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε ένταση, με 2 ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη και 1 υποκείμενο που έλαβε εικονικό φάρμακο να εμφανίζουν σοβαρή υπέρταση. Υπερτασικές κρίσεις αναφέρθηκαν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και παρατηρήθηκαν σε 1 ασθενή (1%) που έλαβε φοσταματινίμη. Η προσαρμογή της δόσης (μείωση ή διακοπή) ήταν απαραίτητη σε 4 ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Το υπό μελέτη φάρμακο αποσύρθηκε λόγω σχετιζόμενης με την υπέρταση ανεπιθύμητης ενέργειας σε 1 ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο και σε κανέναν ασθενή που έλαβε φοσταματινίμη.

Περίπου το 20% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη χρειάστηκαν 1 τουλάχιστον παρέμβαση για σχετιζόμενα με την υπέρταση συμβάντα: αύξηση της αντιυπερτασικής αγωγής ή/και νέα αντιυπερτασική αγωγή.

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές και κίνδυνος ηπατοτοξικότητας

Ήπιες έως μέτριες αυξήσεις στις τιμές των ηπατικών ενζύμων (ALT και AST) παρατηρήθηκαν σε υποκείμενα που έλαβαν φοσταματινίμη στο πλαίσιο μελετών φάσης 1 με υγιείς εθελοντές, με μεγαλύτερη συχνότητα στις υψηλότερες υπό δοκιμή δόσεις (250 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα). Οι αλλαγές αυτές ήταν ήπιες και, στο σύνολό τους, αναστρέψιμες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με πληθυσμό σε χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (αυξημένες ALT και AST) σε ποσοστό 11% και 9% αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη. Όλες οι αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας και σε 8 ασθενείς χρειάστηκε τροποποίηση της δόσης (μείωση ή διακοπή της δόσης). Ένας ασθενής διέκοψε τη δόση φοσταματινίμης λόγω αύξησης των τρανσαμινασών (αυξημένη ALT). Οι τιμές αυτές υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν μέγιστα επίπεδα ALT/AST πάνω από 3 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σε ποσοστό 9% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Τα μέγιστα επίπεδα ALT ή/και AST ήταν > 10 x ULN σε 1 ασθενή που έλαβε φοσταματινίμη. Οι αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα εντός 2 έως 4 εβδομάδων από την προσαρμογή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη

της αύξησης των τρανσαμινασών ήταν 58 ημέρες (εύρος 43 έως 127 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ανά συμβάν ήταν 14,5 ημέρες (εύρος 6 έως 28 ημέρες).

Διάρροια

Οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις, ειδικότερα συμβάντα διάρροιας μη λοιμώδους αιτιολογίας, συγκαταλέγονται στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φοσταματινίμη κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος. Τα συμβάντα διάρροιας μη λοιμώδους αιτιολογίας συσχετίζονται απόλυτα με τη θεραπεία φοσταματινίμης (βλ. παράγραφο 4.4.).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), η διάρροια μη λοιμώδους αιτιολογίας ήταν η συχνότερη γαστρεντερική ενόχληση που παρατηρήθηκε σε ποσοστό 31% των υποκειμένων που έλαβαν φοσταματινίμη. Τα συμβάματα διάρροιας μη λοιμώδους αιτιολογίας ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Η πλειονότητα των υποκειμένων με μέτρια διάρροια έλαβε αντιδιαρροϊκούς παράγοντες (λοπεραμίδη) για τον μετριασμό των συμπτωμάτων τους. Σοβαρή διάρροια αναφέρθηκε σε ποσοστό 1% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου. Η τροποποίηση της δόσης (διακοπή ή μείωση) αναφέρθηκε για περίπου 5% των υποκειμένων που έλαβαν φοσταματινίμη. Ωστόσο, το υπό μελέτη φάρμακο διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών διάρροιας σε ένα μεμονωμένο υποκείμενο που έλαβε φοσταματινίμη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου.

Περίπου το 25% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη παρουσίασε διάρροια μη λοιμώδους αιτιολογίας τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη και εμφάνισαν μέτρια ή σοβαρή διάρροια, ο διάμεσος χρόνος για την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου μέτριας ή σοβαρής διάρροιας ήταν 57 ημέρες και η διάμεση διάρκεια των συμβάντων ήταν περίπου 15 ημέρες.

