

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 126,2 mg hexahydrátu disodnej soli fostamatiniibu, čo zodpovedá 100 mg fostamatiniibu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 100 mg tableta obsahuje 23 mg sodíka (z pomocných látok a hexahydrátu disodnej soli fostamatiniibu).

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 189,3 mg hexahydrátu disodnej soli fostamatiniibu, čo zodpovedá 150 mg fostamatiniibu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 150 mg tableta obsahuje 34 mg sodíka (z pomocných látok a hexahydrátu disodnej soli fostamatiniibu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety

Okrúhla bikonvexná tmavooranžová, filmom obalená tableta s priemerom približne 9,0 mm, s vyrazeným označením „100“ na jednej strane a „R“ na druhej strane.

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety

Oválna bikonvexná svetlooranžová, filmom obalená tableta s rozmermi približne 7,25 mm x 14,5 mm, s vyrazeným označením „150“ na jednej strane a „R“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikácie

Liek TAVLESSE je indikovaný na liečbu chronickej imunitnej trombocytopenie (immune thrombocytopenia, ITP) dospelým pacientom, ktorí sú refraktérni voči iným spôsobom liečby (pozri časť 5.1).

### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba fostamatiniibom má začať a prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických ochorení.

### Dávkovanie

Požiadavky na dávkovanie fostamatinibu sú individuálne na základe počtu trombocytov pacienta. Má sa použiť najnižšia dávka fostamatinibu na dosiahnutie a udržanie počtu trombocytov aspoň na úrovni 50 000/ $\mu$ l. Úpravy dávky sú založené na odpovedi počtu trombocytov a na znášateľnosti (pozri tabuľku 2).

Odporúčaná začiatková dávka fostamatinibu je 100 mg dvakrát denne.

Po nasadení fostamatinibu sa dávka môže po 4 týždňoch zvýšiť na 150 mg dvakrát denne na základe počtu trombocytov a znášateľnosti. Nesmie sa prekročiť denná dávka 300 mg.

### Vynechaná dávka

V prípade vynechanej dávky fostamatinibu pacienti majú užiť ďalšiu dávku v pravidelnom naplánovanom čase.

### Vysadenie liečby

Liečba fostamatinibom sa má vysadiť po 12 týždňoch, ak sa počet trombocytov nezvýši na úroveň, ktorá je dostatočná na zabránenie klinicky významnému krvácaniu.

### Monitorovanie a zmeny dávky

Zmena dávky fostamatinibu sa odporúča na základe znášateľnosti a počtu trombocytov. Manažment určitých nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo vysadenie lieku (pozri tabuľky 1 a 2).

Počas celej liečby fostamatinibom je potrebné pravidelne kontrolovať klinickú hematológiu, krvný tlak a testy na funkciu pečene (pozri časť 4.4.) a dávkovanie sa má upraviť, ako sa uvádza v tabuľke 1. Napríklad ak pacient v čase nežiaducej reakcie užíva maximálnu dávku, prvé zníženie dávky má byť z 300 mg/deň na 200 mg/deň.

**Tabuľka 1: Plán znižovania dávky**

Denná dávka	Podaná:	
	dopoludnia	popoludní
300 mg/deň	150 mg	150 mg
200 mg/deň	100 mg	100 mg
150 mg/deň	150 mg <sup>1</sup>	---
100 mg/deň <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

<sup>1</sup> Fostamatinib podávaný raz denne sa má užívať ráno.

<sup>2</sup> Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky na menej ako 100 mg/deň, fostamatinib vysad'te.

Odporúčané zmeny dávky z dôvodu nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Odporúčané zmeny dávky z dôvodu nežiaducich reakcií**

Nežiaduca reakcia	Odporúčané opatrenie
<b>Hypertenzia</b>	
1. stupeň: systolický tlak od 130 do 139 alebo diastolický tlak od 80 do 89 mmHg	<p>U pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom nasad'te antihypertenzívum alebo zvýšte jeho dávku a podľa potreby dávku upravujte dovtedy, kým krvný tlak nie je pod kontrolou.</p> <p>Ak sa cieľový TK nedosiahne po 8 týždňoch, znížte dávku fostamatinibu na ďalšiu nižšiu dennú dávku (pozri tabuľku 1).</p>
2. stupeň: systolický tlak aspoň 140 alebo diastolický tlak aspoň 90 mmHg	<p>Nasad'te antihypertenzívum alebo zvýšte jeho dávku a podľa potreby dávku upravujte dovtedy, kým TK nie je pod kontrolou.</p> <p>Ak TK ostane na úrovni 140/90 mmHg alebo vyššej dlhšie ako 8 týždňov, znížte dávku fostamatinibu na ďalšiu nižšiu dennú dávku (pozri tabuľku 1).</p> <p>Ak TK napriek agresívnej antihypertenzívnej liečbe ostane na úrovni 160/100 mmHg alebo vyššej dlhšie ako 4 týždne, prerušte liečbu fostamatinibom alebo ho vysad'te.</p>
Hypertenzná kríza: systolický tlak vyšší ako 180 a/alebo diastolický tlak vyšší ako 120 mmHg	<p>Prerušte liečbu fostamatinibom alebo ho vysad'te.</p> <p>Nasad'te antihypertenzívum alebo zvýšte jeho dávku a podľa potreby dávku upravujte dovtedy, kým TK nie je pod kontrolou. Ak sa TK vráti na nižšiu úroveň, ako je cieľový TK, pokračujte v liečbe fostamatinibom rovnakou dennou dávkou.</p> <p>Ak je TK napriek agresívnej antihypertenzívnej liečbe opakovane 160/100 mmHg alebo vyšší dlhšie ako 4 týždne, fostamatinib vysad'te.</p>
<b>Hepatotoxicita</b>	
Hodnota AST/ALT je 3-násobkom ULN alebo vyššia a nižšia ako 5-násobok ULN	<p>Ak je pacient symptomatický (napr. nauzea, vracanie, abdominálna bolesť): prerušte liečbu fostamatinibom.</p> <p>Kontrolujte hodnoty LFT každých 72 hodín dovtedy, kým hodnoty ALT/AST už nie sú zvýšené (sú nižšie ako 1,5-násobok ULN) a hodnota celkového BL neostane nižšia ako 2-násobok ULN.</p> <p>Pokračujte v liečbe fostamatinibom ďalšou nižšou dennou dávkou (pozri tabuľku 1).</p>
	<p>Ak je pacient asymptomatický:</p> <p>Kontrolujte hodnoty LFT každých 72 hodín dovtedy, kým hodnoty ALT/AST nie sú nižšie ako 1,5-násobok ULN a hodnota celkového BL nezostane nižšia ako 2-násobok ULN.</p> <p>Zvážte prerušenie liečby fostamatinibom alebo zníženie dávky, ak hodnoty ALT/AST a TBL ostanú v tejto kategórii (hodnota AST/ALT je 3- až 5-násobkom ULN a hodnota celkového BL ostane nižšia ako 2-násobok ULN).</p> <p>Ak bola liečba fostamatinibom prerušená, pokračujte v nej ďalšou nižšou dennou dávkou (pozri tabuľku 1), ak hodnoty ALT/AST už nie sú zvýšené (sú nižšie ako 1,5-násobok ULN) a celkový BL ostane nižší ako 2-násobok ULN.</p>

