

**1. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

TAVLESSE 100 mg filmtabletta

TAVLESSE 150 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### TAVLESSE 100 mg filmtabletta

126,2 mg fosztamatiniib-dinátrium-hexahidrátot tartalmaz filmtablettánként, ami 100 mg fosztamatiniibnek felel meg.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

100 mg-os filmtablettánként 23 mg nátriumot tartalmaz (a segédanyagokból és a fosztamatiniib-dinátrium-hexahidrátból adódóan).

### TAVLESSE 150 mg filmtabletta

189,3 mg fosztamatiniib-dinátrium-hexahidrátot tartalmaz filmtablettánként, ami 150 mg fosztamatiniibnek felel meg.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

150 mg-os filmtablettánként 34 mg nátriumot tartalmaz (a segédanyagokból és a fosztamatiniib-dinátrium-hexahidrátból adódóan).

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

### TAVLESSE 100 mg filmtabletta

Körülbelül 9,0 mm-es, kerek, bikonvex, sötét narancssárga színű filmtabletta, egyik oldalán „100”, másik oldalán „R” mélynyomással.

### TAVLESSE 150 mg filmtabletta

Körülbelül 7,25 mm x 14,5 mm-es, ovális, bikonvex, világos narancssárga színű filmtabletta, egyik oldalán „150”, másik oldalán „R” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

A TAVLESSE a chronicus immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik más kezelésre nem reagálnak (lásd 5.1 pont).

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

A fosztamatiniib-kezelést a hematológiai betegségek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és folytatni.

### Adagolás

A fosztamatinib adagolását egyénileg kell beállítani a beteg thrombocytaszáma alapján. A fosztamatinib azon legalacsonyabb adagját kell alkalmazni, amellyel legalább 50 000/mikroliter thrombocytaszám elérhető és fenntartható. A dózist a thrombocytaszám változásában mért válasz és a tolerálhatóság alapján lehet módosítani (lásd 2. táblázat).

A fosztamatinib javasolt kezdő adagja naponta kétszer 100 mg.

A fosztamatinib-kezelés megkezdését követően 4 hét elteltével az adag naponta kétszer 150 mg-ra emelhető a thrombocytaszámtól és a tolerálhatóságtól függően. A napi 300 mg-os adagot nem szabad túllépni.

### *Kihagyott adag*

Amennyiben a beteg kihagyott egy fosztamatinib adagot, a következő adagot a tervezett időpontban kell bevennie.

### A kezelés leállítása

A fosztamatinib-kezelést 12 hét után le kell állítani, amennyiben a thrombocytaszám nem emelkedik olyan megfelelő szintre, hogy elkerülhető legyen a klinikailag jelentős vérzés.

### Ellenőrzés és dózismódosítás

A fosztamatinib adagját a tolerálhatóság és a thrombocytaszám alapján ajánlott módosítani. Egyes mellékhatások kezelése érdekében szükségessé válhat a kezelés felfüggesztése, a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása (lásd 1. és 2. táblázat).

A fosztamatinib-kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a klinikai hematológiai, vérnyomás- és májfunkciós értékeket (lásd 4.4 pont) és az adagot az 1. táblázat szerint kell módosítani. Például, ha a beteg a mellékhatás jelentkezésének idején a maximális adagot kapja, a dózist először napi 300 mg-ról napi 200 mg-ra kell csökkenteni.

### **1. táblázat: A dóziscsökkentés menete**

Napi dózis	Beadva:	
	Reggel	Este
napi 300 mg	150 mg	150 mg
napi 200 mg	100 mg	100 mg
napi 150 mg	150 mg <sup>1</sup>	---
napi 100 mg <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

<sup>1</sup> A napi egyszeri fosztamatinibet reggel kell bevenni.

<sup>2</sup> Amennyiben napi 100 mg-nál kisebb dózissal lenne szükség, a fosztamatinib-kezelést le kell állítani.

A mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások a 2. táblázatban találhatók.

**2. táblázat. Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások**

Mellékhatás	Javasolt teendő
<b>Hypertonia</b>	
1. stádium: systolés 130-139 Hgmm között vagy diastolés 80-89 Hgmm között	Fokozott cardiovascularis kockázatú betegek esetén kezdjen antihypertensív kezelést vagy növelje annak adagját, és szükség szerint módosítsa azt, amíg a vérnyomás helyreáll. Amennyiben a megcélzott vérnyomásértéket 8 hét alatt sem éri el, csökkentse a fosztamatiniib adagját a következő alacsonyabb napi dózusra (lásd 1. táblázat).
2. stádium: systolés legalább 140 Hgmm vagy diastolés legalább 90 Hgmm	Kezdjen antihypertensív kezelést vagy növelje annak adagját, és szükség szerint módosítsa azt, amíg a vérnyomás beáll. Amennyiben a vérnyomás több mint 8 hétig 140/90 Hgmm vagy annál magasabb marad, csökkentse a fosztamatiniib adagját a következő alacsonyabb napi dózusra (lásd 1. táblázat). Amennyiben a vérnyomás több mint 4 hétig 160/100 Hgmm vagy annál magasabb marad az agresszív antihypertensív kezelés ellenére, függessze fel vagy állítsa le a fosztamatiniib-kezelést.
Hypertensív krízis: systolés több mint 180 Hgmm és/vagy diastolés több mint 120 Hgmm	Függesztse fel vagy állítsa le a fosztamatiniib-kezelést. Kezdjen antihypertensív kezelést vagy növelje annak adagját, és szükség szerint módosítsa azt, amíg a vérnyomás helyreáll. Amennyiben a vérnyomás a célérték alá csökken, kezdje újra a fosztamatiniib-kezelést változatlan napi dózisban. Amennyiben a vérnyomás több mint 4 hétig ismételt 160/100 Hgmm vagy annál magasabb az agresszív antihypertensív kezelés ellenére, állítsa le a fosztamatiniib-kezelést.
<b>Hepatotoxicitás</b>	
GOT/GPT a normálérték felső határának legalább 3-szorosa és legfeljebb 5-szöröse	Amennyiben a betegnek tünetei vannak (például émelygés, hányás, hasi fájdalom): Függesztse fel a fosztamatiniib-kezelést. Ellenőrizze a májfunkciós paramétereket 72 óránként, amíg a GOT/GPT értékek már nem emelkedtek (a normálérték felső határának 1,5-szerese alatt) és az összbilirubin kevesebb, mint a normálérték felső határának 2-szerese. Kezdje újra a fosztamatiniib-kezelést a következő alacsonyabb napi adagban (lásd 1. táblázat).
	Amennyiben a betegnek nincsenek tünetei: Ellenőrizze a májfunkciós paramétereket 72 óránként, amíg a GOT/GPT értékek a normálérték felső határának 1,5-szerese alá csökkennek és az összbilirubin kevesebb, mint a normálérték felső határának 2-szerese. Mérlegelje a fosztamatiniib-kezelés felfüggesztését vagy a dózis csökkentését, ha a GOT/GPT és az összbilirubin ebben a kategóriában marad (GOT/GPT a normálérték felső határának 3-5-szöröse; és az összbilirubin kevesebb, mint a normálérték felső határának 2-szerese). Ha felfüggesztette a fosztamatiniib-kezelést, kezdje azt újra a következő alacsonyabb napi adagban (lásd 1. táblázat), amint a GOT/GPT értékek már nem emelkedtek (a normálérték felső határának 1,5-szerese alatt) és az összbilirubin kevesebb, mint a normálérték felső határának 2-szerese.

<b>Mellékhatás</b>	<b>Javasolt teendő</b>
GOT/GPT a normálérték felső határának legalább 5-szöröse és az összbilirubin kevesebb, mint a normálérték felső határának 2-szerese	Függesse fel a fosztamatiniib-kezelést. Ellenőrizze a májfunkciós paramétereket 72 óránként: Amennyiben a GOT és a GPT csökken, ellenőrizze azokat, amíg a GOT és a GPT már nem emelkedett (a normálérték felső határának 1,5-szerese alatt) és az összbilirubin kevesebb, mint a normálérték felső határának 2-szerese; kezdje újra a fosztamatiniib-kezelést a következő alacsonyabb napi adagban (lásd 1. táblázat). Amennyiben a GOT/GPT legalább 2 hétig a normálérték felső határának legalább 5-szöröse, állítsa le a fosztamatiniib-kezelést.
GOT/GPT a normálérték felső határának legalább 3-szorosa és az összbilirubin meghaladja a normálérték felső határának 2-szeresét	Állítsa le a fosztamatiniib-kezelést.
Emelkedett nem konjugált (indirekt) bilirubin, egyéb májfunkciós eltérések nélkül	Folytassa a fosztamatiniib-kezelést gyakori ellenőrzés mellett, mivel a nem konjugált (indirekt) bilirubinszint izolált emelkedése az UGT1A1-gátlás következménye lehet.
<b>Hasmenés</b>	
Hasmenés	A tünetek jelentkezése után korán kezelje a diarrhoeát szupportív intézkedések segítségével (például diétamódosítás, hidrálás és/vagy diarrhoea elleni gyógyszer), amíg a tünet(ek) megszűnik (megszűnnek). Amennyiben a tünet(ek) súlyossá válik (válnak) (3. fokozatú vagy súlyosabb), átmenetileg függesse fel a fosztamatiniib-kezelést. Amennyiben a diarrhoea súlyossága enyhül (1. fokozat), folytassa a fosztamatiniib-kezelést a következő alacsonyabb napi dózisban (lásd 1. táblázat).
<b>Neutropenia</b>	
Neutropenia	Amennyiben az abszolút neutrophilszám csökken ( $1,0 \times 10^9/l$ alatt) és 72 óra múlva is alacsony marad, átmenetileg függesse fel a fosztamatiniib-kezelést, amíg ez normalizálódik (abszolút neutrophilszám $1,5 \times 10^9/l$ felett). Kezdje újra a fosztamatiniib-kezelést a következő alacsonyabb napi dózisban (lásd 1. táblázat).

GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz;

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

#### *Májkárosodás*

A fosztamatiniib súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem alkalmazható. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a fosztamatiniib-kezelés során a májfunkció ellenőrzése szükséges. A thrombocytaszám és a tolerálhatóság alapján szükség lehet az adagolási rend módosítására (lásd 1. és 2. táblázat, illetve 4.4 pont).

#### *Idősek*

Idős betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

#### *Gyermekek és serdülők*

A fosztamatiniib 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a nemklinikai vizsgálatok során az aktívan növekedő csontokra kifejtett mellékhatások miatt (lásd 5.3 pont) nem alkalmazható.

### Az alkalmazás módja

A fosztamatinib szájon át alkalmazandó.

A tablettákat naponta kétszer, egészben, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni (lásd 5.2 pont). Gyomorproblémák esetén a tablettákat étkezés közben kell bevenni.

### **4.3. Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

### **4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az adatok placebo-kontrollos ITP populáción alapulnak, ha nincs másként jelölve.

#### Segédanyagok:

A TAVLESSE 100 mg filmtabletta tablettánként 23 mg nátriumot tartalmaz, ami az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által felnőttek esetében ajánlott napi legfeljebb 2 g nátriumbevitelnek az 1,2%-a.

A TAVLESSE 150 mg filmtabletta tablettánként 34 mg nátriumot tartalmaz, ami az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által felnőttek esetében ajánlott napi legfeljebb 2 g nátriumbevitelnek az 1,7%-a.

#### Hypertonia

Az egészséges önkénteseknél tanulmányozott dózisokban az R406 (a fosztamatinib fő aktív metabolitja) vérnyomásra kifejtett hatása dóziszfüggőnek tűnik és különbözik az egyes alanyok között. A placebo-kontrollos ITP populációban emelkedett vérnyomásról, azon belül hypertonia kialakulásáról számoltak be a fosztamatinibbel kezelt betegeknél. Hypertensív krízis 1 betegnél (1%) fordult elő. Az ismert hypertóniás betegek érzékenyebbek lehetnek a fosztamatinib hypertensív hatásaira. Klinikai vizsgálatokban a vérnyomásra gyakorolt hatások a kezelés leállítása után egy héten belül megszűntek.

A fosztamatinib-kezelés alatt a beteg vérnyomását – amíg az stabil nem lesz –kéthetente, majd havonta ellenőrizni kell, és a vérnyomás szabályozottságának biztosítása érdekében antihypertensív kezelést kell kezdeni, illetve annak adagját módosítani kell. Amennyiben a megfelelő kezelés ellenére perzisztál a magas vérnyomás, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a fosztamatinib-kezelés felfüggesztését, az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását (lásd 4.2 pont).

#### Kóros májfunkciós értékek és a hepatotoxicitás kockázata

A placebo-kontrollos vizsgálatokban a fosztamatinibbel kezelt betegek 9%-ánál mutattak a laboratóriumi vizsgálatok a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GOT/GPT szinteket, ami a placebóval kezelt betegeknél nem fordult elő.

Szórványos adatok a hyperbilirubinaemia fokozott kockázatára utalnak az UGT1A1 genetikai polymorphismusa, azaz Gilbert-kór esetén, így ezeket a betegeket a kezelőorvosnak rendszeres megfigyelés alatt kell tartania (lásd 4.2 pont).

A transzaminázszintek minden beteg esetében a dózismódosítás után 2-6 héten belül általában visszatértek a kiindulási szintre. A kezelés alatt a kezelőorvosnak havonta ellenőriznie kell a májfunkciót. Amennyiben a GOT vagy GPT emelkedése meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát, a kezelőorvosnak a kezelés felfüggesztése, a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása

révén kell kezelnie a hepatotoxicitást. A normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó, egyidejű összbilirubinszint-emelkedés esetén a kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

#### Teljes vérkép

A kezelőorvosnak havonta ellenőriznie kell a teljes vérképet, beleértve a thrombocytaszámot, amíg stabil thrombocytaszámot (legalább 50 000/mikroliter) nem ér el. Ezután továbbra is rendszeresen ellenőriznie kell a teljes vérképet, beleértve a neutrophilszámot is.

#### Diarrhoea

A diarrhoea a fosztamatinib-kezelés leggyakoribb mellékhatása, ugyanakkor súlyos diarrhoea a betegek 1%-ánál fordult elő. Ellenőrizni kell, hogy nem alakul-e ki diarrhoea a betegeknél, és azt a tünetek jelentkezése után korán szupportív intézkedések segítségével (például diétamódosítás, hidrálás és/vagy diarrhoea elleni gyógyszerek) kezelni kell. Amennyiben a diarrhoea súlyossá válik (3. fokozatú vagy súlyosabb), a fosztamatinib alkalmazását fel kell függeszteni, a dózist csökkenteni kell, illetve a kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

#### Neutropenia

A fosztamatinibbel kezelt betegek 7%-ánál neutropenia, 1%-uknál pedig lázas neutropenia fordult elő. A neutropeniás betegek érzékenyebbek lehetnek a fertőzésekkel szemben.

A kezelőorvosnak havonta ellenőriznie kell az abszolút neutrophilszámot. A kezelőorvosnak a toxicitást a fosztamatinib alkalmazásának felfüggesztése, a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása révén kell kezelnie (lásd 4.2 pont).

#### Fertőzések

A klinikai vizsgálatokban fertőzésekről, köztük pneumoniáról és légúti infekciókról számoltak be (lásd 4.8 pont).

A kezelés alatt ellenőrizni kell, hogy nem alakul-e ki fertőzés a betegnél. Fertőzés esetén a kezelőorvosnak értékelnie kell a terápia folytatásából eredő előnyöket, illetve annak kockázatát.

#### Csont remodeling

Mivel *in vitro* kimutatták, hogy a fosztamatinib nem csupán az SYK-t, hanem más, a csontmetabolizmusban szerepet játszó tirozin-kinázokat is célba vesz (például VEGFR, RET), a csont remodelingre vagy csontképződésre kifejtett, lehetséges, nem célzott hatásokat még nem határozták meg, különösen osteoporosisban szenvedő betegeknél, fracturát elszenvedett betegeknél vagy fiatal felnőtteknél, akiknél az epiphysis fúzió még nem történt meg. Ezért az ilyen betegek szorosabb ellenőrzése javasolt. Csonttörés gyógyulása alatt a kezelőorvosnak alaposan értékelnie kell a terápia folytatásából eredő előnyöket, illetve annak kockázatát.

### **4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Egyéb gyógyszerek hatása a fosztamatinibre

A rifampicin, egy erős CYP3A4 induktor (600 mg naponta egyszer 8 napig) és a fosztamatinib egyszeri, 150 mg-os adagjának egyidejű alkalmazása mellett az R406 AUC 75%-kal, a  $C_{max}$  pedig 59%-kal csökkent.

A fosztamatinib erős CYP3A4 induktorokkal való egyidejű alkalmazása csökkenti az R406 expozícióját, ami csökkent hatásosságot eredményezhet. Ezért a fosztamatinib erős CYP3A4 induktorokkal való egyidejű alkalmazása nem javasolt.

A fosztamatinib erős CYP3A4 gátlókkal való egyidejű alkalmazása növeli az R406 (a fő aktív metabolit) expozícióját, ami növelheti a mellékhatások kockázatát. Erős CYP3A4 gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén a betegeknek figyelemmel kell kísérni, hogy nem alakul-e ki náluk olyan fosztamatinib-toxicitás, amely dóziscsökkentést igényelne (lásd 2. táblázat). Erős CYP3A4 gátlókkal történő, rövid ideig tartó, például gombaellenes vagy antibakteriális kezelés esetén a kiegészítő kezelés kezdetétől fogva indokolt lehet a dóziscsökkentés. Erős CYP3A4 gátló jelenléte esetén a fosztamatinib adagolási gyakoriságának felére csökkentése indokolt (vagyis naponta kétszer 150 mg-ról naponta egyszer 150 mg-ra, illetve naponta kétszer 100 mg-ról naponta egyszer 100 mg-ra). Az erős CYP3A4 gátlóval végzett kezelés leállítását után 2-3 nappal a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a fosztamatinib erős CYP3A4 gátló egyidejű alkalmazása előtti adagjának visszaállítását.