Ουδετεροπενία

Στην αρχική μελέτη φάσης 1 σε ανθρώπους, παρατηρήθηκε ότι σε υψηλότερες δόσεις φοσταματινίμης (έως 300 mg δύο φορές την ημέρα), το βιολογικά δραστικό συστατικό της φοσταματινίμης προκαλούσε σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων, οι οποίες ήταν ταχέως αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταχύτητα της ανάρρωσης υποδηλώνει μάλλον διαμερισματική επίδραση παρά επίδραση σε προγονικά κύτταρα. Αυτή η επίδραση στα ουδετερόφιλα παρατηρήθηκε σε όλα τα κλινικά προγράμματα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), ανεπιθύμητες ενέργειες ουδετεροπενίας αναφέρθηκαν σε ποσοστό 7% των ασθενών στην ομάδα φοσταματινίμης και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ουδετεροπενίας δεν σχετίζονταν με λοίμωξη και ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρή ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς: 1 εξ αυτών παρουσίασε μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια εμπύρετης ουδετεροπενίας που αποδόθηκε σε άγνωστη λοίμωξη. Σε τρεις ασθενείς χρειάστηκε τροποποίηση της δόσης λόγω ουδετεροπενίας με βάση το πρωτόκολλο, η δε χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου διακόπηκε λόγω ουδετεροπενίας σε 1 ασθενή. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ουδετεροπενίας, πλην μίας, υποχώρησαν μέχρι το τέλος της μελέτης.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), 2 ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη (κανένας ασθενής που έλαβε εικονικό φάρμακο) εμφάνισαν μείωση στα ουδετερόφιλα που κυμάνθηκε από $\geq 0,5$ έως $< 1,0 \times 10^9/L$. Επτά ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη και 1 ασθενής που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν μείωση στον αριθμό ουδετερόφιλων από $\geq 1,0$ έως $< 1,5 \times 10^9/L$. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε μείωση στα ουδετερόφιλα $< 0,5 \times 10^9/L$.

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες λοιμώξεων σε ποσοστό 30% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη και 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι λοιμώξεις που αφορούσαν την αναπνευστική οδό αντιστοιχούσαν στο 60% των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της φοσταματινίμης και στο 40% των συμβάντων στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν συστηματικές ευκαιριακές λοιμώξεις στο πρόγραμμα της φοσταματινίμης. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λοιμώξεων ήταν όχι συχνές. Στα σοβαρά συμβάντα λοιμώξεων περιλαμβάνονται η πνευμονία και η γριπώδης συνδρομή (από 1 περιστατικό έκαστη στην ομάδα φοσταματινίμης) και η σήψη (1 περιστατικό στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Ένας ασθενής στην ομάδα φοσταματινίμης διέκοψε την υπό μελέτη θεραπεία λόγω λοίμωξης (πνευμονία). Η ουδετεροπενία σχετίζεται σπάνια με λοίμωξη.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Από τον συνολικό αριθμό ασθενών στις κλινικές μελέτες της φοσταματινίμης, το 16,4% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ το 2,4% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε γενικές γραμμές, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους πληθυσμούς.

Στους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, 6 (21%) ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και 5 (18%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, ενώ στους ασθενείς κάτω των 65 ετών, 7 (9%) και 5 (7%) εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες αντίστοιχα που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Από τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω οι οποίοι έλαβαν φοσταματινίμη, 11 (39%) ασθενείς εμφάνισαν υπέρταση έναντι 2 (18%) ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με 17 (23%) ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών που έλαβαν φοσταματινίμη και 4 (11%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία φοσταματινίμης και η ποσότητα του R406 που αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση είναι αμελητέα. Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας από το κλινικό πρόγραμμα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ιατρός πρέπει να παρακολουθεί τον ασθενή στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, και να αντιμετωπίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες με υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, λοιπά συστηματικά αιμοστατικά. Κωδικός ATC: B02BX09

Μηχανισμός δράσης

Η αποτελεσματικότητα της φοσταματινίμης οφείλεται στον κύριο μεταβολίτη της, τον R406, ο οποίος είναι αναστολέας της τυροσινικής κινάσης με αποδεδειγμένη δράση έναντι της τυροσινικής κινάσης του σπλήνα (SYK). Ο R406 αναστέλλει τη μεταγωγή του σήματος των υποδοχέων B-

κυττάρων και των υποδοχέων ενεργοποίησης Fc, που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις επαγόμενες από αντισώματα κυτταρικές ανταποκρίσεις. Ο μεταβολίτης R406 της φοσταματινίμης μειώνει την επαγόμενη από αντισώματα καταστροφή των αιμοπεταλίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φοσταματινίμης έχουν αποδειχθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III (C788-047 και C788-048) σε ενήλικες ασθενείς με εμμένουσα (3-12 μήνες από τη διάγνωση) ή χρόνια (περισσότερο από 12 μήνες από τη διάγνωση) ΙΤΡ για την οποία έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν.

Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Συνολικά 150 ασθενείς με εμμένουσα ή χρόνια ΙΤΡ, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες (στις οποίες περιλαμβάνονταν κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες, σπληνεκτομή ή/και αγωνιστές υποδοχέα θρομβοποιητίνης) μετείχαν σε δύο πανομοιότυπες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν σε διαφορετικές χώρες.

Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στην ομάδα φοσταματινίμης ή εικονικού φαρμάκου επί 24 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το ιστορικό σπληνεκτομής και τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας. Επετράπη η σταθερή ταυτόχρονη θεραπεία ΙΤΡ (γλυκοκορτικοειδή [λιγότερο από 20 mg ισοδύναμης πρεδνιζόνης την ημέρα], αζαθειοπρίνη ή δαναζόλη) και, εφόσον υπήρχε ανάγκη, επετράπη η χορήγηση θεραπείας διάσωσης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά το υπό μελέτη φάρμακο σε δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα (ή το αντίστοιχο εικονικό φάρμακο). Με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την ανεκτικότητα, πραγματοποιήθηκε κλιμάκωση της δόσης σε 150 mg δύο φορές την ημέρα (ή το αντίστοιχο εικονικό φάρμακο) στο 86% των ασθενών την εβδομάδα 4 ή μετέπειτα.