<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Odporúčané opatrenie</b>
Hodnota AST/ALT je 5-násobkom ULN alebo vyššia a hodnota celkového BL je nižšia ako 2-násobok ULN	Prerušte liečbu fostamatinibom. Kontrolujte hodnoty LFT každých 72 hodín: Ak hodnoty AST a ALT klesajú, kontrolujte ich dovedy, kým hodnoty ALT a AST už nie sú zvýšené (sú nižšie ako 1,5-násobok ULN) a hodnota celkového BL neostane nižšia ako 2-násobok ULN; pokračujte v liečbe fostamatinibom ďalšou nižšou dennou dávkou (pozri tabuľku 1). Ak hodnoty AST/ALT pretrvávajú na úrovni 5-násobku ULN alebo sú vyššie počas 2 týždňov alebo dlhšie, fostamatinib vysaďte.
Hodnota AST/ALT je 3-násobkom ULN alebo vyššia a hodnota celkového BL je vyššia ako 2-násobok ULN	Vysaďte fostamatinib.
Zvýšená hladina nekonjugovaného (nepriameho) BL v neprítomnosti iných abnormalít LFT	Pokračujte v liečbe fostamatinibom a hladinu nekonjugovaného (nepriameho) BL pravidelne sledujte, pretože ojedinelé zvýšenie hladiny nekonjugovaného (nepriameho) BL môže byť spôsobené inhibíciou UGT1A1.
<b>Hnačka</b>	
Hnačka	Riešte hnačku pomocou podporných opatrení (ako sú napr. zmeny v stravovaní, hydratácia a/alebo antidiariorikum) ihneď po nástupe, kým symptómy neodznejú. Ak sa symptómy zhoršia (3. alebo vyšší stupeň), liečbu fostamatinibom dočasne prerušte. Ak sa hnačka zlepši na miernu (1. stupeň), pokračujte v liečbe fostamatinibom ďalšou nižšou dennou dávkou (pozri tabuľku 1).
<b>Neutropénia</b>	
Neutropénia	Ak absolútny počet neutrofilov klesne (ANC menej ako $1,0 \times 10^9/l$ ) a ostane nízky aj po 72 hodinách, dočasne prerušte liečbu fostamatinibom, kým neodznie (ANC viac ako $1,5 \times 10^9/l$ ). Pokračujte v liečbe fostamatinibom ďalšou nižšou dennou dávkou (pozri tabuľku 1).

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; TK = tlak krvi; BL = bilirubín;  
ULN = horný limit normálu; ANC = absolútny počet neutrofilov

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

Fostamatinib sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné sledovať funkciu pečene počas celej liečby fostamatinibom. Možno bude potrebná úprava dávkovacieho režimu podľa počtu trombocytov a znášanlivosti (pozri tabuľky 1 a 2 a časť 4.4).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Fostamatinib sa nemá používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov vzhľadom na nežiaduce reakcie na aktívne rastúce kosti pozorované v predklinických štúdiách (pozri časť 5.3).

### Spôsob podávania

Fostamatiniib je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať dvakrát denne celé s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). V prípade žalúdočných problémov sa tablety môžu užívať s jedlom.

### **4.3. Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Gravidita (pozri časť 4.6).

### **4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pokiaľ nie je uvedené inak, informácie sú založené na populácii s ITP kontrolovanej placebom.

#### Pomocné látky:

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety obsahujú 23 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 1,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety obsahujú 34 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### Hypertenzia

Zdá sa, že účinok R406 (hlavného aktívneho metabolitu fostamatiniibu) na TK v rozsahu dávok skúmaných u zdravých dobrovoľníkov závisí od dávky a medzi jednotlivými účastníkmi sa líši. V populácii s ITP kontrolovanej placebom bol u pacientov liečených fostamatiniibom hlásený zvýšený krvný tlak vrátane vzniku hypertenzie. Hypertenzná kríza sa vyskytla u jedného (1 %) pacienta. Pacienti s existujúcou hypertenziou môžu byť citlivejší na hypertenzívne účinky fostamatiniibu. V klinických skúšaníach účinky na krvný tlak odzneli do týždňa po vysadení liečby.

Je potrebné kontrolovať krvný tlak pacienta každé dva týždne, kým nie je stabilizovaný, a potom raz za mesiac a upraviť alebo nasadiť antihypertenzívnu liečbu na udržanie kontroly tlaku krvi počas liečby fostamatiniibom. Ak zvýšený krvný tlak napriek primeranej liečbe pretrváva, lekár má zvážiť prerušenie dávkovania fostamatiniibu, zníženie dávky alebo vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

#### Abnormality v testoch na funkciu pečene a riziko hepatotoxicity

Laboratórne testovanie v placebom kontrolovaných štúdiách preukázalo maximálne hladiny ALT/AST, ktoré boli viac než 3-násobne vyššie ako horný limit normálu (ULN) u 9 % pacientov užívajúcich fostamatiniib, ale u žiadneho pacienta užívajúceho placebo.

Z veľmi malého množstva údajov vyplýva zvýšené riziko hyperbilirubinémie u pacientov s genetickým polymorfizmom UGT1A1, ako je napr. Gilbertov syndróm, a preto má lekár týchto pacientov často monitorovať (pozri časť 4.2).

U všetkých pacientov sa hladina transamináz zvyčajne vrátila na východiskovú úroveň do 2 až 6 týždňov po zmene dávky. Lekár má počas liečby raz za mesiac vykonávať testy na funkciu pečene. Ak zvýšenie hodnoty ALT alebo AST predstavuje viac ako 3-násobok ULN, lekár má manažovať hepatotoxicitu prerušením liečby, znížením dávky alebo vysadením lieku. Pri súbežnom zvýšení hladiny celkového bilirubínu väčšom ako je 2-násobok ULN, treba vysadiť liečbu (pozri časť 4.2).

### Kompletný krvný obraz (CBC)

Lekár má raz za mesiac kontrolovať CBC vrátane počtu trombocytov, kým sa nedosiahne stabilný počet trombocytov (aspoň 50 000/ $\mu$ l). Potom má lekár naďalej pravidelne kontrolovať CBC vrátane neutrofilov.

### Hnačka

Hnačka je najčastejšou nežiaducou reakciou na liečbu fostamatinibom, ale závažná hnačka sa vyskytla len u 1 % pacientov. U pacientov je potrebné monitorovať vznik hnačky a riešiť ju pomocou opatrení podpornej starostlivosti (ako sú napr. zmeny v stravovaní, hydratácia a/alebo antidiaroeikum) ihneď po nástupe symptómov. V prípade závažnej hnačky (3. alebo vyšší stupeň) treba prerušiť podávanie fostamatinibu, znížiť dávku alebo liek vysadiť (pozri časť 4.2).

### Neutropénia

Neutropénia sa vyskytla u 7 % pacientov liečených fostamatinibom; febrilná neutropénia sa vyskytla u 1 % pacientov. Pacienti s neutropéniou môžu byť náchylnejší na infekcie.

Lekár má raz za mesiac skontrolovať absolútny počet neutrofilov. Lekár má manažovať toxicitu prerušením podávania fostamatinibu, znížením dávky alebo vysadením lieku (pozri časť 4.2).

### Infekcie

Počas klinických skúšaní boli hlásené infekcie vrátane pneumónie a infekcií dýchacích ciest (pozri časť 4.8).

Počas liečby je potrebné u pacienta sledovať infekcie. Lekár má vyhodnotiť pomer prínosu a rizika pokračujúcej liečby počas infekcie.

### Remodelácia kostí

Keďže sa preukázalo, že fostamatinib je *in vitro* zacielený nielen na SYK, ale aj na ďalšie tyrozínkinázy, ktoré sa podieľajú na metabolizme kostí (ako je napr. VEGFR, RET), zatiaľ nie sú určené potenciálne necielené účinky na remodeláciu alebo tvorbu kostí, najmä u pacientov s osteoporózou, pacientov s fraktúrami alebo u mladých dospelých, v prípade ktorých ešte nepreběhla epifyzárna fúzia. Preto sa odporúča týchto pacientov pozornejšie sledovať. Lekár má dôkladne vyhodnotiť pomer prínosu a rizika pokračujúcej liečby počas hojenia fraktúry kosti.

## **4.5. Liekové a iné interakcie**

### Účinky iných liekov na fostamatinib

Súbežné používanie rifampicínu, silného induktora CYP3A4 (600 mg raz denne počas 8 dní) s jednou dávkou 150 mg fostamatinibu znížilo AUC R406 o 75 % a  $C_{max}$  o 59 %.

Súbežné používanie fostamatinibu so silnými induktormi CYP3A4 znižuje expozíciu R406, čo môže viesť k zníženej účinnosti. Súbežné používanie fostamatinibu so silnými induktormi CYP3A4 sa preto neodporúča.

Súbežné používanie fostamatinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 zvyšuje expozíciu R406 (hlavného aktívneho metabolitu), čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Je potrebné sledovať pacienta z hľadiska toxicít fostamatinibu, ktoré si môžu vyžadovať zníženie dávky (pozri tabuľku 2), keď sa fostamatinib podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4. Pri liečbe silným inhibítorom CYP3A4 počas kratších období, ako je napr. antimykotická alebo antibakteriálna liečba, môže byť od začiatku tejto ďalšej liečby opodstatnené zníženie dávky. V prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 je opodstatnené dvojnásobné zníženie frekvencie dávky fostamatinibu (t. j. zo 150 mg fostamatinibu

dvakrát denne na 150 mg raz denne alebo zo 100 mg fostamatinibu dvakrát denne na 100 mg raz denne). Lekár má zvážiť pokračovanie podávania fostamatinibu v dávke, ktorá bola použitá pred súbežným použitím silného inhibítora CYP3A4, 2 až 3 dni po vysadení inhibítora.