A ketokonazol, egy erős CYP3A4 gátló (200 mg naponta kétszer 3,5 napig) és a fosztamatinib egyszeri, 80 mg-os (a 150 mg adat 0,53-szorosa) adagjának egyidejű alkalmazása mellett az R406 AUC 102%-kal, a  $C_{max}$  pedig 37%-kal növekedett.

A fosztamatinibvel történő egyidejű alkalmazás esetén erős CYP3A4 gátló hatással bíró, egyéb gyógyszerek a következők:

*boceprevir, kobicisztát, konivaptán, danoprevir és ritonavir, elvitegravir és ritonavir, grapefruit lé, indinavir és ritonavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir és ritonavir, paritaprevir és ritonavir és (ombitaszvir és/vagy daszabuvir), pozakonazol, ritonavir, szakvinavir és ritonavir, telaprevir, tipranavir és ritonavir, troleandomicin, vorikonazol, klaritromicin, diltiazem, idelaliszib, nefazodon, nelfinavir*

A verapamil, egy közepes erősségű CYP3A4 gátló (80 mg naponta háromszor 4 napig) és a fosztamatinib egyszeri, 150 mg-os adagjának egyidejű alkalmazása mellett az R406 (a fő aktív metabolit) AUC 39%-kal, a  $C_{max}$  pedig 6%-kal növekedett.

*A gyomor pH növekedése nem befolyásolja az R406 expozícióját*

A fosztamatinib 150 mg ranitidinnel (egy H<sub>2</sub>-blokkoló, amely növeli a gyomor pH-ját) való alkalmazása mellett nem változott klinikailag relevánsan az R406 expozíció.

*A fosztamatinib hatása egyéb gyógyszerekre*

*CYP3A4 szubsztrát*

A fosztamatinib egyidejű alkalmazása növelheti egyes CYP3A4 szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját. A betegeknek ellenőrizni kell a CYP3A4 szubsztrátját képező olyan gyógyszerek esetleges toxikus hatásait, amelyek esetén dóziscsökkentésre lehet szükség, ha fosztamatinibvel egyidejűleg alkalmazzák azokat.

A szimvasztatin (egyszeri 40 mg-os dózis) és a fosztamatinib naponta kétszer alkalmazott, 100 mg-os adagjának egyidejű adása 64%-kal növelte a szimvasztatin AUC értékét és 113%-kal a  $C_{max}$ -ot, illetve 66%-kal a szimvasztatinsav AUC értékét és 83%-kal a  $C_{max}$ -ot.

A midazolám (egyszeri 7,5 mg-os dózis) és a fosztamatinib naponta kétszer alkalmazott, 100 mg-os adagjának egyidejű adása 23%-kal növelte a midazolám AUC értékét és 9%-kal a  $C_{max}$ -ot.

A 0,03 mg etinilösztadiol tartalmú kombinált hormonális fogamzásgátlók és a fosztamatinib naponta kétszer alkalmazott, 100 mg-os adagjának egyidejű adása 28%-kal növelte az AUC értéket és 34%-kal a  $C_{max}$ -ot.

*BCRP és P-gp szubsztrát*

A fosztamatinib egyidejű alkalmazása növelheti a P-gp szubsztrátok (pl. digoxin) és a BCRP szubsztrátok (pl. roszuvasztatin) koncentrációját. Ezeknek a gyógyszereknek a toxicitását figyelemmel kell kísérni, mivel dóziscsökkentésre lehet szükség a fosztamatinibvel való egyidejű alkalmazás esetén. A roszuvasztatin esetében mérlegelni kell egy másik kezelésre történő átváltást, míg a digoxinnál további terápiás gyógyszer-szint-monitorozásra lehet szükség.

A roszuvasztatin (egyszeri 20 mg-os dózis) és a fosztamatinib naponta kétszer alkalmazott, 100 mg-os adagjának egyidejű adása 95%-kal növelte a roszuvasztatin AUC értékét és 88%-kal a  $C_{max}$ -ot.

A digoxin (naponta egyszeri 0,25 mg) és a fosztamatinib naponta kétszer alkalmazott, 100 mg-os adagjának egyidejű adása 37%-kal növelte a digoxin AUC értékét és 70%-kal a  $C_{max}$ -ot.

#### *CYP2C8 szubsztrát*

A fosztamatinib egyidejű alkalmazása nem befolyásolja a CYP2C8 szubsztrátját képező gyógyszerek expozícióját. A CYP2C8 szubsztrát gyógyszereknél nem szükséges a dózis módosítása.

A pioglitazon (egyszeri 30 mg-os dózis) és a fosztamatinib naponta kétszer alkalmazott, 100 mg-os adagjának egyidejű adása 18%-kal növelte a pioglitazon AUC értékét és 17%-kal a  $C_{max}$ -ot. A hidroxipioglitazon AUC értéke 10%-kal, a  $C_{max}$  pedig 9%-kal csökkent.

#### *A warfarinra kifejtett hatás*

Mivel az SYK-gátlás hatást fejthet ki a thrombocytá-aggregációra, szükség esetén monitorozni kell az antikoaguláns aktivitást (pl. INR), amikor szűk terápiás indexszel rendelkező antikoaguláns szereket, például warfarint alkalmaznak fosztamatinibbel egyidejűleg.

A JAK-inhibitorokkal, TPO-RA szerekkel, rituximabbal vagy egyéb immunmoduláns szerekkel történő, egyidejű alkalmazást nem vizsgálták.

#### *In vitro vizsgálatok*

A fosztamatinib *in vitro* a humán P-gp efflux transzporter inhibitora.

A CYP3A4 és az UGT1A9 szerepet játszik az R406 metabolizmusában. Az R406 a P-gp szubsztrátja, de nem szubsztrátja az egyéb fő transzportereknek (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 és BCRP). Az R406 gátolhatja a CYP3A4 és a BCRP, illetve indukálhatja a CYP2C8 aktivitását. Az R406 nem gátolja a CYP2C8-at és az UGT2B7-et.

Az R406 az UGT1A1 inhibitora. Az UGT1A1 gátlása a nem konjugált bilirubin szintjének emelkedését eredményezheti egyéb májfunkciós eltérések nélkül. A nagyrészt az UGT1A1 révén metabolizálódó gyógyszerek esetén a betegeknek monitorozni kell a toxikus hatásokat.

Bár az R406 *in vitro* nem mutat gátló aktivitást az UGT2B7 ellen és *in vivo* gyenge UGT1A1-inhibitornak tekinthető, az egyéb UGT-kre kifejtett hatást nem határozták meg. Ezért a paracetammal történő együttes alkalmazás esetén a lehetséges farmakokinetikai gyógyszer-kölcsönhatás nem ismert.

## **4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás**

### *Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás*

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább egy hónapig az utolsó adag bevitelét követően.

### *Terhesség*

Az állatkísérletek eredményei és a hatásmechanizmusa alapján a fosztamatinib magzati károsodást válthat ki, ha terhes nőknél alkalmazzák. A terhes nőket fel kell világosítani a magzattal kapcsolatos potenciális kockázatról.

A klinikai vizsgálatok során létrejött terhességek egészséges újszülötteket, valamint halvaszületéseket/spontán abortust és vetéléseket eredményeztek (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Amennyiben a beteg a fosztamatinib szedése alatt esik teherbe, a kezelést le kell állítani. A fosztamatinib ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 és 5.3 pont).

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a fosztamatinib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a fosztamatinib metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A fosztamatinib alkalmazásának ideje alatt és az utolsó adagot követő legalább egy hónapra a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a fosztamatinib emberi termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban. Az állatkísérletekben megfigyelt, csökkent vemhességi ráta alapján a fosztamatinib hatással lehet a női termékenységre (lásd 5.3 pont).

Az állatkísérletek során a hím termékenységre kifejtett mellékhatást nem igazolták. Mivel nincs bizonyíték a mutagén vagy klasztogén potenciálra, apai gyógyszeralkalmazás miatti fejlődési rendellenességek miatt nem merülnek fel aggályok.

#### **4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A fosztamatinib várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegnek kerülnie kell a gépjárművezetést és a gépek kezelését, ha szédül.