Οι ασθενείς που μετείχαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες είχαν διάμεση ηλικία τα 54 έτη (εύρος: 20 έως 88 έτη, η διάμεση ηλικία στη μελέτη C788-047 ήταν 57,0 και στη μελέτη C788-048 ήταν 49,5 έτη), στη δε πλειονότητά τους ήταν γυναίκες (61%) και λευκοί (93%). Οι προηγούμενες θεραπείες για την ΙΤΡ ποικίλλαν (με διάμεσο 3, εύρος 1-14), με τη συχνότερη τα κορτικοστεροειδή (94%), τις ανοσοσφαιρίνες (53%) και τους αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-RA) (48%). Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν χρόνια ΙΤΡ (93%), με διάμεσο χρόνο από τη διάγνωση της ΙΤΡ τα 8,5 έτη, και 35% είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 16.000/ μL (με περίπου τους μισούς [45%] κάτω από 15.000/ μL) και 47% λάμβαναν σταθερή θεραπεία για την ΙΤΡ. Από τους 102 ασθενείς που έλαβαν φοσταματινίμη, οι 28 (27%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ 11 (11%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Στη μελέτη C788-047, τυχαιοποιήθηκαν 76 ασθενείς, εκ των οποίων 51 στην ομάδα φοσταματινίμης και 25 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη C788-048, τυχαιοποιήθηκαν 74 ασθενείς, εκ των οποίων 50 στην ομάδα φοσταματινίμης και 24 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα της φοσταματινίμης βασίστηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο της σταθερής ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων (τουλάχιστον 50.000/ μL σε τουλάχιστον 4 από τις 6 επισκέψεις κατά τις εβδομάδες 14 έως 24). Τα αποτελέσματα των μελετών C788-047 και C788-048 παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών

Αποτελέσματα μελέτης	Στατιστικές παράμετροι	Μελέτη C788-047		Μελέτη C788-048		Συγκεντρωτικές μελέτες		Ανθεκτικός πληθυσμός ⁶	
		Fosta (N=51)	PBO (N=25)	Fosta (N=50)	PBO (N=24)	Fosta (N=101)	PBO (N=49)	Fosta (N=72)	PBO (N=33)
Σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	ΔΕ 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)
	Τιμή p	p ³ = 0,0471		ΜΣ		p ³ =0,0071		P ³ =0,0287	
Επιλέξιμα για τη μελέτη C788-049 ⁴ την εβδομάδα 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Ολοκλήρωσαν τη μελέτη (εβδομάδα 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με επαρκή αριθμό αιμοπεταλίων και αποκλείει τους ασθενείς των οποίων ο αριθμός αιμοπεταλίων μετρήθηκε κατόπιν θεραπείας διάσωσης μετά την εβδομάδα 10.

² Η σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε προοπτικά ως ο αριθμός αιμοπεταλίων που ανέρχεται σε 50.000/μL σε τουλάχιστον 4 από τις 6 επισκέψεις μεταξύ των εβδομάδων 14 και 24.

³ Τιμή p από τη δοκιμή ακριβείας του Fisher

⁴ C788-049: ανοιχτή μελέτη επέκτασης

⁵ Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία μετά από 12 εβδομάδες ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή σε μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης.

⁶ Ως πληθυσμός ανθεκτικών ασθενών ορίζεται η υποομάδα ασθενών που είχε λάβει τρεις ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες για την ITP

Fosta = φοσταματινίμη, PBO = εικονικό φάρμακο, ΜΣ= Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σκελών θεραπείας

Αρχική θεραπευτική ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων \geq 50.000/μL) παρατηρήθηκε εντός 6 εβδομάδων στους περισσότερους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (11 από τους 17 αποκρινόμενους) και εντός 12 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς με σταθερή ένδειξη ανταπόκρισης.

Μεταξύ των ασθενών με σταθερή ένδειξη ανταπόκρισης, ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων αυξήθηκε κατά τις επακόλουθες επισκέψεις σε 95.000/μL, με μέγιστο τις 150.000/μL. Φαρμακευτική αγωγή διάσωσης χρειάστηκε για το 30% και το 45% των ασθενών που έλαβαν φοσταματινίμη ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η εμφάνιση αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε ποσοστό 29% και 37% των ασθενών στα σκέλη φοσταματινίμης και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας (16,3% έναντι 9,9%) και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (10,2% έναντι 5,0%) ήταν διπλάσια στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα φοσταματινίμης. Μόνο ένα υποκείμενο που έλαβε θεραπεία με φοσταματινίμη εμφάνισε σοβαρό αιμορραγικό συμβάν (μώλωπες), ενώ τρία υποκείμενα που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρά συμβάντα (γαστρεντερική αιμορραγία, μηνορραγία και πετέχειες). Συνοπτικά, παρατηρήθηκε μια τάση μειωμένων αιμορραγικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη φοσταματινίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Αναλύσεις των υποσυνόλων