Súbežným používaním ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4 (200 mg dvakrát denne počas 3,5 dňa) s jednou dávkou 80 mg fostamatinibu (0,53-násobok dávky 150 mg) sa zvýšilo AUC R406 o 102 % a  $C_{max}$  o 37 %.

Iné lieky so silným inhibičným potenciálom na CYP3A4 súbežne podávané s fostamatinibom sú:

*boceprevir, kobicistát, konivaptán, danoprevir a ritonavir, elvitegravir a ritonavir, grapefruitová šťava, indinavir a ritonavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir a ritonavir, paritaprevir a ritonavir a (ombitasvir a/alebo dasabuvir), posakonazol, ritonavir, sakvinavir a ritonavir, telaprevir, tipranavir a ritonavir, troleandomycín, vorikonazol, klaritromycín, diltiazem, idelalisib, nefazodón, nelfinavir*

Súbežným používaním verapamilu, stredne silného inhibítora CYP3A4 (80 mg trikrát denne počas 4 dní) s jednou dávkou 150 mg fostamatinibu sa zvýšilo AUC R406 (hlavného aktívneho metabolitu) o 39 % a  $C_{max}$  o 6 %.

#### Zvýšenie pH v žalúdku neovplyvňuje expozíciu R406

Súbežné podávanie fostamatinibu so 150 mg ranitidínu, H<sub>2</sub>-blokátora, ktorý zvyšuje pH v žalúdku, nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu R406.

#### Účinky fostamatinibu na iné lieky

##### *Substrát CYP3A4*

Súbežné používanie fostamatinibu môže zvýšiť systémovú expozíciu niektorých liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4. Je potrebné sledovať pacientov z hľadiska toxicít liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, pri ktorých sa pri súbežnom podávaní s fostamatinibom môže vyžadovať zníženie dávky.

Súbežným používaním simvastatínu (jedna dávka 40 mg) s fostamatinibom v dávke 100 mg podávanej dvakrát denne sa zvýšilo AUC simvastatínu o 64 % a  $C_{max}$  o 113 % a AUC kyseliny simvastatínu o 66 % a  $C_{max}$  o 83 %.

Súbežným používaním midazolamu (jedna dávka 7,5 mg) s fostamatinibom v dávke 100 mg podávanej dvakrát denne sa zvýšilo AUC midazolamu o 23 % a  $C_{max}$  o 9%.

Súbežným používaním kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,03 mg etinylestradiolu s fostamatinibom v dávke 100 mg podávanej dvakrát denne sa zvýšilo AUC o 28 % a  $C_{max}$  o 34 %.

##### *Substrát BCRP a P-gp*

Súbežným používaním fostamatinibu sa môžu zvýšiť koncentrácie substrátov P-gp (ako je napr. digoxín) a substrátov BCRP (ako je napr. rosuvastatín). Toxicita týchto liekov sa má sledovať, keďže sa môže vyžadovať zníženie dávky, ak sa podávajú súbežne s fostamatinibom. V prípade rosuvastatínu treba zvážiť prechod na inú liečbu a v prípade digoxínu môže byť potrebné ďalšie terapeutické monitorovanie lieku.

Súbežným používaním rosuvastatínu (jedna dávka 20 mg) s fostamatinibom v dávke 100 mg podávanej dvakrát denne sa zvýšilo AUC rosuvastatínu o 95 % a  $C_{max}$  o 88 %.

Súbežným používaním digoxínu (0,25 mg raz denne) s fostamatinibom v dávke 100 mg podávanej dvakrát denne sa zvýšilo AUC digoxínu o 37 % a  $C_{max}$  o 70 %.

### *Substrát CYP2C8*

Súbežné používanie fostamatiniibu neovplyvňuje expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi CYP2C8. Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku, ktorý je substrátom CYP2C8.

Súbežným používaním pioglitazónu (jedna dávka 30 mg) s fostamatiniibom v dávke 100 mg podávanej dvakrát denne sa zvýšilo AUC pioglitazónu o 18 % a znížilo  $C_{max}$  o 17 %. AUC hydroxyl-pioglitazónu sa znížilo o 10 % a  $C_{max}$  o 9 %.

### *Účinok na warfarín*

Keďže inhibícia SYK môže mať potenciálny vplyv na zhlukovanie trombocytov, je potrebné sledovať antikoagulačnú aktivitu (napr. INR), ak je to relevantné, keď sa antikoagulancia s úzkym terapeutickým indexom, ako je warfarín, podávajú súbežne s fostamatiniibom.

Súbežné podávanie s JAK-inhibítorom, TPO-RA, rituximabom a inými imunomodulačnými liekmi sa neskúmalo.

### *In vitro štúdie*

Fostamatiniib je inhibitor efluxného transportéra ľudského P-gp *in vitro*.

CYP3A4 a UGT1A9 sa podieľajú na metabolizme R406. R406 je substrátom P-gp, ale nie iných hlavných transportérov (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 a BCRP). R406 môže inhibovať CYP3A4 a BCRP a môže indukovať aktivitu CYP2C8. R406 nie je inhibítorom CYP2C8 a UGT2B7.

R406 je inhibítorom UGT1A1. Inhibícia UGT1A1 môže viesť k zvýšenej hladine nekonjugovaného bilirubínu v neprítomnosti iných abnormalít LFT. Je potrebné sledovať pacientov z hľadiska toxicity liekov, ktoré sú extenzívne metabolizované prostredníctvom UGT1A1.

Hoci R406 nevykazuje inhibičnú aktivitu proti UGT2B7 *in vitro* a považuje sa za slabý inhibitor UGT1A1 *in vivo*, účinok na iné UGT nebol určený. Potenciál farmakokinetiky DDI pri súbežnom podávaní s acetaminofénom preto stále nie je určený.

## **4.6. Fertilita, gravidita a laktácia**

### *Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia*

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň jeden mesiac po podaní poslednej dávky.

### *Gravidita*

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku fostamatiniibu môže fostamatiniib spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Gravidné ženy je potrebné informovať o potenciálnom riziku pre plod.

Gravidity vyskytujúce sa počas klinických skúšaní viedli k narodeniu zdravých novorodencov, ako aj k pôrodom mŕtvych detí/spontánnym abortom a potratom (pozri časti 4.3 a 5.3).

Ak pacientka otehotnie počas užívania fostamatiniibu, liečbu treba vysadiť. Fostamatiniib je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3).

### *Dojčenie*

Nie je známe, či sa fostamatiniib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie metabolitov fostamatinibu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Počas liečby fostamatinibom a aspoň na jeden mesiac po poslednej dávke treba dojčenie prerušiť.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve fostamatinibu na fertilitu u ľudí. Na základe zistení znížených mier gravidity v štúdiách na zvieratách môže fostamatinib ovplyvniť fertilitu žien (pozri časť 5.3).

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal nežiaduci vplyv na fertilitu mužov. Vzhľadom na to, že k dispozícii nie sú žiadne dôkazy o mutagénnom alebo klastogénnom potenciáli, nevznikli žiadne obavy v súvislosti s vrodenými chybami sprostredkovanými mužmi.

### **4.7. Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neočakáva sa, že fostamatinib ovplyvní schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacient nemá viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, ak pociťuje závrat.

### **4.8. Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných štúdiách s ITP závažné nežiaduce reakcie na liek zahŕňali febrilnú neutropéniu, hnačku, pneumóniu a hypertenznú krízu, pričom sa každá z týchto reakcií vyskytovala u 1 % pacientov užívajúcich fostamatinib. Závažné nežiaduce reakcie pozorované u pacientov užívajúcich fostamatinib okrem toho zahŕňali dyspnoe a hypertenziu (obidve 2 %); a neutropéniu, artralgiu, bolesť v hrudníku, hnačku, závraty, nefrolitiázu, bolesť v končatine, bolesť zubov, synkopy a hypoxiu (všetky 1 %).

#### Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Uvedené nežiaduce reakcie sa vyskytovali v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach a sú zoradené podľa primárnej triedy orgánových systémov (SOC) pre každý preferovaný výraz v databáze MedDRA. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie v každej SOC a sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 3: Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií**

SOC podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Menej časté	Pneumónia
	Časté	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, infekcia dolných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Neutropénia, febrilná neutropénia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závraty
	Časté	Dysgeuzia, bolesť hlavy
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
	Menej časté	Hypertenzná kríza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nauzea, častá stolica
	Časté	Bolesť v hornej časti brucha, abdominálna bolesť

SOC podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v hrudníku, únava, ochorenie podobné chrípke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšený krvný tlak (KT), abnormálny diastolický KT, zvýšený diastolický KT, zvýšený systolický KT, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, abnormálny test na funkciu pečene
	Časté	Znížený počet neutrofilov

### *Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s fostamatinibom boli hypertenzia, abnormality v testoch na funkciu pečene, hnačka, neutropénia a infekcie.

#### Hypertenzia

Zvýšenie krvného tlaku v skorých štúdiách s fostamatinibom u zdravých účastníkov bolo závislé od dávky (pozri časť 4.4). Hypertenzné udalosti boli u týchto účastníkov reverzibilné do niekoľkých dní po vysadení lieku.

V populácii s ITP kontrolovanej placebom boli nežiaduce reakcie súvisiace s hypertenziou hlásené u 27,5 % pacientov užívajúcich fostamatinib a u 12,5 % pacientov užívajúcich placebo v placebom kontrolovaných štúdiách. Nežiaduce reakcie súvisiace s hypertenziou boli väčšinou mierne alebo stredne závažné, pričom u dvoch pacientov užívajúcich fostamatinib a u jedného účastníka užívajúceho placebo sa vyskytla závažná hypertenzia. Hypertenzná kríza bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia a vyskytla sa u jedného (1 %) pacienta užívajúceho fostamatinib. Zmena dávky (zníženie dávky alebo prerušenie dávkovania) bolo potrebné v prípade štyroch pacientov užívajúcich fostamatinib a nebolo potrebné u žiadneho pacienta užívajúceho placebo. Skúšaný liek bol vysadený z dôvodu nežiaducej reakcie súvisiacej s hypertenziou u jedného pacienta užívajúceho placebo a nebol vysadený u žiadneho pacienta užívajúceho fostamatinib.

Približne 20 % pacientov užívajúcich fostamatinib potrebovalo aspoň jednu intervenciu v prípade udalosti súvisiacej s hypertenziou: zvýšenie dávky antihypertenzív a/alebo nové antihypertenzívum.

#### *Abnormality v testoch na funkciu pečene a riziko hepatotoxicity*

V štúdiách v 1. fáze u zdravých dobrovoľníkov sa u účastníkov liečených fostamatinibom pozorovali mierne až stredne závažné zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov (ALT a AST), ktoré sa vyskytovali častejšie pri vyšších testovaných dávkach (250 mg perorálne dvakrát denne). Tieto zmeny boli mierne a všetky boli reverzibilné (pozri časť 4.4).

V populácii s ITP kontrolovanej placebom boli nežiaduce reakcie zvýšenia hladiny transamináz (zvýšená hladina ALT aj AST) hlásené u 11 %, respektíve 9 % pacientov užívajúcich fostamatinib. Všetky zvýšenia hladiny transamináz boli mierne alebo stredne závažné a zmena dávky (zníženie dávky alebo prerušenie dávkovania) bola potrebná u 8 pacientov. Jeden pacient vysadil fostamatinib z dôvodu zvýšenia hladiny transamináz (zvýšená hladina ALT); táto udalosť odznela po vysadení liečby.

Laboratórne testovanie v populácii s ITP kontrolovanej placebom preukázalo maximálne hladiny ALT/AST, ktoré boli viac ako 3-násobne vyššie než horný limit normálu (ULN) u 9 % pacientov užívajúcich fostamatinib, ale u žiadneho pacienta užívajúceho placebo. Maximálne hladiny ALT

a/alebo AST boli > 10-násobne vyššie ako ULN u jedného pacienta užívajúceho fostamatiniib. Zvýšené hladiny transamináz sa vrátili na východiskovú úroveň do 2 až 4 týždňov po zmene dávky. Medián (rozsah) času do nástupu zvýšenia hladiny transamináz bol 58 dní (43 až 127 dní) a medián (rozsah) trvania každej udalosti bol 14,5 dňa (6 až 28 dní).

### *Hnačka*

K najčastejším nežiaducim reakciám hláseným u pacientov liečených fostamatiniibom počas celého klinického vývojového programu patrili gastrointestinálne problémy, konkrétne udalosti neinfekčnej hnačky. Udalosti neinfekčnej hnačky sa považujú za jednoznačne súvisiace s liečbou fostamatiniibom (pozri časť 4.4).

V populácii s ITP kontrolovanej placebom bola neinfekčná hnačka najčastejšie hláseným gastrointestinálnym problémom a vyskytovala sa u 31 % účastníkov užívajúcich fostamatiniib. Udalosti neinfekčnej hnačky boli najčastejšie mierne až stredne závažné. Väčšina účastníkov so stredne závažnou hnačkou dostala antidiaroiá (loperamid) na zmiernenie symptómov. Závažná hnačka bola hlásená u 1 % pacientov užívajúcich fostamatiniib počas obdobia kontrolovaného placebom. Zmena dávky (prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky) bola hlásená približne u 5 % účastníkov užívajúcich fostamatiniib; skúšaný liek bol však vysadený z dôvodu nežiaducich udalostí hnačky u jedného účastníka užívajúceho fostamatiniib počas obdobia kontrolovaného placebom.

Približne 25 % pacientov užívajúcich fostamatiniib malo neinfekčnú hnačku počas prvých 12 týždňov liečby počas obdobia kontrolovaného placebom. U pacientov užívajúcich fostamatiniib, ktorí mali stredne závažnú alebo závažnú hnačku, bol medián času do prvého výskytu stredne závažnej alebo závažnej hnačky 57 dní a medián trvania udalostí bol približne 15 dní.

### *Neutropénia*

V prvej štúdií s ľudskými účastníkmi v 1. fáze sa pozorovalo, že pri vyšších dávkach fostamatiniibu (do 300 mg dvakrát denne) biologicky aktívna zložka fostamatiniibu spôsobuje významné zníženie počtu neutrofilov, ktoré bolo rýchlo reverzibilné po vysadení liečby (pozri časť 4.4). Táto rýchla obnova naznačuje skôr kompartmentálny účinok ako účinok na prekursor. Tento účinok na neutrofilov sa pozoroval vo všetkých klinických programoch.

V populácii s ITP kontrolovanej placebom boli nežiaduce reakcie neutropénie hlásené u 7 % pacientov v skupine užívajúcej fostamatiniib a neboli hlásené u žiadneho pacienta v skupine užívajúcej placebo. Väčšina nežiaducich reakcií neutropénie nesúvisela s infekciou a reakcie boli mierne alebo stredne závažné. Závažná neutropénia bola hlásená u dvoch pacientov; u jedného z nich išlo o závažnú nežiaducu reakciu febrilnej neutropénie, ktorá sa pripisovala neznámej infekcii. Traja pacienti potrebovali zmenu dávky podľa protokolu z dôvodu neutropénie a skúšaný liek bol vysadený z dôvodu neutropénie u jedného pacienta. Všetky nežiaduce reakcie neutropénie okrem jednej odznili do konca štúdie.

V populácii s ITP kontrolovanej placebom sa u dvoch pacientov užívajúcich fostamatiniib znížil počet neutrofilov na  $\geq 0,5$  až  $< 1,0 \times 10^9/l$  a u žiadneho pacienta užívajúceho placebo sa neznížil. U siedmich pacientov užívajúcich fostamatiniib a u jedného pacienta užívajúceho placebo klesol počet neutrofilov na  $\geq 1,0$  až  $< 1,5 \times 10^9/l$ . U žiadneho pacienta sa neznížil počet neutrofilov na  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

### *Infekcie*

V populácii s ITP kontrolovanej placebom boli nežiaduce reakcie infekcie hlásené u 30 % pacientov užívajúcich fostamatiniib a u 20 % pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.4). Infekcie dýchacích ciest predstavovali 60 % nežiaducich udalostí v skupine užívajúcej fostamatiniib a 40 % udalostí v skupine užívajúcej placebo. V programe s fostamatiniibom neboli hlásené žiadne systémové oportúnne infekcie. Závažné nežiaduce reakcie pri infekcii boli menej časté. Udalosti závažnej infekcie zahŕňali pneumóniu a ochorenie podobné chrípke (každá udalosť u jedného pacienta v skupine užívajúcej

fostamatinib) a sepsu (jeden pacient v skupine užívajúcej placebo). Jeden pacient v skupine užívajúcej fostamatinib vysadil skúšaný liek z dôvodu infekcie (pneumónie). Neutropénia bola zriedkavo spojená s infekciou.