#### **4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A placebokontrollos ITP vizsgálatokban a súlyos mellékhatások a febrilis neutropenia, a diarrhoea, a pneumonia és a hipertensív krízis voltak, amelyek a fosztamatinibbel kezelt betegek 1-1%-ánál fordultak elő. Emellett a fosztamatinibbel kezelt betegeknél megfigyelt, súlyos mellékhatások közé tartozott a dyspnoea és a hypertonia (mindkettő 2%); valamint a neutropenia, arthralgia, mellkasi fájdalom, diarrhoea, szédülés, nephrolithiasis, végtagfájdalom, fogfájás, syncope és a hypoxia (mind 1%).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok alapján és a primer szervrendszeri kategória (SOC) szerint rendezve az egyes MedDRA által preferált kifejezések tekintetében kerülnek bemutatásra. A mellékhatásokat az egyes szervrendszeri kategóriákon belül gyakoriság alapján osztályoztuk és csökkenő súlyossági sorrendben soroltuk fel. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása**

MedDRA szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Tüdőgyulladás
	Gyakori	Felső légúti fertőzés, légúti fertőzés, bronchitis, alsó légúti fertőzés, vírusos felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Neutropenia, febrilis neutropenia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szédülés
	Gyakori	Dysgeusia, fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertonia
	Nem gyakori	Hypertensiv krízis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Diarrhoea, nausea, gyakori bélmozgás
	Gyakori	Gyomortáji fájdalom, hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, erythemás kiütés, macularis kiütés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Mellkasi fájdalom, fáradékonyság, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz szint, megnövekedett vérnyomás, kóros diastolés vérnyomás, emelkedett diastolés vérnyomás, emelkedett systolés vérnyomás, emelkedett májenzimszintek, kóros májfunkciós eredmények
	Gyakori	Csökkent neutrophilszám

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A fosztatinib alkalmazásával kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a hypertonia, a májfunkciós eltérések, a diarrhoea, a neutropenia és a fertőzések voltak.

*Hypertonia*

Egészséges alanyoknál a fosztatinibbel végzett, korai vizsgálatokban a vérnyomás emelkedése dóziszfüggő volt (lásd 4.4 pont). A hypertensív események ezeknél az alanyoknál a kezelés elhagyását követően napokon belül reverzibilisek voltak.

A placebo-kontrollos ITP populációban hypertensióval kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be a fosztatinibbel kezelt betegek 27,5%-ánál, valamint a placebóval kezelt betegek 12,5%-ánál a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A hyperteniával kapcsolatos mellékhatások többségében enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, súlyos hypertonia a fosztatinibbel kezelt betegek közül 2-nél, a placebóval kezelt betegek közül pedig 1 betegnél jelentkezett. Súlyos mellékhatásként hypertensiv krízisről számoltak be, amely a fosztatinibbel kezelt betegek közül 1-nél (1%) jelentkezett. Dózismódosításra (csökkentés vagy a kezelés megszakítása) a fosztatinibbel kezelt betegek közül 4-nél volt szükség, a placebóval kezelt betegek közül pedig senkinél sem. Hyperteniával kapcsolatos mellékhatás miatt a vizsgálati gyógyszert a placebo-csoportban 1 betegnél, a fosztatinib csoportban pedig egyenél sem vonták vissza.

A fosztatinibbel kezelt betegeknek körülbelül 20%-a igényelt legalább 1 beavatkozást hypertensióval kapcsolatos események miatt: az antihypertensív gyógyszer adagjának növelését és/vagy új antihypertensív gyógyszer beállítását.

### *Kóros májfunkciós értékek és a hepatotoxicitás kockázata*

Az egészséges önkéntesekkel végzett, I. fázisú vizsgálatokban a májenzimek (GOT és GPT) enyhe vagy közepes mértékű emelkedését figyelték meg a fosztamatinibbel kezelt alanyoknál, amely gyakrabban fordult elő a magasabb vizsgált dózisosknál (250 mg szájon át, naponta kétszer). Ezek az elváltozások enyhék voltak és mind reverzibilisek (lásd 4.4 pont).

A placebo-kontrollos ITP populációban a fosztamatinibbel kezelt betegek 11%-ánál, illetve 9%-ánál jelentettek a transzamináz-szint emelkedésével járó mellékhatásokat (GOT emelkedés, illetve GPT emelkedés). A transzaminázszint emelkedése minden esetben enyhe vagy közepes mértékű volt, és 8 betegnél tett szükségessé dózismódosítást (dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása). Egy beteg hagyta abba a fosztamatinib-kezelést a transzaminázszint emelkedése (GPT emelkedés) miatt; ez a kezelés abbahagyása után normalizálódott.

A placebo-kontrollos ITP populációban a fosztamatinibbel kezelt betegek 9%-ánál mutattak a laboratóriumi vizsgálatok a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GOT/GPT szinteket, ami a placeboval kezelt betegeknél nem fordult elő. A maximális GOT és/vagy GPT szint 1 fosztamatinibbel kezelt betegnél meghaladta a normálérték felső határának 10-szeresét. A dózismódosítás után 2-4 héten belül a transzamináz-szintek visszatértek a kiindulási szintre. A transzamináz-szint megemelkedéséig eltelt, medián (tartomány) idő 58 nap (43-127), az egyes események medián (tartomány) időtartama pedig 14,5 nap (6-28 nap) volt.

### *Hasmenés*

A klinikai fejlesztési programban a gastrointestinalis panaszok, nevezetesen a nem fertőző hasmenéses események, a leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartoztak a fosztamatinibbel kezelt betegeknél. A nem fertőző hasmenéses események egyértelműen a fosztamatinib-kezeléshez köthetőnek tekinthetők (lásd 4.4 pont).

A placebo-kontrollos ITP populációban a nem fertőző diarrhoea volt a leggyakrabban jelentett gastrointestinalis panasz, a fosztamatinibbel kezelt alanyok 31%-ánál jelentkezett. A nem fertőző hasmenéses események leggyakrabban enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Közepesen súlyos diarrhoea esetén az alanyok többsége diarrhoea elleni gyógyszert (loperamid) kapott a tünetek enyhítése céljából. Súlyos diarrhoeáról a fosztamatinibbel kezelt betegek 1%-ánál számoltak be a placebo-kontrollos időszakban. A fosztamatinibbel kezelt alanyok körülbelül 5%-ánál tettek jelentést dózismódosításról (kezelés megszakítása vagy az adag csökkentése); azonban diarrhoeával kapcsolatos nemkívánatos események miatt egyetlen fosztamatinibbel kezelt alany hagyta abba a vizsgálati gyógyszer szedését a placebo-kontrollos időszakban.

A placebo-kontrollos időszakban a fosztamatinibbel kezelt betegek hozzávetőleg 25%-ánál jelentkezett nem fertőző diarrhoea a kezelés első 12 hete alatt. Azon fosztamatinibbel kezelt betegeknél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos diarrhoea jelentkezett, a közepesen súlyos vagy súlyos diarrhoea első megjelenéséig eltelt medián idő 57 nap, az események medián időtartama pedig 15 nap volt.

### *Neutropenia*

Az I. fázisú, humán alanyokkal végzett, kezdeti vizsgálatban megfigyelték, hogy magasabb fosztamatinib dózisok esetén (legfeljebb 300 mg naponta kétszer) a fosztamatinib biológiailag aktív komponense szignifikánsan csökkentette a neutrophilszámot, ami a kezelés leállítását követően gyorsan visszaállt (lásd 4.4 pont). A normalizálódás gyorsasága inkább kompartment hatásra utalt, semmint a progenitorokra kifejtett hatásra. A neutrophilekre gyakorolt hatást valamennyi klinikai programban megfigyelték.

A placebo-kontrollos ITP populációban neutropenia mellékhatásról számoltak be a fosztamatinib csoportba tartozó betegek 7%-ánál, míg a placebo csoportban egy betegnél sem jelentkezett ilyen mellékhatás. A legtöbb esetben a neutropenia mellékhatás nem társult fertőzéssel és enyhe vagy közepesen súlyos volt. Súlyos neutropeniáról 2 betegnél számoltak be; közülük egyénél súlyos

mellékhatásként febrilis neutropenia alakult ki, amelyet ismeretlen fertőzésnek tulajdonítottak. Három beteg igényelt dózismódosítást neutropenia miatt a protokoll szerint, míg a vizsgálati gyógyszert neutropenia miatt egy betegnél leállították. Egy kivétellel valamennyi neutropenia mellékhatás megszűnt a vizsgálat végéig.

A placebo-kontrollos ITP populációban a placebóval kezelt betegeknek egy sem, a fosztamatinibbel kezelt betegek közül pedig 2-nél a neutrophilszám  $\geq 0,5$  és  $< 1,0 \times 10^9/l$  közé csökkent. A fosztamatinibbel kezelt betegek közül 7-nél, a placebóval kezelt betegek közül pedig 1-nél a neutrophilszám  $\geq 1,0$  és  $< 1,5 \times 10^9/l$  közé csökkent. Egy betegnél sem csökkent a neutrophilszám  $0,5 \times 10^9/l$  alá.