Η ανταπόκριση ως προς αριθμό των αιμοπεταλίων για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAVLESSE αναλύθηκε περαιτέρω, όπως φαίνεται στον πίνακα 5. Τα αποτελέσματα καταδεικνύονται τόσο για τον συγκεντρωτικό πληθυσμό (από τις μελέτες C788-047 και C788-048) όσο και για τον πληθυσμό ανθεκτικών ασθενών, ο οποίος ορίζεται ως υποομάδα των ασθενών που είχαν λάβει τρεις ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες για την ITP. Για όλες τις παραμέτρους που αφορούν τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τα αποτελέσματα για τον συγκεντρωτικό πληθυσμό είναι συγκρίσιμα με τον πληθυσμό των ανθεκτικών ασθενών.

Πίνακας 5: Περίληψη των παραμέτρων που αφορούν τον αριθμό των αιμοπεταλίων ανά υποομάδα – συγκεντρωτικός πληθυσμός ασθενών (C788-047 και C788-048) και πληθυσμός ανθεκτικών ασθενών

Παράμετροι	Συγκεντρωτικός πληθυσμός Φοσταματινίμη N=101	Πληθυσμός ανθεκτικών ασθενών Φοσταματινίμη N=72
Υποκείμενο με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ($\geq 50000/\mu\text{L}$) την εβδομάδα 12, n (%)		
Ναι	23 (22,8%)	14 (19,4%)
Όχι	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων από την αρχική τιμή ($/\mu\text{L}$) την εβδομάδα 12		
Διάμεση τιμή	4000	3000
Εύρος	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)
Μέσος αριθμός αιμοπεταλίων ($/\mu\text{L}$) με την πάροδο του χρόνου		
Διάμεση τιμή	22000	16750
Εύρος	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Μελέτη επέκτασης

Η δοκιμή C788-049 είναι μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης. Επιλέξιμοι για συμμετοχή στην εν λόγω μελέτη ήταν οι ασθενείς από τη μελέτη C788-047 και C788-048 οι οποίοι ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας, ή οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία μετά από 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς παρέμειναν τυφλοποιημένοι ως προς την κατανομή τους στο σκέλος θεραπείας από την προηγούμενη μελέτη (φοσταματινίμη ή εικονικό φάρμακο) και, συνεπώς, η δόση έναρξης στη συγκεκριμένη μελέτη βασίστηκε στον τελικό αριθμό αιμοπεταλίων τους.

Στη δοκιμή C788-049 μετείχαν 123 ασθενείς, εκ των οποίων 44 ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί προηγουμένως στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και 79 ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί προηγουμένως στο σκέλος της φοσταματινίμης.

Διασταυρούμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο: Σε μια προοπτική ανάλυση, τα 44 υποκείμενα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στην προηγούμενη μελέτη αξιολογήθηκαν για σταθερή ένδειξη ανταπόκρισης στη φοσταματινίμη (από τις πρώτες 24 εβδομάδες θεραπείας) με μέτρο σύγκρισης για την εν λόγω αντικειμενική μέτρηση τα δεδομένα από το εικονικό φάρμακο. Δέκα από τα εν λόγω υποκείμενα (22,7%) (περιλαμβανομένου ενός υποκειμένου που ταξινομήθηκε ως αποκρινόμενο στο εικονικό φάρμακο στην προηγούμενη μελέτη) πληρούσαν τα κριτήρια για σταθερή ανταπόκριση. Συνεπώς, η διαφορά της ανταπόκρισης μεταξύ της φοσταματινίμης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 20,5% ($\Delta\text{E } 95\% = 8,5\text{-}32,4$).

Επέκταση: Μεταξύ των ασθενών που επέδειξαν σταθερή ανταπόκριση στις μελέτες C788-047, C788-048 και C788-049, 18 υποκείμενα διατήρησαν τον αριθμό αιμοπεταλίων $50.000/\mu\text{L}$ τουλάχιστον επί 12 μήνες ή περισσότερο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη φοσταματινίμη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της θρομβοπενίας σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στις προηγούμενες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή), (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση, το προφάρμακο φοσταματινίμης μετατρέπεται ταχέως στον ενεργό του μεταβολίτη R406, πιθανώς μέσω των εντερικών ενζύμων.

Μετά από την από του στόματος χορήγηση της φοσταματινίμης, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του R406 ήταν 55% με μεγάλη μεταβλητότητα (εύρος 30 – 85 %). Ο μέσος T_{max} του R406 είναι περίπου 1,5 ώρα (εύρος: 1 έως 4 ώρες). Αμελητέα επίπεδα φοσταματινίμης βρέθηκαν στο πλάσμα.

Μετά από εφάπαξ δόση 150 mg φοσταματινίμης από το στόμα, η μέση (\pm τυπική απόκλιση) εκτίμηση έκθεσης στον R406 ανέρχεται σε 550 (\pm 270) ng/mL για C_{max} και 7080 (\pm 2670) ng/mL για την AUC. Η έκθεση στον R406 είναι περίπου ανάλογη της δόσης έως τα 200 mg δύο φορές την ημέρα (1,3 φορές η δόση των 150 mg). Με χορήγηση δόσης 100–160 mg δύο φορές την ημέρα η συσσώρευση του μεταβολίτη R406 είναι περίπου διπλάσια έως τριπλάσια (από 0,67 έως 1,06 φορές με τη δόση των 150 mg).