#### Populácia starších osôb

Z celkového počtu pacientov v klinických štúdiách s fostamatinibom bolo 16,4 % vo veku od 65 rokov, zatiaľ čo 2,4 % boli vo veku od 75 rokov. Výskyt nežiaducich reakcií bol zvyčajne vyšší v staršej populácii.

U pacientov vo veku od 65 rokov sa u šiestich (21 %) z nich vyskytli závažné nežiaduce udalosti a u piatich (18 %) pacientov sa vyskytli nežiaduce udalosti vedúce k vysadeniu liečby, zatiaľ čo u pacientov do 65 rokov sa u siedmich (9 %) z nich vyskytli závažné nežiaduce udalosti a u piatich (7 %) pacientov nežiaduce udalosti vedúce k vysadeniu liečby. U pacientov vo veku od 65 rokov sa hypertenzia vyskytla u 11 (39 %) pacientov, ktorí užívali fostamatinib, a u dvoch (18 %) pacientov užívajúcich placebo v porovnaní so 17 (23 %) pacientmi do 65 rokov a štyrmi (11 %) pacientmi užívajúcimi placebo.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9. Predávkovanie**

Nie je k dispozícii žiadne konkrétne antidotum pri predávkovaní fostamatinibom a množstvo R406 odstránené dialýzou je zanedbateľné. V rámci klinického vývojového programu sa nevyskytli žiadne prípady predávkovania. V prípade predávkovania je potrebné, aby lekár pozorne sledoval pacienta z hľadiska prejavov a symptómov nežiaducich reakcií, ako je opísané v časti 4.2, a aby liečil tieto reakcie podpornou starostlivosťou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká. ATC kód: B02BX09

#### Mechanizmus účinku

Fostamatinib účinkuje prostredníctvom svojho hlavného metabolitu R406, čo je inhibítor tyrozínkinázy s preukázaným účinkom proti slezinatej tyrozínkináze (SYK). R406 inhibuje transdukciu signálov receptorov B-buniek a receptorov aktivujúcich Fc, ktoré majú kľúčovú úlohu pri bunkových odpovediach sprostredkovaných protilátkami. Metabolit fostamatinibu R406 znižuje deštrukciu trombocytov sprostredkovanú protilátkami.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť fostamatinibu sa preukázali v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách v 3. fáze (C788-047 a C788-048) u dospelých pacientov s perzistentnou (3 – 12 mesiacov od stanovenia diagnózy) alebo chronickou (dlhšie ako 12 mesiacov od stanovenia diagnózy) ITP, ktorá bola v minulosti liečená.

#### Randomizované placebo kontrolované štúdie

Do dvoch identických dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií, ktoré sa uskutočnili v rôznych krajinách, bolo celkovo zaradených 150 pacientov s perzistentnou alebo chronickou ITP, ktorí

nedosiahli dostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu (ktorá zahŕňala kortikosteroidy, imunoglobulíny, splenektómiu a/alebo agonisty receptora trombopoetínu).

V každej štúdií boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 na užívanie fostamatiniibu alebo placebo počas 24 týždňov; randomizácia bola stratifikovaná s ohľadom na predchádzajúcu splenektómiu a závažnosť trombocytopenie. Bola povolená stabilná súbežná liečba ITP (glukokortikoidy [menej ako 20 mg prednizónového ekvivalentu denne], azatioprín alebo danazol) a v prípade potreby bola povolená záchranná liečba. Všetci pacienti dostávali na začiatku skúšaný liek v dávke 100 mg dvakrát denne (alebo zodpovedajúce placebo). Na základe počtu trombocytov a znášanlivosti sa vo 4. týždni alebo neskôr dávka zvýšila na 150 mg dvakrát denne (alebo zodpovedajúce placebo) u 86 % pacientov.

Pacienti zaradení do štúdií kontrolovaných placebom mali priemerný vek 54 rokov (rozsah: od 20 do 88 rokov; priemerný vek v skúšaní C788-047 bol 57 rokov a v skúšaní C788-048 bol 49,5 roka) a väčšinu tvorili ženy (61 %) a belosi (93 %). Predchádzajúce liečby ITP boli rôzne (priemerne tri, v rozsahu 1 – 14) a najčastejšia liečba zahŕňala kortikosteroidy (94 %), imunoglobulíny (53 %) a agonisty receptora trombopoetínu (TPO-RA) (48 %). Väčšina pacientov mala chronickú ITP (93 %) s mediánom času od stanovenia diagnózy ITP 8,5 roka a 35 % pacientov podstúpilo splenektómiu. Vo východiskovom bode bol medián počtu trombocytov 16 000/ $\mu$ l (takmer u polovice [45 %] menej ako 15 000/ $\mu$ l) a 47 % pacientov dostávalo stabilnú liečbu ITP. Zo 102 pacientov s ITP, ktorí užívali fostamatiniib, bolo 28 (27 %) pacientov vo veku od 65 rokov, zatiaľ čo 11 (11 %) pacientov bolo vo veku od 75 rokov.

V štúdií C788-047 bolo randomizovaných 76 pacientov; 51 do skupiny užívajúcej fostamatiniib a 25 do skupiny užívajúcej placebo. V štúdií C788-048 bolo randomizovaných 74 pacientov; 50 do skupiny užívajúcej fostamatiniib a 24 do skupiny užívajúcej placebo. Účinnosť fostamatiniibu bola založená na primárnom parametri stabilnej odpovede trombocytov (najmenej 50 000/ $\mu$ l aspoň pri 4 zo 6 návštev od 14. do 24. týždňa). Výsledky štúdií C788-047 a C788-048 sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Výsledky štúdií z placebom kontrolovaných klinických skúšaní**

Výsledky štúdií	Štatistické parametre	Štúdia C788-047		Štúdia C788-048		Zlúčené štúdie		Refraktérna populácia <sup>6</sup>	
		Fosta (N = 51)	PBO (N = 25)	Fosta (N = 50)	PBO (N = 24)	Fosta (N = 101)	PBO (N = 49)	Fosta (N = 72)	PBO (N = 33)
Stabilná odpoveď trombocytov <sup>1,2</sup>	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	IS 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)
	Hodnota p	p <sup>3</sup> = 0,0471		NS		p <sup>3</sup> = 0,0071		p <sup>3</sup> = 0,0287	
Spôsobilosť na zaradenie do štúdie C788-049 <sup>4</sup> v 12. týždni <sup>5</sup>	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Dokončená štúdia (24. týždeň)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

<sup>1</sup> Zahŕňa všetkých pacientov s počtom trombocytov a vylučuje pacientov, u ktorých bol počet trombocytov zmeraný po záchrannnej liečbe po 10. týždni.

<sup>2</sup> Stabilná odpoveď trombocytov bola prospektívne definovaná ako počet trombocytov najmenej 50 000/ $\mu$ l aspoň pri 4 zo 6 návštev od 14. do 24. týždňa.

<sup>3</sup> Hodnota p z Fisherovho presného testu

<sup>4</sup> C788-049: otvorená predĺžená štúdia

<sup>5</sup> Pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu po 12 týždňoch, boli spôsobilí na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie.

<sup>6</sup> Refraktérna populácia pacientov je definovaná ako podskupina pacientov, ktorí dostali aspoň tri predchádzajúce liečby ITP

Fosta = fostamatiniib; PBO = placebo; NS = nepreukázal sa štatisticky významný rozdiel medzi liečebnými ramenami

Začiatočná terapeutická odpoveď (počet trombocytov  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ) sa pozorovala do 6 týždňov u väčšiny pacientov odpovedajúcich na liečbu (11 zo 17 pacientov odpovedajúcich na liečbu) a do 12 týždňov u všetkých stabilných pacientov odpovedajúcich na liečbu.