### *Fertőzések*

A placebo-kontrollos ITP populációban fertőzéssel kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be a fosztamatinibbel kezelt betegek 30%-ánál, valamint a placebóval kezelt betegek 20%-ánál (lásd 4.4 pont). A légutakat érintő fertőzések alkották a mellékhatások 60%-át a fosztamatinib csoportban és 40%-át a placebo csoportban. A fosztamatinib programban nem számoltak be szisztémás opportunist fertőzésekről. Fertőzések kapcsán a súlyos mellékhatások nem voltak gyakoriak. A súlyos fertőzések események közé tartozott a pneumonia és az influenzaszerű betegség (1-1 beteg a fosztamatinib csoportban) és a sepsis (1 beteg a placebo csoportban). A fosztamatinib csoportban 1 beteg hagyta abba a vizsgálati kezelést fertőzés (pneumonia) miatt. A neutropenia ritkán társult fertőzéssel.

### *Idősek*

A fosztamatinibbel végzett klinikai vizsgálatokban az összes beteg 16,4%-a volt 65 éves vagy idősebb, 2,4% pedig 75 éves vagy idősebb. Általánosságban a mellékhatások incidenciája magasabb volt az időseknél.

A 65 éves vagy idősebb betegek közül 6-nál (21%) jelentkezett súlyos mellékhatás és 5-nél (18%) jelentkezett olyan mellékhatás, amely a kezelés leállítását eredményezte, míg a 65 évesnél fiatalabb betegek közül 7-nél (9%) jelentkezett súlyos mellékhatás és 5-nél (7%) vezetett a mellékhatás a kezelés megvonásához. A fosztamatinibbel kezelt, 65 éves vagy idősebb betegek közül 11 betegnél (39%), a placebo csoportban pedig 2-nél (18%) jelentkezett hypertonia, míg a 65 évesnél fiatalabb betegeknek fosztamatinib esetén 17 (23%), illetve placebo esetén 4 (11%) betegnél.

### *Feltételezett mellékhatások bejelentése*

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9. Túladagolás**

A fosztamatinib túladagolásnak nem létezik specifikus ellenszere, és a dialysissal eltávolított R406 mennyisége elhanyagolható. A klinikai fejlesztési programban nem tapasztaltak túladagolást. Túladagolás esetén a kezelőorvosnak szoros megfigyelés alatt kell tartania a beteget a 4.2 pontban leírt mellékhatások jeleinek és tüneteinek szempontjából, és szupportív terápiával kell kezelnie a mellékhatásokat.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Vérzésellenes szerek, egyéb systemás haemostaticumok ATC kód: B02BX09

### Hatásmechanizmus

A fosztamatinib hatását fő metabolitján, az R406-on keresztül fejt ki hatékony módon. Ez egy tirozin-kináz-inhibitor, amely igazolt aktivitást mutat a lép tirozin-kináz (SYK) ellen. Az R406 gátolja a B-sejt receptorok és az Fc-aktiváló receptorok szignáltranszdukcióját, amelyek kulcsszerepet játszanak az antitest-mediált sejtválaszban. A fosztamatinib metabolitja, az R406 csökkenti a thrombocyták antitest-mediált destrukcióját.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A fosztamatinib hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (C788-047 és C788-048) igazolták korábban kezelt, perzisztens (diagnózis óta 3-12 hónapja fennálló) vagy chronicus (diagnózis óta több mint 12 hónapja fennálló) ITP-ben szenvedő, felnőtt betegeknél.

#### *Randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok*

Összesen 150 olyan, perzisztens vagy chronicus ITP-ben szenvedő beteget vontak be két identikus, kettős vak, placebo-kontrollos, különböző országokban végzett vizsgálatba, akik nem reagáltak megfelelően a korábbi kezelésre (beleértve a kortikoszteroidokat, az immunglobulinokat, a splenectomiát és/vagy a thrombopoietin-receptor-agonistákat).

Mindkét vizsgálatban 2:1 arányban sorolták be véletlenül a betegeket 24 hetes fosztamatinib- vagy placebo-kezelésre; a véletlen besorolást az azt megelőző splenectomia és a thrombocytopenia súlyossága szerint stratifikálták. A stabil, egyidejű ITP kezelés (glükokortikoidok [kevesebb mint 20 mg prednizon ekvivalens naponta], azatioprin vagy danazol) megengedett volt, és szükség esetén engedélyezett volt a mentő kezelés. Minden beteg kezdetben napi kétszer 100 mg adagban kapta a vizsgálati gyógyszert (vagy annak megfelelő placebo). A thrombocytaszám és a tolerálhatóság alapján a dózist a betegek 86%-ánál napi kétszer 150 mg-ra (vagy annak megfelelő placebo) emelték a 4. héten vagy később.

A placebo-kontrollos vizsgálatokba bevont betegek medián életkora 54 év volt (tartomány: 20-88 év; medián életkor a C788-047-ben 57,0 év, a C788-048-ban pedig 49,5 év), a betegek többsége nő (61%) és fehér (93%) volt. A megelőző ITP kezelések száma eltérő volt (medián 3, tartomány 1-14), a leggyakoribbak a kortikoszteroidok (94%), az immunglobulinok (53%) és a thrombopoietin-receptor-agonisták (TPO-RA) (48%) voltak. A legtöbb beteg chronicus ITP-ben szenvedett (93%), az ITP diagnózisának felállítása óta eltelt medián idő 8,5 év volt, és 35%-nál végeztek splenectomiát. A vizsgálat indulásakor a medián thrombocytaszám 16 000/mikroliter volt (a betegek csaknem felénél [45%] kevesebb mint 15 000/mikroliter), és 47% kapott stabil ITP terápiát. A fosztamatinibbal kezelt 102, ITP-ben szenvedő beteg közül 28 (27%) volt 65 éves vagy idősebb, 11 (11%) pedig 75 éves vagy idősebb.

A C788-047 vizsgálatba 76 beteget soroltak be véletlenszerűen; 51 beteget a fosztamatinib csoportba, 25-öt pedig a placebo csoportba. A C788-048 vizsgálatba 74 beteget soroltak be véletlenszerűen; 50 beteget a fosztamatinib csoportba, 24-et pedig a placebo csoportba. A fosztamatinib hatásossága az elsődleges végponton, a stabil thrombocytaszám válaszon alapult (legalább 50 000/mikroliter a 6 vizit közül legalább 4-nél a 14-24. hét között). A 4. táblázat mutatja be a vizsgálati eredményeket a C788-047 és a C788-048 vizsgálatban.

**4. táblázat: A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok eredményei**

Vizsgálati eredmények	Statisztikai paraméterek	C788-047 vizsgálat		C788-048 vizsgálat		Összesített vizsgálatok		Refrakter populáció <sup>6</sup>	
		Foszta (N = 51)	PBO (N = 25)	Foszta (N = 50)	PBO (N = 24)	Foszta (N = 101)	PBO (N = 49)	Foszta (N = 72)	PBO (N = 33)
Stabil thrombocytaszám válasz <sup>1,2</sup>	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	CI 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-érték	p <sup>3</sup> = 0,0471		NS		p <sup>3</sup> = 0,0071		p <sup>3</sup> = 0,0287	
Alkalmasság a C788-049 vizsgálatban <sup>4</sup> való részvételre a 12 héten <sup>5</sup>	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Befejezett vizsgálat (24. hét)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

<sup>1</sup> Beleértve minden beteget, akiknél rendelkezésre áll a thrombocytaszám, és kizárva az olyan betegeket, akiknél a thrombocytaszámot a mentő kezelés után mérték a 10. hetet követően.

<sup>2</sup> Stabil thrombocytaszám válasz meghatározása: legalább 50 000/mikroliter thrombocytaszám a 6 vizitból legalább 4-en a 14-24. hét között.

<sup>3</sup> p-érték a Fisher-féle egzakt próbából

<sup>4</sup> C788-049: nyílt jelölésű kiterjesztéses vizsgálat

<sup>5</sup> A 12 hét elteltével a kezelésre nem reagáló betegek voltak alkalmasak a nyílt jelölésű kiterjesztéses vizsgálatba történő részvételre.

<sup>6</sup> A refrakter betegpopuláció azon betegek alcsoportja, akik korábban legalább három ITP-terápiában részesültek Foszta = fosztamatinib; PBO = placebo; NS = a kezelési karok között nem igazolódott statisztikailag szignifikáns különbség

A legtöbb reszponder esetében (17 reszponder közül 11-nél) 6 héten belül, a stabil reszponderek esetében pedig 12 héten belül figyeltek meg kezdeti terápiás választ (thrombocytaszám legalább 50 000/mikroliter).

A stabil reszpondereknél a medián thrombocytaszám 95 000/mikroliterre emelkedett a kiindulás utáni viziteken, maximális értéke 150 000/mikroliter volt. A fosztamatinibbel kezelt betegek 30%-ánál és a placeboval kezelt betegek 45%-ánál volt szükség mentő kezelésre.