Κατανομή

Η φοσταματινίμη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (98,3% στο ανθρώπινο πλάσμα) και κατανέμεται αναστρέψιμα στα αιμοσφαίρια. Ο μέσος (\pm TA) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση του R406 είναι 256 (\pm 92) L.

Μεταβολισμός

Η φοσταματινίμη μεταβολίζεται στο έντερο από την αλκαλική φωσφατάση στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη, τον R406. Ο R406 μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως μέσω οξειδωτικών αντιδράσεων του CYP450 (από το CYP3A4) και αντιδράσεων γλυκουρονιδίωσης (από γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες UDP [UGT]1A9). Ο R406 είναι το επικρατέστερο μόριο στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ η έκθεση σε οποιονδήποτε μεταβολίτη του R406 είναι ελάχιστη.

Αποβολή/Απέκκριση

Σε ανθρώπους, η μέση (\pm TA) τελική ημιζωή του R406 είναι περίπου 15 (\pm 4,3) ώρες. Περίπου το 20% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα, κυρίως με τη μορφή N-γλυκουρονιδίων του R406. Η νεφρική αποβολή του αρχικού φαρμάκου ήταν μικρή. Η εναπομείνασα ραδιενέργεια (~80%) ανακτήθηκε στα κόπρανα, με κύριο χαρακτηριστικό 2 βασικούς μεταβολίτες του R406.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του R406 είναι γραμμική και η έκθεση είναι σχεδόν δόσοεξαρτώμενη έως τη δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα (1,3 φορές τη δόση των 150 mg). Με χορήγηση δόσης 100–160 mg δύο φορές την ημέρα η συσσώρευση του μεταβολίτη R406 είναι περίπου διπλάσια έως τριπλάσια (από 0,67 έως 1,06 φορές με τη δόση των 150 mg).

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η χορήγηση φοσταματινίμης με υψηλής θερμιδικής αξίας και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γεύμα (που προκύπτει από περίπου 150, 250, και 500–600 θερμίδες από πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη, αντίστοιχα) αύξησε την AUC του R406 κατά 23% και τη C_{max} κατά 15%, υποδηλώνοντας ότι η φοσταματινίμη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η πληθυσμιακή ανάλυση καταδεικνύει ότι η φαρμακοκινητική της φοσταματινίμης δεν μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή/εθνικότητα.

Η φαρμακοκινητική της φοσταματινίμης δεν μεταβάλλεται σε υποκείμενα με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] = 30 έως < 50 mL/min, υπολογιζόμενη με βάση την εξίσωση Cockcroft Gault και τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου που χρήζει αιμοκάθαρσης), ή με ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B και C κατά Child-Pugh).

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε δύο μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων χορήγησης φοσταματινίμης σε αρουραίους (με άλατα ασβεστίου ή νατρίου), παρατηρήθηκε χονδροδυστροφία της κεφαλής του μηριαίου σε ορισμένα ζώα στην ομάδα υψηλότερης δόσης (τα οποία ήταν ακόμη νεαρά κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης), η οποία δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμη μέχρι την ολοκλήρωση της περιόδου ανάρρωσης.

Στη μελέτη διάρκειας 1 μήνα σε νεαρά κουνέλια, η φοσταματινίμη προκάλεσε δυσπλασία της αυξητικής πλάκας στην εγγύ μοίρα και μηρο-κνημιαία άρθρωση και μείωσε την κυτταροβριθεία του μυελού των οστών στην περιοχή του μηρού και του στέρνου με δόσεις 30 και 60 mg/kg/ημέρα. Αυξημένη εκφύλιση/νέκρωση ωοθυλακίων στις ωοθήκες παρατηρήθηκε σε θηλυκά με όλα τα δοσολογικά σχήματα της φοσταματινίμης (περιλαμβανομένων των 10 mg/kg/ημέρα). Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις αυξητικές πλάκες και στις ωοθήκες συνάδουν με την αντι-αγγειογενετική επίδραση.

Η φοσταματινίμη δεν ήταν καρκινογόνα σε μια διετούς διάρκειας μελέτη σε ποντίκια, χορηγούμενη καθημερινά από του στόματος μέσω καθετήρα σε δόσεις έως 500/250 mg/kg/ημέρα, και δεν ήταν καρκινογόνα σε αρουραίους, χορηγούμενη από του στόματος μέσω καθετήρα σε δόση 45 mg/kg/ημέρα. Η φοσταματινίμη και ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της (R406) δεν παρουσίασαν μεταλλαξιγόνο δράση σε μια *in vitro* δοκιμασία αντίστροφων μεταλλάξεων σε βακτήρια (Ames) ούτε κλαστογόνο δράση σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα ή σε *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στον μυελό των οστών ποντικίου.