U stabilných pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, sa medián počtu trombocytov zvýšil na  $95\ 000/\mu\text{l}$  pri návštevách po východiskovom bode s maximom  $150\ 000/\mu\text{l}$ . Záchranný liek potrebovalo 30 % pacientov užívajúcich fostamatinib a 45 % pacientov užívajúcich placebo.

Počas placebom kontrolovaných štúdií sa vyskytlo krvácanie u 29 % pacientov v skupine užívajúcej fostamatinib a u 37 % pacientov v skupine užívajúcej placebo. Výskyt stredne závažných alebo závažných nežiaducich udalostí spojených s krvácaním (16,3 % oproti 9,9 %) a závažných nežiaducich udalostí (10,2 % oproti 5,0 %) bol asi dvojnásobne vyšší v skupine s placebom ako v skupine fostamatinibom. Len u jedného účastníka liečeného fostamatinibom sa vyskytla závažná udalosť spojená s krvácaním (kontúzia), zatiaľ čo u troch účastníkov liečených placebom sa vyskytli závažné udalosti (gastrointestinálne krvácanie, menorágia a petechie). Pri použití fostamatinibu sa v porovnaní s placebom pozorovali trendy znížených nežiaducich udalostí spojených s krvácaním; rozdiely medzi skupinami neboli štatisticky významné.

#### *Analýzy podskupín*

Odpoveď trombocytov u pacientov liečených liekom TAVLESSE bola podrobnejšie skúmaná, ako je to uvedené v tabuľke 5. Zobrazené sú výsledky pre zlúčenú populáciu pacientov (zo štúdií C788-047 a C788-048) a populáciu refraktérnych pacientov definovanú ako podskupinu pacientov, ktorí dostali aspoň tri predchádzajúce terapie ITP. Pokiaľ ide o parametre počtu trombocytov, výsledky zlúčenej populácie sú porovnateľné s výsledkami populácie refraktérnych pacientov.

**Tabuľka 5: Prehľad parametrov počtu trombocytov podľa podskupín – zlúčenej populácie pacientov (zo štúdií C788-047 a C788-048) a populácie refraktérnych pacientov**

Parametre	Zlúčená populácia Fostamatinib N = 101	Populácia refraktérnych pacientov Fostamatinib N = 72
Účastníci s odpoveďou trombocytov ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ) v 12. týždni, n (%)		
áno	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
nie	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Zmena počtu trombocytov v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $/\mu\text{l}$ ) v 12. týždni		
medián	4 000	3 000
rozsah	(-15 000, 220 000)	(-5 000, 159 000)
Priebežný medián počtu trombocytov ( $/\mu\text{L}$ )		
medián	22 000	16 750
rozsah	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

#### *Predĺžená štúdia*

Skúšanie C788-049 je otvorená predĺžená štúdia. Na zaradenie do tejto štúdie boli spôsobilí pacienti zo štúdií C788-047 a C788-048, ktorí dokončili 24 týždňov liečby alebo ktorí neodpovedali na liečbu po 12 týždňoch. Pacienti ostali zaslepení voči svojmu prideleniu na liečbu z predchádzajúcej štúdie (fostamatinib alebo placebo), takže ich začiatková dávka v tejto štúdii bola založená na konečnom počte trombocytov.

Do skúšania C788-049 bolo zaradených 123 pacientov, 44 pacientov predtým randomizovaných na placebo a 79 pacientov predtým randomizovaných na fostamatinib.

*Prechod na placebo:* V prospektívne definovanej analýze bolo 44 účastníkov liečených placebom v predchádzajúcej štúdii hodnotených z hľadiska stabilnej odpovede na fostamatinib (z prvých 24 týždňov štúdie) s údajmi o placebe ako komparátore pre toto objektívne meradlo. Desiat z týchto účastníkov (22,7 %) (vrátane jedného účastníka, ktorý bol v predchádzajúcej štúdii klasifikovaný ako účastník odpovedajúci na placebo) spĺňalo kritériá pre stabilnú odpoveď. Rozdiel v odpovedi na fostamatinib v porovnaní s placebom bol teda 20,5 % (95 % IS = 8,5 – 32,4).

*Predĺženie:* Z pacientov, ktorí dosiahli stabilnú odpoveď v skúšaniach C788-047, C788-048 a C788-049, si 18 účastníkov udržalo počet trombocytov aspoň 50 000/ $\mu$ l počas 12 mesiacov alebo dlhšie.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s fostamatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu trombocytopénie u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou (ITP), ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu (napr. kortikosteroidmi) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa prekursor fostamatinib rýchlo mení na aktívny metabolit R406, pravdepodobne prostredníctvom enzýmov v čreve.

Po perorálnom podaní fostamatinibu bola priemerná absolútna biologická dostupnosť R406 55 % s vysokou variabilitou (v rozsahu 30 – 85 %). Medián  $T_{max}$  R406 je približne 1,5 hodiny (v rozsahu: 1 až 4 hodiny). V plazme sa zistili zanedbateľné hladiny fostamatinibu.

Po jednej 150 mg perorálnej dávke fostamatinibu sú odhady priemernej ( $\pm$  štandardná odchýlka [SD]) expozície R406 550 ( $\pm$  270) ng/ml pre  $C_{max}$  a 7 080 ( $\pm$  2 670) ng/ml pre AUC. Expozícia R406 je približne úmerná dávke do 200 mg dvakrát denne (1,3-násobok 150 mg dávky). R406 sa akumuluje približne 2- až 3-násobne po podávaní dávky 100 – 160 mg dvakrát denne (0,67- až 1,06-násobok 150 mg dávky).

### Distribúcia

Fostamatinib sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (98,3 % v ľudskej plazme) a distribuuje sa reverzibilne do krvných buniek. Priemerný ( $\pm$  SD) distribučný objem v rovnovážnom stave R406 je 256 ( $\pm$  92) l.

### Metabolizmus

Fostamatinib sa metabolizuje v čreve alkalickou fosfatázou na hlavný aktívny metabolit R406. R406 sa extenzívne metabolizuje, najmä prostredníctvom dráh oxidácie sprostredkovanej pomocou CYP450 (prostredníctvom CYP3A4) a glukuronidácie (prostredníctvom UDP glukuronozyltransferázy [UGT]1A9). V systémovom obehu prevažuje R406 a pozorovala sa minimálna expozícia všetkým metabolitom R406.

### Eliminácia/exkrécia

U ľudí je priemerný ( $\pm$  SD) terminálny polčas R406 približne 15 ( $\pm$  4,3) hodín. Približne 20 % podanej rádioaktivity sa vylúčilo v moči, najmä vo forme N-glukuronidu R406. Renálna eliminácia rodičovského lieku bola nízka. Zvyšná rádioaktivita (~80 %) sa vylúčila v stolici a predstavovali ju najmä dva hlavné metabolity R406.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika R406 je lineárna a expozícia je približne úmerná dávke do 200 mg dvakrát denne (1,3-násobok 150 mg dávky). R406 sa akumuluje približne 2- až 3-násobne po podávaní dávky 100 – 160 mg dvakrát denne (0,67- až 1,06-násobok 150 mg dávky).

### Interakcia s jedlom

Podávaním fostamatinibu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku (približne 150 kalórií z bielkovín, 250 kalórií zo sacharidov a 500 – 600 kalórií z tukov) sa zvýšilo AUC R406 o 23 % a  $C_{max}$  o 15 %, z čoho vyplýva, že fostamatinib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### Osobitné populácie

Z analýz populačnej farmakokinetiky vyplýva, že fostamatinib sa nemení na základe veku, pohlavia, rasy/etnickej príslušnosti.

Farmakokinetika fostamatinibu nie je zmenená u jedincov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $[CL_{Cr}] = 30$  až  $< 50$  ml/min odhadnutý pomocou Cockcroftovej-Gaultovej rovnice a s renálnym ochorením v konečnom štádiu vyžadujúcim dialýzu) alebo s poruchou funkcie pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha).

### **5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti**

V dvoch 4-týždňových štúdiách s fostamatinibom (s vápenatou soľou a sodnou soľou) uskutočnených na potkanoch sa u niektorých zvierat (ktoré boli juvenilné/mladé počas liečebného intervalu) pozorovala v skupinách s najvyššími dávkami chondrodystrofia femorálnej hlavy, ktorá nebola úplne reverzibilná do konca obdobia zotavovania.