A placebo-kontrollos vizsgálatok során a vérzés incidenciája 29% volt a fosztamatinib karon és 37% a placebo karon. A közepesen súlyos vagy súlyos vérzéssel kapcsolatos nemkívánatos események (16,3%, illetve 9,9%) és a súlyos nemkívánatos események (10,2%, illetve 5,0%) incidenciája körülbelül kétszeres volt a placebo csoportban a fosztamatinib csoporthoz képest. Csupán egy fosztamatinibbel kezelt alany tapasztalt súlyos vérzéssel kapcsolatos eseményt (contusio), míg a placeboval kezelt alanyok közül háromnál jelentkezett súlyos esemény (haemorrhagia gastrointestinalis, menorrhagia és petechiák). Összefoglalva, a fosztamatinib alkalmazása kapcsán csökkenő tendencia mutatkozott a vérzéssel kapcsolatos nemkívánatos események tekintetében a placebohoz képest; a csoportok közötti eltérések nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

#### *Alcsoportok elemzése*

A Tavlesse-szel kezelt betegeknél a thrombocytaszám választ az 5. táblázatnak megfelelően további elemzésnek vetették alá. A táblázat az összevont populációra (a C788-047 és a C788-048 vizsgálatból) és a refrakter betegpopulációra (azon betegek alcsoportja, akik korábban legalább három ITP-terápiában részesültek) vonatkozó eredményeket egyaránt tartalmazza. Az összes thrombocytaszám-paraméter esetében az összevont populációra vonatkozó eredmények összehasonlíthatóak a refrakter betegpopulációra vonatkozó eredményekkel.

**5. táblázat: A thrombocytaszám-paraméterek összefoglalása alcsoportonként – összevont betegpopuláció (C788-047 és C788-048) és refrakter betegpopuláció**

Paraméterek	Összevont populáció Fosztaminib N = 101	Refrakter betegpopuláció Fosztaminib N = 72
Thrombocytaszám válasz legalább 50 000/mikroliter a 12. héten, n(%)		
Igen	23 (22,8%)	14 (19,4%)
Nem	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Thrombocytaszám változása (mikroliter) a 12. héten a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest		
Medián	4 000	3 000
Tartomány	(-15 000, 220 000)	(-5 000, 159 000)
Medián thrombocytaszám (/mikroliter) változása az idő függvényében		
Medián	22 000	16 750
Tartomány	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

#### *Kiterjesztéses vizsgálat*

A C788-049 vizsgálat egy nyílt jelölésű kiterjesztéses vizsgálat. A C788-047-ben és a C788-048-ban részt vevő betegek, akik befejezték a 24 hetes kezelést, illetve akik nem reagáltak a kezelésre 12 hét után, alkalmassá váltak arra, hogy ebbe a vizsgálatba beválasszák őket. A betegek továbbra sem ismerhették meg, hogy a korábbi vizsgálatban milyen kezelést kaptak (fosztaminib vagy placebo), így ebben a vizsgálatban a kezdőadagjuk az utolsó thrombocytaszámon alapult.

A C788-049 vizsgálatban 123 beteg vett részt, 44 beteget soroltak be korábban véletlenszerűen placebo-ra, 79 beteget pedig fosztaminibre.

*Placebo keresztezés:* Egy prospektíven meghatározott elemzésben a korábbi vizsgálatban placebóval kezelt 44 alalnynál a fosztaminibre adott, stabil választ értékelték (a vizsgálat első 24 hetétől), amelynél a placebóra vonatkozó adatok szolgáltak komparátorként ehhez az objektív méréshez. Az alanyok közül 10 (22,7%) (beleértve azt az egyetlen alanyt, akit a korábbi vizsgálatban placebo reszponderként soroltak be) felelt meg a stabil válasz kritériumainak. Ezáltal a fosztaminibre és a placebóra adott válasz eltérése 20,5% volt (95%-os CI = 8,5-32,4).

*Kiterjesztés:* A C788-047, C788-048 és C788-049 vizsgálatokban stabil választ elérő betegek közül 18 alalnynál sikerült a legalább 50 000/mikroliter thrombocytaszámot legalább 12 hónapon keresztül fenntartani.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a fosztaminib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az olyan, chronicus immun thrombocytopeniában (ITP) szenvedő betegeknél a thrombocytopenia kezelésében, akik nem reagáltak kellőképpen a korábbi kezelésre (pl. kortikoszteroidok) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően vélhetően a bélben található enzimek által a fosztaminib előanyag gyorsan átalakul az aktív R406 metabolittá.

A fosztaminib szájon át történő alkalmazását követően az R406 átlagos abszolút biológiai hasznosulása 55% volt, nagymértékű variabilitás mellett (tartomány 30 – 85%). Az R406 medián  $t_{max}$  értéke körülbelül 1,5 óra volt (tartomány 1–4 óra). A plazmában elhanyagolható mennyiségben volt jelen fosztaminib.

A fosztamatinib egyszeri, 150 mg-os adagjának szájon át történő alkalmazása után az R406 átlagos ( $\pm$  szórás [SD]) becsült expozíciója a  $C_{max}$  esetén 550 ( $\pm$  270) ng/ml, az AUC esetén pedig 7080 ( $\pm$  2670) ng/ml volt. Az R406 expozíciója hozzávetőleg dózisarányos volt naponta kétszer 200 mg adagig (150 mg-os dózis 1,3-szerese). Az R406 körülbelül 2-3-szoros mennyiségben akkumulálódik naponta kétszer 100-160 mg esetén (150 mg-os dózis 0,67–1,06-szorosa).

#### Eloszlás

A fosztamatinib nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (98,3% a humán plazmában) és reverzibilisen oszlik el a vesejtekben. Az átlagos ( $\pm$  SD) eloszlási térfogat az R406 egyensúlyi állapotában 256 ( $\pm$  92) liter volt.

#### Biotranszformáció

A fosztamatinibet a bélben az alkalikus foszfatáz alakítja át az R406 fő aktív metabolittá. Az R406 nagyrészt metabolizálódik, főként CYP450-mediált oxidáció (CYP3A4 révén) és glükuronidáció (UDP-glükurozil-tanszferáz [UGT]1A9 révén) útján. Az R406 a fő összetevő a szisztémás keringésben, és minimális volt az expozíció az R406 metabolitjai esetén.

#### Elimináció/Kiválasztás

Embernél az R406 átlagos ( $\pm$  SD) terminális felezési deje körülbelül 15 ( $\pm$  4,3) óra. A beadott mennyiség radioaktivitásának körülbelül 20%-a volt kimutatható a vizeletben, főként az R406 N-glükuronidja formájában. Az anyavegyület renális kiválasztása alacsony volt. A fennmaradó radioaktivitás (~80%) a székletben jelent meg, főként az R406 két fő metabolitja formájában.

#### Linearitás/nem-linearitás

Az R406 farmakokinetikája lineáris és expozíciója hozzávetőleg dózisarányos volt naponta kétszer 200 mg adagig (150 mg-os dózis 1,3-szerese). Az R406 körülbelül 2-3-szoros mennyiségben akkumulálódik naponta kétszer 100–160 mg esetén (150 mg-os dózis 0,67–1,06-szorosa).

#### Kölcsönhatások élelmiszerekkel

A fosztamatinib beadása magas kalóriatartalmú, magas zsírtartalmú (fehérjéből 150, szénhidrátból 250 és zsírból 500-600 kalóriát nyújtó) ételekkel együtt 23%-kal növelte az R406 AUC értékét és 15%-kal a  $C_{max}$ -ot, ami arra utal, hogy a fosztamatinib alkalmazható étkezés közben vagy attól függetlenül is.

#### Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy a fosztamatinib hatása nem változik az életkor, nem, rassz vagy etnikum függvényében.

A fosztamatinib farmakokinetikája nem változik vesekárosodásban (kreatinin-clearance [ $CL_{cr}$ ] = 30 – < 50 ml/perc, a Cockcroft Gault egyenlet alapján becsült érték, és dialysist igénylő végstádiumú vesebetegség), illetve májkárosodásban (Child-Pugh A, B és C) szenvedő betegeknél.

### **5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Két fosztamatinibbel végzett, 4 hetes patkánykísérletben (kalcium- és nátrium-sók) a femurfej chondrodystrophiáját figyelték meg egyes állatoknál a legmagasabb dóziscsoportokban (amelyek még juvenilis/ fiatalok voltak a kezelési intervallumban), amely nem volt teljes mértékben reverzibilis a regenerációs időszak végére.

Egy 1 hónapos, juvenilis nyulakkal végzett vizsgálatban a fosztamatinib növekedésilemez- dysplasiát eredményezett a proximális femurban és a femoro-tibialis ízületben, és csökkentette a csontvelő cellularitását a femurban és a sternumban napi 30 és 60 mg/kg dózis mellett. A nőstényeknél minden

fosztamatinib dóziszánál (beleértve a napi 10 mg/kg adagot) növekedett a degenerált/necroticus ovarialis folliculusok száma. A növekedési lemezekben és az ovariumokban észlelt elváltozások megfelelnek az antiangiogenetikus hatásnak.