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην ανδρική γονιμότητα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις για μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο δυναμικό, δεν υπάρχει καμία ανησυχία για συγγενείς ανωμαλίες οφειλόμενες στον άνδρα. Σε μια μελέτη γονιμότητας με χορήγηση φοσταματινίμης από το στόμα, όλες οι παράμετροι ζευγαρώματος (π.χ., χρόνος μέχρι το ζευγάρισμα, αναπαραγωγική επάρκεια), αξιολόγησης σπέρματος (π.χ., αριθμός και κινητικότητα) και βάρους οργάνου (π.χ., βάρους ζεύγους όρχεων) σε αρσενικούς αρουραίους έμειναν ανεπηρέαστα από δόσεις έως 40 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυτή επιφέρει AUC του R406 κατά προσέγγιση 3,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους. Όλες οι παράμετροι ζευγαρώματος και γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους παρέμειναν ανεπηρέαστες από δόσεις έως 11 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυτή επιφέρει AUC του R406 παρόμοια με αυτήν της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τους ανθρώπους. Με τη δόση των 25 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση στα ποσοστά κύησης και αυξημένο ποσοστό αποβολών. Η δόση αυτή επιφέρει στην AUC του R406 αύξηση κατά 2,6 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η χορήγηση φοσταματινίμης σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη, περιλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνητότητας (αποβολή μετά την εμφύτευση), μεταβολές στην ανάπτυξη (χαμηλότερο βάρος εμβρύων), και δομικές ανωμαλίες (αποκλίσεις και δυσπλασίες) με έκθεση της μητέρας (AUC) περίπου κατά 0,3 και 10 φορές υψηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους (MRHD), αντίστοιχα.

Σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκε μετά την εμφύτευση μικρή μείωση στο ποσοστό κύησης και αύξηση του αριθμού αποβολών. Οι μη κλινικές μελέτες τεκμηρίωσαν ότι η χορήγηση φοσταματινίμης κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απώλειας του εμβρύου και καθυστερημένης ανάπτυξης, καθώς και να συμβάλει στην ανάπτυξη συγκεκριμένων δυσπλασιών στους νεφρούς (περιλαμβανομένης της αγενεσίας) και τους συναφείς ουρογεννητικούς ιστούς (π.χ. ουρητήρας), όπως και αποκλίσεις/δυσπλασίες στην ανάπτυξη βασικών αγγείων και του σκελετού. Οι επιδράσεις αυτές συνάδουν με τους γνωστούς στόχους της φοσταματινίμης, περιλαμβανομένου του Syk (στόχος), VEGFR-2 (έκτοπος στόχος) και της Ret-κινάσης (έκτοπος στόχος). Σύμφωνα με μη κλινικές μελέτες, λανθάνοντα ζητήματα που σχετίζονται με τη γυναικεία γονιμότητα δεν αναμένονται μετά την απόσυρση της φοσταματινίμης.

Σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια, ο R406 διαπιστώθηκε ότι διαπερνά τον πλακούντα. Γενικά, οι συγκεντρώσεις του R406 στο πλάσμα της μητέρας ήταν μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις του R406 στο πλάσμα του εμβρύου.

Σε τρωκτικά, ο R406 ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις 5 έως 10 μεγαλύτερες από ό,τι στο μητρικό πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη

Όξινο ανθρακικό νάτριο

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου A)

Ποβιδόνη (K30)

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο

Πολυαιθυνοελογλυκόλη (3350)

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία η οποία προστατεύει από την υγρασία. Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου για σφράγιση ασφαλείας και λευκό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με δύο λευκά αδιαφανή κάνιστρα από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχουν αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Μεγέθη συσκευασίας των 30 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/19/1405/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φοσταματινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 126,2 mg εξαϋδρικού δινατρίου
φοσταματινίμης που ισοδυναμούν με 100 mg φοσταματινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση
Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία η οποία προστατεύει από την υγρασία. Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Pareds del Vallès
08150 Barcelona - Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1405/001 (100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φοσταματινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 126,2 mg εξαϋδρικού δινατρίου
φοσταματινίμης που ισοδυναμούν με 100 mg φοσταματινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση
Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία η οποία προστατεύει από την υγρασία. Φυλάσσετε τη φιάλη
καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1405/001 (100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φοσταματινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 189,3 mg εξαϋδρικού δινατρίου
φοσταματινίμης που ισοδυναμούν με 150 mg φοσταματινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση
Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία η οποία προστατεύει από την υγρασία. Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Paret del Vallès
08150 Barcelona - Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1405/002 (150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φοσταματινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 189,3 mg εξαϋδρικού δινατρίου
φοσταματινίμης που ισοδυναμούν με 150 mg φοσταματινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση
Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία η οποία προστατεύει από την υγρασία. Φυλάσσετε τη φιάλη
καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1405/002 (150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

εξαϋδρικό δινάτριο φοσταματινίμης

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το TAVLESSE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TAVLESSE
3. Πώς να πάρετε το TAVLESSE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAVLESSE
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TAVLESSE και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το TAVLESSE

Το TAVLESSE περιέχει τη δραστική ουσία φοσταματινίμη. Στοχεύει ειδικά σε ένα ένζυμο που ονομάζεται τυροσινική κινάση του σπλήνα, το οποίο διαδραματίζει μεγάλο ρόλο στην καταστροφή των αιμοπεταλίων. Κατ' αυτόν τον τρόπο το TAVLESSE περιορίζει την καταστροφή των αιμοπεταλίων από το ανοσοποιητικό σύστημα και αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στον οργανισμό, μειώνοντας τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας.