V mesačnej štúdii na juvenilných králikoch fostamatinib spôsobil dyspláziu rastovej platničky v proximálnom femure a femoro-tibiálnom kĺbe a zníženú celularitu kostnej drene vo femure a sterne pri dávke 30 a 60 mg/kg/deň. U samíc sa pozorovali zväčšené degenerované/nekrotické ovariálne folikuly pri všetkých dávkových úrovniach fostamatinibu (vrátane dávky 10 mg/kg/deň). Zmeny zaznamenané v rastových platničkách a vaječníkoch sú konzistentné s antiangiogénnym účinkom.

Fostamatinib nebol karcinogénny v 2-ročnej štúdii na myšiach, ak sa podával denne perorálne v dávkach do 500/250 mg/kg/deň, a nebol karcinogénny u potkanov, ak sa podával perorálne v dávke 45 mg/kg/deň. Fostamatinib a jeho hlavný aktívny metabolit (R406) neboli mutagénne v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) ani klastogénne v *in vitro* teste chromozomálnej aberácie ľudských lymfocytov ani v teste *in vivo* mikrojadier myšej kostnej drene.

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal nežiaduci vplyv na fertilitu mužov. Vzhľadom na to, že k dispozícii nie sú žiadne dôkazy o mutagénnom alebo klastogénnom potenciáli, nevznikli žiadne obavy v súvislosti s vrodenými chybami sprostredkovanými mužmi. V štúdii fertility s perorálnym fostamatinibom nebol ovplyvnený žiaden z parametrov párenia (napr. čas párenia, zdatnosť pri párení), hodnotenia spermií (napr. počet a pohyblivosť) a hmotností orgánov (napr. hmotnosť semenníkov) u samcov potkanov pri dávke až 40 mg/kg/deň. Táto dávka vedie k AUC R406 približne 3,8-násobne vyššej ako v prípade MRHD. Dávka až 11 mg/kg/deň neovplyvnila žiaden z parametrov párenia a fertility u samíc potkanov. Táto dávka viedla k AUC R406 podobnej ako v prípade MRHD. Pri dávke 25 mg/kg/deň sa pozoroval mierny pokles mier gravidity a zvýšenie postimplantačnej straty. Táto dávka viedla k AUC R406 2,6-násobne vyššej ako v prípade MRHD.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách podávanie fostamatinibu gravidným potkanom a králikom počas organogenézy spôsobilo nežiaduce následky na vývin vrátane embryofetálnej mortality (postimplantačná strata), zmien v raste (nižšie fetálne hmotnosti) a štrukturálnych abnormalít (variácie a malformácie) pri expozíciách matiek (AUC), ktoré boli približne 0,3-násobne, respektíve 10-násobne vyššie ako ľudská expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (MRHD).

U samíc potkanov sa pozoroval mierny pokles mier gravidity a zvýšenie postimplantačnej straty. V predklinických štúdiách sa zistilo, že podávanie fostamatinibu počas gravidity môže zvýšiť riziko embryonálnej straty, pozastaviť rast a podporovať určité malformácie obličky (vrátane agenézy) a súvisiacich urogenitálnych (ako je napr. ureter) tkanív, ako aj variácie/malformácie hlavných ciev a vývoj skeletu. Tieto účinky sú konzistentné so známymi cieľmi fostamatinibu vrátane Syk (cieľ),

VEGFR-2 (mimo cieľa) a Ret-kinázy (mimo cieľa). Na základe predklinických štúdií sa po vysadení fostamatínu neočakávajú žiadne latentné problémy s fertilitou žien.

Zistilo sa, že u gravidných potkanov a králikov R406 prechádza cez placentu. Koncentrácie R406 v plazme matiek boli zvyčajne vyššie ako koncentrácie R406 v plazme plodov.

U hlodavcov sa R406 zistil v materskom mlieku v koncentráciách, ktoré boli 5- až 10-násobne vyššie ako v plazme matiek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Manitol,  
hydrogenuhličitan sodný,  
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A),  
povidón K30,  
stearan horečnatý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol,  
oxid titaničitý,  
makrogol (3350),  
mastenec,  
žltý oxid železitý,  
červený oxid železitý.

### **6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

5 roky

### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte tesne uzatvorenú.

### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s poistným krúžkom z hliníkovej fólie a bielym polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom spolu s dvomi bielymi nepriehľadnými nádobkami z HDPE s vysúšadlom obsahujúcimi silikagél.

Veľkosti balenia po 30 a 60 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety  
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety  
EU/1/19/1405/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 09. januára 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
  
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
  
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY  
REGISTRÁCIE**
  
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO  
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety  
fostamatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 126,2 mg hexahydrátu disodnej soli fostamatinibu, čo zodpovedá 100 mg fostamatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie  
Nevyberajte vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte tesne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmom obalené tablety)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

TAVLESSE 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety  
fostamatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 126,2 mg hexahydrátu disodnej soli fostamatinibu, čo zodpovedá 100 mg fostamatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie  
Nevyberajte vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte tesne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmom obalené tablety)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠEJ ŠKATULI**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety  
fostamatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 189,3 mg hexahydrátu disodnej soli fostamatinibu, čo zodpovedá 150 mg fostamatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie  
Nevyberajte vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte tesne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmom obalené tablety)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

TAVLESSE 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety  
fostamatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 189,3 mg hexahydrátu disodnej soli fostamatinibu, čo zodpovedá 150 mg fostamatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie  
Nevyberajte vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte tesne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmom obalené tablety)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety**

**TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety**

hexahydrát disodnej soli fostamatínibu

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je TAVLESSE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TAVLESSE
3. Ako užívať TAVLESSE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TAVLESSE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je TAVLESSE a na čo sa používa

#### Čo je TAVLESSE

TAVLESSE obsahuje liečivo fostamatínib. Je konkrétne zacielený na enzým, ktorý sa nazýva slezinová tyrozínkináza a ktorý má dôležitú úlohu pri rozklade krvných doštičiek. Týmto spôsobom TAVLESSE obmedzuje rozklad krvných doštičiek imunitným systémom a zvyšuje počet krvných doštičiek v tele. To pomáha znížiť riziko závažného krvácania.

#### Na čo sa TAVLESSE používa

TAVLESSE sa používa na liečbu dospelých s nízkym počtom krvných doštičiek v dôsledku chronickej imunitnej trombocytopenie (ITP), keď predchádzajúca liečba ITP nebola dostatočne účinná. ITP je autoimunitné ochorenie, pri ktorom vlastný imunitný systém tela napáda a ničí krvné doštičky v krvi. Krvné doštičky sú potrebné na vytvorenie krvných zrazenín a zastavenie krvácania.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TAVLESSE

#### Neužívajte TAVLESSE

- ak ste alergický na fostamatínib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná.

#### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať TAVLESSE, informujte svojho lekára alebo lekárnika o všetkých svojich ochoreniach, najmä ak:

- máte vysoký krvný tlak,
- máte problémy s pečeňou,
- ste tehotná alebo plánujete otehotnieť,
- dojčíte alebo plánujete dojčiť.

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite o tom informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte vysoký krvný tlak (hypertenziu). Novovzniknutý alebo zhoršujúci sa vysoký krvný tlak je u ľudí liečených liekom TAVLESSE častý a môže byť závažný. Váš lekár vám bude počas liečby týmto liekom krvný tlak pravidelne kontrolovať. V prípade potreby vám váš lekár môže predpísať liek na vysoký krvný tlak alebo zmeniť váš súčasný liek na liečbu vysokého krvného tlaku. Ak sa u vás vyskytne bolesť hlavy, zmätenosť, závrat, bolesť v hrudníku alebo dýchavičnosť, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika.
- ak vám zožltne koža a oči (žltacka) alebo ak sa u vás vyskytne bolesť a opuch brucha, opuch nôh a členkov, svrbenie kože, nezvyčajne tmavý moč, stolica svetlej farby, krvavá stolica alebo stolica farby smoly, chronická únava, žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie a strata chuti do jedla. Pri užívaní tohto lieku sú časté zmeny v krvných testoch na funkciu pečene. Môže ísť o príznaky problémov s pečeňou. Môžu sa vyskytnúť problémy s pečeňou, ktoré môžu byť závažné. Váš lekár vám bude počas liečby týmto liekom pravidelne vykonávať krvné testy na kontrolu správnej funkcie pečene.
- ak dostanete hnačku. U ľudí liečených týmto liekom je hnačka častá a môže byť závažná. Ak počas liečby týmto liekom dostanete hnačku, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár vám možno odporučí zmeniť stravovanie, piť viac vody, alebo vám dá liek proti hnačke na zmiernenie jej príznakov.
- ak dostanete vysokú horúčku (prejav závažnej infekcie), zimnicu, budete pociťovať nevoľnosť alebo sa celkovo nebudete cítiť dobre. Váš lekár bude pravidelne vykonávať krvné testy na kontrolu počtu bielych krviniek a možno vám povie, že sa u vás znížil počet bielych krviniek (neutropénia). Zníženie počtu bielych krviniek je pri užívaní tohto lieku časté a môže byť závažné. Môže to u vás zvýšiť riziko infekcie vrátane závažných infekcií.