A fosztamatinib nem mutatkozott karcinogénnek egy 2 éves, egerekkel végzett vizsgálatban, amelyben az állatok gyomorszondán keresztül legfeljebb napi 500/250 mg/kg adagot kaptak, és nem volt karcinogén patkányoknál sem, gyomorszondán keresztül napi 45 mg/kg adagban alkalmazva. A fosztamatinib és fő aktív metabolitja (R406) nem volt mutagén egy *in vitro* bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban, illetve nem volt klasztogén egy *in vitro* humán lymphocytá kromoszómális aberrációs vizsgálatban és egy *in vivo* egércsontvelő micronucleus vizsgálatban.

Az állatkísérletek során a hím termékenységre kifejtett mellékhatást nem igazoltak. Mivel nincs bizonyíték a mutagén vagy klasztogén potenciálra, a férfi által közvetített születési rendellenességek miatt nem merülnek fel aggályok. Egy, szájon át alkalmazott fosztamatinibbel végzett termékenységi vizsgálatban az akár napi 40 mg/kg-os dózisok nem befolyásolták hím patkányoknál a párzási jellemzőket (pl. párzásig eltelt idő, szaporodókészség), a spermaparamétereket (pl. szám és motilitás) és a szervtömeget (pl. páros heretömeg). Ez a dózis a maximális ajánlott humán adag (MRHD) körülbelül 3,8-szeresének megfelelő R406 AUC-t jelent. Nőstény patkányoknál a párzási és termékenységi paraméterek egyikét sem befolyásolta az akár napi 11 mg/kg dózis. Ez a dózis az MRHD-hez hasonló R406 AUC-t jelent. Napi 25 mg/kg dóziszánál a vemhességi arány enyhe csökkenését és a beágyazódás utáni vetélések növekedését figyelték meg. Ez a dózis az MRHD 2,6-szeresének megfelelő R406 AUC-t jelent.

A reprodukciós állatkísérletekben a fosztamatinib alkalmazása vemhes patkányoknál és nyulaknál az organogenesis során nemkívánatos fejlődési kimenetelt eredményezett, beleértve az embryo-foetalis mortalitást (beágyazódás utáni vetélés), a növekedés zavarát (alacsony foetalis súly) és a struktúrális elváltozásokat (variációk és malformációk) a maximális ajánlott humán adagnál (MRHD) kialakuló humán expozíció körülbelül 0,3–10-szeresének megfelelő anyai expozíció (AUC) esetén.

Nőstény patkányoknál a vemhességi arány enyhe csökkenését és a beágyazódás utáni vetélések növekedését figyelték meg. Nemklinikai vizsgálatokban igazolták, hogy a fosztamatinib alkalmazása vemhesség alatt növelheti a magzati vetélés, növekedési retardáció kockázatát, és a vese (agenesis), valamint a társuló urogenitalis szövetek (pl. ureter) specifikus malformációjához, illetve a főerek és a csontrendszer fejlődésének variációihoz/malformációihoz vezethet. Ezek a hatások megfelelnek a fosztamatinib ismert célpontjainak, beleértve az SYK-t (célpont), a VEGFR-2-t (célon kívül) és a Ret-kinázt (célon kívül). A nemklinikai vizsgálatok alapján, a női termékenységgel kapcsolatos látens problémák nem várhatók a fosztamatinib elhagyása után.

Vemhes patkányoknál és nyulaknál az R406-ról bebizonyosodott, hogy átjut a placentán. Általánosságban véve az anyai plazma R406 koncentrációja magasabb volt, mint a foetalis plazma R406 koncentrációja.

Rágcsálókban az anyai plazmában 5–10-szer magasabb koncentrációban mutatták ki az R406-ot az anyatejben.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1. Segédanyagok felsorolása

#### Tablettamag

Mannitol

Nátrium-hidrogén-karbonát

Karboximetilkeményítő-nátrium (A típus)

Povidon (K30)

Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)  
Makrogol (3350)  
Talkum  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)

## **6.2. Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3. Felhasználhatósági időtartam**

5 év.

## **6.4. Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

## **6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése**

Magas sűrűségű fehér polietilén (HDPE) tartály alumínium fólia garanciazárral és fehér polipropilén (PP) gyermekbiztonsági kupakkal, két fehér, nem átlátszó, HDPE, szilikongélt tartalmazó nedvszívó tartállyal.

Kiszerelés: 30 és 60 db filmtabletta. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Tavlesse 100 mg filmtabletta  
EU/1/19/1405/001

Tavlesse 150 mg filmtabletta  
EU/1/19/1405/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. január 09.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
  
- B. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**
  
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
  
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TAVLESSE 100 mg filmtabletta  
fosztamatinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

126,2 mg fosztamatinib-dinátrium-hexahidrát filmtablettánként, ami 100 mg fosztamatinibnek felel meg.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

#### **5. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

#### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmtabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

TAVLESSE 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

TAVLESSE 100 mg filmtabletta  
fosztamatiniib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

126,2 mg fosztamatiniib-dinátrium-hexahidrát filmtablettánként, ami 100 mg fosztamatiniibnek felel meg.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

**5. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmtabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TAVLESSE 150 mg filmtabletta  
fosztamatinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

189,3 mg fosztamatinib-dinátrium-hexahidrát filmtablettánként, ami 150 mg fosztamatinibnek felel meg.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

#### **5. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmtabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

TAVLESSE 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

TAVLESSE 150 mg filmtabletta  
fosztamatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

189,3 mg fosztamatinib-dinátrium-hexahidrát filmtablettánként, ami 150 mg fosztamatinibnek felel meg.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

**5. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmtabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**TAVLESSE 100 mg filmtabletta**  
**TAVLESSE 150 mg filmtabletta**  
fosztamatiniib-dinátrium-hexahidrát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a TAVLESSE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TAVLESSE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a TAVLESSE-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TAVLESSE-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a TAVLESSE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

### **Milyen típusú gyógyszer a TAVLESSE?**

A TAVLESSE hatóanyaga a fosztamatiniib. Speciálisan egy tirozin-kináz elnevezésű enzimet céloz meg, amely fontos szerepet játszik a vérlemezkék lebontásában. Ezáltal a TAVLESSE korlátozza a vérlemezkék lebontását az immunrendszer által és növeli a testben a vérlemezkék számát. Ez segít csökkenteni a súlyos vérzés kockázatát.

### **Milyen betegségek esetén alkalmazható a TAVLESSE?**

A TAVLESSE-t olyan felnőttek kezelésére alkalmazzák, akiknek krónikus immun trombocitopénia (ITP) következtében alacsony a vérlemezkeszámuk és a korábbi ITP-kezelés nem volt elég hatásos. Az ITP egy autoimmun betegség, amely során a szervezet saját immunrendszere megtámadja és elpusztítja a vérlemezkéket a vérben. A vérlemezkékre a vérrögök kialakulásához és a vérzés megállításához van szükség.

### **2. Tudnivalók a TAVLESSE szedése előtt**

#### **Ne szedje a TAVLESSE-t:**

- ha allergiás a fosztamatiniibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A TAVLESSE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével valamennyi, az egészségét érintő problémáról, különösen az alábbiak esetén:

- ha Önnek magas a vérnyomása,

- ha Ön májbetegségben szenved,
- ha Ön várandós vagy gyermekvállalást tervez,
- ha Ön szoptat vagy szoptatást tervez.

Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a gyógyszer szedése alatt az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- ha Önnek magas a vérnyomása (hipertónia). Az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó magas vérnyomás gyakori a TAVLESSE-szel kezelt betegeknél, és súlyos lehet. A kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását a gyógyszerrel végzett kezelés alatt. Szükség esetén a kezelőorvosa vérnyomáscsökkentő gyógyszert írhat fel Önnek vagy módosíthatja a vérnyomás kezelésére szedett gyógyszerét. Tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha fejfájást, zavartságot, szédülést, mellkasi fájdalmat vagy légszomjat tapasztal.
- ha az Ön bőre és szemei sárgás színűnek tűnnek (sárgaság), illetve ha hasi fájdalom és duzzanat, a lábak és bokák duzzanata, bőrvizketés, kórosan sötét színű vizelet, világos színű széklet, illetve véres vagy szurokfekete széklet, krónikus fáradékonyság, hányinger vagy hányás, valamint étvágytalanság jelentkezik. A májfunkciós értékek változása gyakori ennél a gyógyszernél. Ezek májprobléma tünetei lehetnek. Májproblémák alakulhatnak ki, amelyek súlyosak lehetnek. A kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatot fog végezni annak megítélésére, hogy az Ön mája milyen jól működik a gyógyszerrel végzett kezelés alatt.
- ha hasmenése alakul ki. Ez gyakori az ezzel a gyógyszerrel kezelt betegeknél és súlyos lehet. Tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a gyógyszerrel végzett kezelés alatt hasmenés jelentkezik. A kezelőorvosa azt tanácsolhatja Önnek, hogy változtasson az étrendjén, fogyasszon több vizet vagy szedjen hasmenés elleni gyógyszert a tünetek enyhítésére.
- ha magas láz (súlyos fertőzés jele), hidegrázás, hányinger vagy általános rossz közérzet jelentkezik. A kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatot fog végezni, hogy ellenőrizze a fehérvérsejtszámot, és Önt tájékoztatja a fehérvérsejtszám esetleges csökkenéséről (neutropénia). A fehérvérsejtszám csökkenése gyakori ennél a gyógyszernél és súlyos lehet. Ez növelheti a fertőzések veszélyét, beleértve a súlyos fertőzéseket is.