Ποια είναι η χρήση του TAVLESSE

Το TAVLESSE χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων λόγω χρόνιας αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP), στις περιπτώσεις που οι προηγούμενες θεραπείες για την ITP δεν ήταν αρκετά αποτελεσματικές. Η ITP είναι μια αυτοάνοση νόσος, κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται και καταστρέφει τα αιμοπετάλια στο αίμα. Τα αιμοπετάλια είναι απαραίτητα για τη δημιουργία θρόμβων και τη διακοπή της αιμορραγίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TAVLESSE

Μην πάρετε το TAVLESSE

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φοσταματινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για όλα τα ιατρικά σας θέματα προτού πάρετε το TAVLESSE, ιδιαίτερα εάν:

- Έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση,
- έχετε ηπατικά προβλήματα,
- είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος,
- θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε.

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο:

- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση). Η υψηλή αρτηριακή πίεση, είτε πρόκειται για πρώτο επεισόδιο ή επιδείνωση προϋπάρχουσας, είναι συχνή σε άτομα που λαμβάνουν TAVLESSE και μπορεί να είναι σοβαρή. Ο ιατρός σας θα ελέγχει τακτικά την αρτηριακή σας πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο. Εφόσον χρειαστεί, ο ιατρός σας θα σας χορηγήσει φάρμακο για την αρτηριακή πίεση ή θα αλλάξει το φάρμακο που λαμβάνετε ήδη για τη ρύθμιση της αρτηριακής σας πίεσης. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε πονοκεφάλους, σύγχυση, ζάλη, πόνο στον θώρακα ή δυσκολία στην αναπνοή.
- Εάν το δέρμα και τα μάτια σας έχουν κίτρινη απόχρωση (ίκτερος) ή εάν έχετε πόνο στην κοιλιά και οίδημα, οίδημα στα πόδια και στους αστραγάλους, κνησμό στο δέρμα, μη φυσιολογικά σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κόπρανα με αίμα ή μαύρα, χρόνια κόπωση, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία στο στομάχι και απώλεια όρεξης. Οι αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας είναι συχνές με αυτό το φάρμακο και μπορεί να αποτελούν συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Μπορεί να προκληθεί ηπατική βλάβη η οποία μπορεί να είναι σοβαρή. Ο ιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος για να ελέγχει την καλή λειτουργία του ήπατός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο.
- Εάν εμφανίσετε διάρροια. Εμφανίζεται συχνά σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο και μπορεί να είναι σοβαρή. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο. Ο ιατρός σας μπορεί να σας συστήσει αλλαγές στη διατροφή, κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων νερού ή να σας δώσει αντιδιαρροϊκή αγωγή για να περιορίσει τα συμπτώματά σας.
- Εάν έχετε υψηλό πυρετό (ένδειξη σοβαρής λοίμωξης), ρίγη, τάση για έμετο ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Ο ιατρός θα σας υποβάλλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγχει τον αριθμό των λευκών σας αιμοσφαιρίων, ενδέχεται δε να σας αναφέρει μείωση του αριθμού των λευκών σας αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία). Η μείωση του αριθμού των λευκών σας αιμοσφαιρίων είναι συχνή με το συγκεκριμένο φάρμακο και μπορεί να είναι σοβαρή. Αυτό ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης, περιλαμβανομένης της σοβαρής λοίμωξης.

Παιδιά και έφηβοι

Το TAVLESSE δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το φάρμακο αυτό δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και TAVLESSE

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν λάβετε TAVLESSE με ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεαστεί ο τρόπος δράσης των άλλων φαρμάκων, όπως και τα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του TAVLESSE.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε φάρμακο από τον ακόλουθο κατάλογο:

- Κετοконаζόλη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Ριφαμπικίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- Σιμβαστατίνη και ροσουβαστατίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία υψηλής χοληστερόλης.
- Διγοξίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία διαφόρων καρδιακών παθήσεων όπως κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός και καρδιακή ανεπάρκεια.
- Μιδαζολάμη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για καταστολή και για τη θεραπεία του άγχους.

- Αντιπηκτικά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος.
- Νελφίναβιρη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον HIV.
- Βεραπαμίλη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία διαφόρων καρδιακών παθήσεων, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Ρανιτιδίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου (καούρες).
- Αιθθυλοιστραδιόλη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως ως αντισυλληπτικό.
- Πιογλιταζόνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Το TAVLESSE δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μπορεί να βλάψει ή να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για όσο διάστημα παίρνετε το TAVLESSE, και πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Επικοινωνήστε άμεσα με τον ιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο.