### **Deti a dospievajúci**

TAVLESSE sa nemá používať u pacientov mladších ako 18 rokov. Tento liek sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

### **Iné lieky a TAVLESSE**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie lieku TAVLESSE s určitými inými liekmi môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok lieku TAVLESSE.

Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:

- Ketokonazol; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu hubových infekcií.
- Rifampicín; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu bakteriálnych infekcií.
- Simvastatín a rosuvastatín; tieto lieky sa zvyčajne používajú na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.
- Digoxín; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu rôznych srdcových ochorení, ako je fibrilácia predsiení, flutter predsiení a zlyhávanie srdca.
- Midazolam; tento liek sa zvyčajne používa na sedáciu alebo liečbu úzkosti.
- Antikoagulantia; tieto lieky sa zvyčajne používajú na zabránenie zrážaniu krvi.
- Nelfinavir; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu infekcie HIV.
- Verapamil; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu rôznych srdcových ochorení, ako je napríklad vysoký krvný tlak.
- Ranitidín; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu pálenia záhy.
- Etinylestradiol; tento liek sa zvyčajne používa ako antikoncepcia.
- Pioglitazón; tento liek sa zvyčajne používa na liečbu cukrovky 2. typu.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

### Tehotenstvo

TAVLESSE sa nemá používať počas tehotenstva. Liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo u neho spôsobiť vrodené vady.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas užívania lieku TAVLESSE používať spoľahlivú antikoncepciu a pokračovať v jej používaní ešte aspoň jeden mesiac po užití poslednej dávky lieku.

Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

### Dojčenie

TAVLESSE sa neodporúča počas dojčenia. Počas liečby liekom TAVLESSE a aspoň jeden mesiac po poslednej dávke nemáte dojčiť.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### Plodnosť

TAVLESSE môže ovplyvniť schopnosť ženy otehotnieť a mať dieťa. Ak máte v súvislosti s tým obavy, poraďte sa so svojim lekárom. Liek nemá vplyv na plodnosť u mužov.

## **TAVLESSE obsahuje sodík**

TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety obsahujú 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v tablete. To sa rovná 1,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety obsahujú 34 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v tablete. To sa rovná 1,7% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

## **3. Ako užívať TAVLESSE**

### **Aké množstvo lieku užiť**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred začatím liečby vám lekár zistí počet krvných doštičiek.

Odporúčaná dávka lieku TAVLESSE je 100 mg dvakrát denne (jedna 100 mg tableta).

Váš lekár bude počas liečby liekom TAVLESSE kontrolovať počet krvných doštičiek a v prípade potreby vám dávku môže zmeniť.

Po začatí liečby liekom TAVLESSE sa dávka môže zvýšiť na 150 mg dvakrát denne (jedna 150 mg tableta) na základe počtu krvných doštičiek a znášanlivosti. Nesmie sa prekročiť denná dávka 300 mg (dve 150 mg tablety).

Ak nereagujete na liečbu fostamatiniibom, lekár liečbu ukončí.

Ak máte problémy s pečeňou alebo vysoký krvný tlak, lekár možno začne nižšou dávkou.

Ak sa u vás objavia závažné vedľajšie účinky (napríklad vysoký krvný tlak, problémy s pečeňou, hnačka alebo zníženie počtu bielych krviniek), lekár vám možno zníži dávku alebo dočasne alebo natrvalo ukončí vašu liečbu.

#### **Ako užívať TAVLESSE**

Tablety prehltnite celé a zapite vodou.

TAVLESSE sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

V prípade žalúdočných problémov užívajte tablety s jedlom.

#### **Ak vraciate**

Ak kedykoľvek po užití lieku TAVLESSE budete vracať, neužívajte ďalšiu tabletu. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom naplánovanom čase.

#### **Ak užijete viac lieku TAVLESSE, ako máte**

Ak užijete príliš veľa lieku TAVLESSE, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnik, alebo choďte do najbližšej nemocnice na pohotovosť.

#### **Ak zabudnete užiť TAVLESSE**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom naplánovanom čase.

#### **Ak prestanete užívať TAVLESSE**

Je dôležité užívať TAVLESSE tak dlho, ako vám predpísal váš lekár. Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

#### **Závažné vedľajšie účinky**

TAVLESSE môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov prvý raz alebo ak sa zhoršia jeho prejavy, ihneď o tom informujte svojho lekára (pozri tiež časť 2):

- vysoká horúčka. Horúčka je spojená s nízkou hladinou bielych krviniek (febrilná neutropénia) alebo s infekciou;
- hnačka;
- infekcia a zápal pľúc (pneumónia). Symptómy zahŕňajú pocit dýchavičnosti, bolesť v hrudníku a produkciu hlienu so zmenenou farbou;
- žltáčka, bolesť a opuch brucha, opuch nôh a členkov, svrbenie kože, nezvyčajne tmavý moč, stolica svetlej farby, krvavá stolica alebo stolica farby smoly, chronická únava, žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie, strata chuti do jedla. Môže ísť o príznaky problémov s pečeňou;
- závažné zvýšenie krvného tlaku, ktoré môže viesť k cievnej mozgovej príhode (hypertenzná kríza). Symptómy zahŕňajú bolesť hlavy, zmätenosť, závraty.

#### **Ďalšie vedľajšie účinky**

Okrem závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie sa u vás môžu vyskytnúť aj ďalšie vedľajšie účinky.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- gastrointestinálne poruchy, ako je napríklad hnačka, žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie a častá stolica
- vysoký krvný tlak

- nezvyčajné výsledky krvných testov, ktoré preukazujú, ako pracuje vaša pečeň
- závraty

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nízky počet bielych krviniek alebo neutropénia
- bolesť žalúdka
- bolesť v hrudníku
- únava (vyčerpanosť)
- príznaky podobné chrípke
- infekcie nosohltanu, napríklad boľavé hrdlo a nádcha
- infekcia priedušnice, napríklad bronchitída
- zmeny vnímania chuti
- vyrážka
- bolesť hlavy

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa ktorýkoľvek z vedľajších účinkov stane závažným alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať TAVLESSE**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte tesne uzatvorenú.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo TAVLESSE obsahuje**

- Liečivo je hexahydrát disodnej soli fostamatínibu.  
TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety  
TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety
- Ďalšie zložky sú:
  - manitol, hydrogenuhličitan sodný, sodná soľ karboxymetyľškrobu (typ A), povidón (K30), stearan horečnatý
  - Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol (3350), mastenec, žltý oxid železitý, červený oxid železitý

### **Ako vyzerá TAVLESSE a obsah balenia**

#### TAVLESSE 100 mg filmom obalené tablety

Tableta je okrúhla, na obidvoch stranách zakrivená, s tmavooranžovou filmovou vrstvou. Komerčné tablety s vyrazeným označením „R“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Liek je dostupný vo fľaši obsahujúcej 30 a 60 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje 2 vysúšadlá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **TAVLESSE 150 mg filmom obalené tablety**

Tableta je oválna, na obidvoch stranách zakrivená, so svetlooranžovou filmovou vrstvou. Komerčné tablety s vyrazeným označením „R“ na jednej strane a „150“ na druhej strane.

Liek je dostupný vo fľaši obsahujúcej 30 a 60 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje 2 vysúšadlá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/YYYY}> <{mesiac YYYY}>.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>