### **Gyermekek és serdülők**

A TAVLESSE nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél. Ezt a gyógyszert nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és a TAVLESSE**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A TAVLESSE egyidejű szedése bizonyos egyéb gyógyszerekkel befolyásolhatja, hogy ezek a gyógyszerek hogyan hatnak, illetve az egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a TAVLESSE hatását. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi listán szereplő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- Ketokonazol; ezt a gyógyszert jellemzően gombafertőzések kezelésére alkalmazzák.
- Rifampicin; ezt a gyógyszert jellemzően baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák.
- Szimvasztatin és rozuvasztatin; ezeket a gyógyszereket jellemzően a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák.
- Digoxin; ezt a gyógyszert jellemzően különböző szívbetegségek, például pitvarremegés (pitvarfibrilláció), pitvarlebegés és szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák.
- Midazolám, ezt a gyógyszert jellemzően nyugtatóként és szorongás kezelésére alkalmazzák.
- Véralvadásgátlók; ezeket a gyógyszereket jellemzően a vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák.
- Nelfinavir; ezt a gyógyszert jellemzően a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák.
- Verapamil; ezt a gyógyszert jellemzően különböző szívproblémák, például magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák.
- Ranitidin; ezt a gyógyszert jellemzően gyomorégés kezelésére alkalmazzák.
- Etinilösztradiol; ezt a gyógyszert jellemzően fogamzásgátlásra alkalmazzák.
- Pioglitazon; ezt a gyógyszert jellemzően 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák.

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

### Terhesség

A TAVLESSE terhesség alatt nem alkalmazható. Károsíthatja a magzatot vagy születési rendellenességeket okozhat.

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön fogamzóképes korban lévő nő, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia a TAVLESSE szedése alatt, és folytatnia kell a megbízható fogamzásgátlást az utolsó adag beszedése után legalább 1 hónapig.

Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben teherbe esik.

### Szoptatás

A TAVLESSE nem javasolt a szoptatás alatt. A szoptatást a TAVLESSE-kezelés idejére és az utolsó adagot követő legalább egy hónapra fel kell függeszteni.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Termékenység

A TAVLESSE befolyásolhatja a nők azon képességét, hogy teherbe essenek és gyermeket szüljenek. Beszélje meg kezelőorvosával, ha ez aggályt jelent az Ön számára. A férfiakra nincs hatással.

## **A TAVLESSE nátriumot tartalmaz**

A TAVLESSE 100 mg filmtabletta tablettánként 23 mg nátriumot (konyhasó/asztali só fő alkotóeleme) tartalmaz. Ez a felnőttek számára ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátriummennyiség 1,2%-ának felel meg.

A TAVLESSE 150 mg filmtabletta tablettánként 34 mg nátriumot (konyhasó/asztali só fő alkotóeleme) tartalmaz. Ez a felnőttek számára ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátriummennyiség 1,7%-ának felel meg.

## **3. Hogyan kell szedni a TAVLESSE-t?**

### **A készítmény ajánlott adagja**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa ellenőrzi az Ön vérlemezkeszámát.

A TAVLESSE ajánlott adagja naponta kétszer egy 100 mg-os tablettá.

Azonban a kezelőorvosa a TAVLESSE-kezelés alatt ellenőrizni fogja az Ön vérlemezkeszámát, és szükség esetén módosíthatja az adagot.

A TAVLESSE-kezelés megkezdését követően az adag naponta kétszer egy 150 mg-os tablettára emelhető a vérlemezkeszámtól és a tolerálhatóságtól függően. A napi 300 mg-os adagot (két 150 mg-os tablettá) nem szabad túllépni.

Amennyiben Ön nem reagál a fosztamatinitib-kezelésre, a kezelőorvosa leállítja a kezelést.

Amennyiben Ön májbetegségben szenved vagy magas a vérnyomása, a kezelőorvosa csökkentheti az Ön gyógyszeradagját.

Amennyiben súlyos mellékhatások (például magas vérnyomás, májproblémák, hasmenés vagy a fehérvérsejtek számának csökkenése) jelentkeznek, a kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszer adagját, illetve átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja a kezelését.

### **Hogyan kell szedni a TAVLESSE-t?**

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

A TAVLESSE beszedhető étkezés közben vagy étkezések között egyaránt.

Gyomorpanaszok esetén étkezés közben vegye be a tablettát.

### **Ha Ön hányt**

Ha Ön a TAVLESSE beszedése után bármikor hány, ne vegyen be még egy tablettát. Vegye be a következő adagot a következő tervezett időpontban.

### **Ha az előírtnál több TAVLESSE-t vett be**

Ha az előírtnál több TAVLESSE-t vett be, azonnal értesítse a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán.

### **Ha elfelejtette bevenni a TAVLESSE-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Vegye be a következő adagot a következő tervezett időpontban.

### **Ha idő előtt abbahagyja a TAVLESSE szedését**

Fontos, hogy Ön addig folytassa a TAVLESSE szedését, amíg a kezelőorvosa előírja azt Önnek. Kezelőorvosa utasítása nélkül ne hagyja abba a TAVLESSE szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

### **Súlyos mellékhatások**

A TAVLESSE súlyos mellékhatásokat okozhat. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike először alakul ki Önnél, illetve súlyosbodik (lásd még 2. pont):

- magas láz. A láz alacsony fehérvérsejtszámmal (lázás neutropénia) vagy fertőzéssel társulhat.
- hasmenés
- tüdőfertőzés és -gyulladás (pneumónia). A tünetek közé tartozik a légszomj, a mellkasi fájdalom és az elszíneződött köpet.
- sárgaság, illetve hasi fájdalom és duzzanat, a lábak és bokák duzzanata, bőrviszketés, kórosan sötét színű vizelet, világos színű széklet, illetve véres vagy szurokfekete széklet, krónikus fáradékonyság, hányinger vagy hányás, étvágytalanság. Ezek májprobléma tünetei lehetnek.
- jelentősen emelkedett vérnyomás, amely sztrókhhoz (szélütéshez) vezethet (hipertenzív krízis). Tünetei a fejfájás, zavartság, szédülés.

### **További mellékhatások**

A fent említett, súlyos mellékhatásokon felül egyéb mellékhatások is kialakulhatnak.

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 személyt érinthet):

- gyomor-bél rendszeri problémák, például hasmenés, hányinger vagy hányás, gyakori bélmozgás
- magas vérnyomás
- kóros vérvizsgálati eredmények, amelyek a máj működésére utalnak
- szédülés

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 személyt érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám vagy neutropénia
- gyomorfájdalom
- mellkasi fájdalom
- fáradékonyság
- influenzaszerű tünetek
- orr- és torokfertőzések, például torokfájdalom és nátha
- légcsőfertőzés, például hörgőgyulladás
- ízérzékelés megváltozása
- kiütés
- fejfájás

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tüneteket észlel, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a TAVLESSE-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

A tartályon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a TAVLESSE?**

- A készítmény hatóanyaga a fosztamatinib-dinátrium-hexahidrát.  
TAVLESSE 100 mg filmtabletta  
TAVLESSE 150 mg filmtabletta
- Egyéb összetevők:
  - Mannitol, nátrium-hidrogén-karbonát, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus), povidon (K30), magnézium-sztearát
  - Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol (3350), talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

### **Milyen a TAVLESSE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### TAVLESSE 100 mg filmtabletta

A tabletta kerek, mindkét oldalán ívelt, sötét narancssárga filmbevonattal. A kereskedelmi tabletták egyik oldalukon „R”, másik oldalukon „100” mélynyomással vannak ellátva.

30 és 60 db filmtablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartályban 2 nedvszívó található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### TAVLESSE 150 mg filmtabletta

A tabletta ovális, mindkét oldalán ívelt, világos narancssárga filmbevonattal. A kereskedelmi tabletták egyik oldalukon „R”, másik oldalukon „150” mélynyomással vannak ellátva.

30 és 60 db filmtablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartályban 2 nedvszívó található.  
Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ/HH}> <{ÉÉÉÉ. hónap}.>

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:  
<https://www.ema.europa.eu/en>