Θηλασμός

Το TAVLESSE δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAVLESSE και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Γονιμότητα

Το TAVLESSE μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα μιας γυναίκας να συλλάβει και να γεννήσει. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν κάτι τέτοιο σας απασχολεί. Δεν υπάρχει καμία επίπτωση στους άνδρες.

Το TAVLESSE περιέχει νάτριο

Το TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 23 mg νατρίου (βασικό συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά δισκίο. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με 1,2% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Το TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 34 mg νατρίου (βασικό συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά δισκίο. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με 1,7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς να πάρετε το TAVLESSE

Πόσο φάρμακο να πάρετε

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο ιατρός σας θα μετρήσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας.

Η συνιστώμενη δόση TAVLESSE είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο των 100 mg).

Ωστόσο, ο ιατρός σας θα ελέγχει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAVLESSE και ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας, κατά περίπτωση.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με TAVLESSE, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 150 mg δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο των 150 mg), ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την ανεκτικότητα. Η ημερήσια δόση των 300 mg (δύο δισκία των 150 mg) δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Εάν δεν ανταποκρίνεστε στη θεραπεία με φוסταματινίμη ο ιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία σας.

Εάν αντιμετωπίζετε ηπατικά προβλήματα ή έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση, ο ιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με τη χορήγηση μικρότερης δόσης.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, ηπατικά προβλήματα, διάρροια ή μείωση του αριθμού των λευκών σας αιμοσφαιρίων), ο ιατρός σας ενδέχεται να χαμηλώσει τη δόση σας ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία σας.

Πώς να πάρετε το TAVLESSE

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό.

Το TAVLESSE μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή ανάμεσα στα γεύματα.

Σε περίπτωση στομαχικών διαταραχών, λάβετε το δισκίο με τροφή.

Εάν κάνετε έμετο

Εάν κάνετε έμετο οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του TAVLESSE μην πάρετε άλλο δισκίο. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση TAVLESSE από την κανονική

Εάν πάρετε μεγάλη δόση TAVLESSE, ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ή πηγαίστε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το TAVLESSE

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το TAVLESSE

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το TAVLESSE για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο ιατρός σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το TAVLESSE εάν δεν σας πει ο ιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το TAVLESSE μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας αν έχετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν (βλ. επίσης παράγραφο 2):

- Υψηλό πυρετό. Ο πυρετός σχετίζεται με τα χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία) ή με λοίμωξη
- Διάρροια

- Λοίμωξη και φλεγμονή στους πνεύμονες (πνευμονία). Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στον θώρακα και παραγωγή δύσχρωμων πτυέλων.
- Ίκτερος, πόνος στην κοιλιά και οίδημα, οίδημα στα πόδια και στους αστραγάλους, κνησμό στο δέρμα, μη φυσιολογικά σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κόπρανα με αίμα ή μαύρα, χρόνια κόπωση, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία στο στομάχι, απώλεια όρεξης. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα ηπατικής βλάβης.
- Σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης που μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό (υπερτασική κρίση). Συμπτώματα αποτελούν ο πονοκέφαλος, η σύγχυση, η ζάλη.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Εκτός των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν παραπάνω, ενδέχεται επίσης να παρουσιάσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Διαταραχές του γαστρεντερικού, όπως διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία στο στομάχι και συχνή κινητικότητα του εντέρου
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε εξετάσεις αίματος που αφορούν τη λειτουργία του ήπατος
- Ζάλη

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ή ουδετεροπενία
- Πόνος στο στομάχι
- Πόνος στον θώρακα
- Κόπωση (κούραση)
- Γριπώδης συνδρομή
- Λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού, όπως πονόλαιμος και κοινό κρυολόγημα
- Λοίμωξη των αεραγωγών, όπως βρογχίτιδα
- Αλλαγές στη γεύση
- Εξάνθημα
- Πονοκέφαλος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TAVLESSE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία η οποία προστατεύει από την υγρασία. Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TAVLESSE

- Η δραστική ουσία είναι το εξαϋδρικό δινάτριο φוסταματινίμης.
TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Μαννιτόλη, όξινο ανθρακικό νάτριο, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α), ποβιδόνη (K30), μαγνήσιο στεατικό
 - Λεπτό υμένιο επικάλυψης: πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξείδιο, πολυαιθυνελογλυκόλη (3350), τάλκης, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, σιδήρου οξείδιο ερυθρό

Εμφάνιση του TAVLESSE και περιεχόμενα της συσκευασίας

TAVLESSE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι στρογγυλό, καμπύλο και από τις δύο πλευρές με σκούρο πορτοκαλί λεπτό υμένιο επικάλυψης. Τα δισκία είναι χαραγμένα με την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται σε φιάλη των 30 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει 2 αφυγραντικά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

TAVLESSE 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι ωοειδές, καμπύλο και από τις δύο πλευρές με ανοιχτό πορτοκαλί λεπτό υμένιο επικάλυψης. Τα δισκία είναι χαραγμένα με την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και «150» στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται σε φιάλη των 30 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει 2 αφυγραντικά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

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