

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 126,2 mg dinaatriumfostamatiniib-heksahüdraati (mis vastab 100 mg fostamatiniibile).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 100 mg tablett sisaldab 23 mg naatriumi (abiainetest ja dinaatriumfostamatiniibheksahüdraadist).

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189,3 mg dinaatriumfostamatiniibheksahüdraati (mis vastab 150 mg fostamatiniibile).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 150 mg tablett sisaldab 34 mg naatriumi (abiainetest ja dinaatriumfostamatiniibheksahüdraadist).

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ligikaudu 9,0 mm läbimõõduga ümmargune kaksikkumer tumeoranž õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „100“ ja teisel küljel „R“.

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ligikaudu 7,25 mm × 14,5 mm ovaalne kaksikkumer heleoranž õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „150“ ja teisel küljel „R“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

TAVLESSE on näidustatud kroonilise immuuntrombotsütoopenia (ITP) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei allu muule ravile (vt lõik 5.1).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Ravi fostamatiniibiga tohib alustada ja see peab toimuma hematoloogiliste haiguste ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Fostamatiniibi annustamisskeem tuleb määrata individuaalselt vastavalt patsiendi trombotsüütide arvule. Kasutada tuleb väikseimat annust, mis aitab saavutada ja säilitada trombotsüütide arvu vähemalt 50 000/ μ l. Annust kohandatakse vastavalt trombotsütaarsele vastusele ja patsiendi taluvusele (vt tabel 2).

Fostamatiniibi soovitatav algannus on 100 mg kaks korda ööpäevas.

Pärast ravi alustamist fostamatiniibiga tohib suurendada annust 150 mg-ni kaks korda ööpäevas 4 nädala möödudes, olenevalt trombotsüütide arvust ja patsiendi taluvusest. Ööpäevast annust 300 mg ei tohi ületada.

Vahelejäänud annus

Fostamatiniibi annuse vahelejäämisel peab patsient võtma järgmise annuse vastavalt tavapärasele raviskeemile.

Ravi lõpetamine

Kui pärast 12 ravinädalat ei ole trombotsüütide arv suurenenud tasemele, mis on piisav kliiniliselt olulise verejooksu vältimiseks, tuleb ravi fostamatiniibiga lõpetada.

Jälgimine ja annuse muutmine

Fostamatiniibi annust on soovitatav muuta olenevalt patsiendi taluvusest ja trombotsüütide arvust. Teatavate kõrvaltoimete ohjamiseks võib olla vaja ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 1 ja 2).

Fostamatiniibravi ajal tuleb korrapäraselt jälgida kliinilisi hematoloogilisi näitajaid, vererõhku ja maksafunktsiooni näitajaid (vt lõik 4.4) ning annust tuleb kohandada vastavalt tabelile 1. Näiteks kui patsient kasutab kõrvaltoime tekkimise ajal maksimumannust, tuleb annust kõigepealt vähendada 300 mg-lt ööpäevas 200 mg-le ööpäevas.

Tabel 1. Annuse vähendamise skeem

Ööpäevane annus	Manustamine	
	Hommikul	Õhtul
300 mg ööpäevas	150 mg	150 mg
200 mg ööpäevas	100 mg	100 mg
150 mg ööpäevas	150 mg ¹	---
100 mg ööpäevas ²	100 mg ¹	---

¹ Üks kord ööpäevas manustatavat fostamatiniibi tuleb võtta hommikul.

² Kui annust on vaja kohandada alla 100 mg-ni ööpäevas, tuleb ravi fostamatiniibiga lõpetada.

Soovitatavat annuse muutmist kõrvaltoimete esinemisel kirjeldatakse tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete esinemisel

Kõrvaltoime	Soovitatavad meetmed
Hüpertensioon	
1. aste: süstoolne vererõhk 130...139 mmHg või diastoolne vererõhk 80...89 mmHg	Alustage antihüpertensiivset ravi või suurendage antihüpertensiivse ravimi annust suurenenud kardiovaskulaarriskiga patsientidel ning kohandage ravi vastavalt vajadusele, kuni vererõhk allub ravile. Kui 8 nädala möödudes ei ole vererõhu sihtväärtust saavutatud, vähendage fostamatiniibi annust järgmise väiksema ööpäevase annuseni (vt tabel 1).
2. aste: süstoolne vererõhk vähemalt 140 mmHg või diastoolne vererõhk vähemalt 90 mmHg	Alustage antihüpertensiivset ravi või suurendage antihüpertensiivse ravimi annust ning kohandage ravi vastavalt vajadusele, kuni vererõhk allub ravile. Kui vererõhk püsib 140/90 mmHg või üle selle enam kui 8 nädalat, vähendage fostamatiniibi annust järgmise väiksema ööpäevase annuseni (vt tabel 1). Kui vererõhk püsib vaatamata agressiivsele antihüpertensiivsele ravile 160/100 mmHg või üle selle enam kui 4 nädalat, katkestage või lõpetage ravi fostamatiniibiga.
Hüpertensiivne kriis: süstoolne vererõhk üle 180 mmHg ja/või diastoolne vererõhk üle 120 mmHg	Katkestage või lõpetage ravi fostamatiniibiga. Alustage antihüpertensiivset ravi või suurendage antihüpertensiivse ravimi annust ning kohandage ravi vastavalt vajadusele, kuni vererõhk allub ravile. Kui vererõhk on langenud alla vererõhu sihtväärtuse, jätkake ravi fostamatiniibiga samas ööpäevases annuses. Kui kordusmõõtmisel püsib vererõhk vaatamata agressiivsele antihüpertensiivsele ravile 160/100 mmHg või üle selle enam kui 4 nädalat, lõpetage ravi fostamatiniibiga.
Hepatotoksilisus	
ASAT/ALAT on ≥ 3 ja $< 5 \times \text{ULN}$ (normivahemiku ülempiir)	Kui patsiendil esineb sümptomeid (nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu): Lõpetage ravi fostamatiniibiga. Kontrollige maksatalitluse laboratoorseid näitajaid iga 72 tunni järel, kuni ASAT/ALAT ei ole enam suurenenud ($< 1,5 \times \text{ULN}$) ja üldbilirubiini sisaldus on $< 2 \times \text{ULN}$. Jätkake ravi fostamatiniibiga järgmises väiksemas ööpäevases annuses (vt tabel 1).
	Kui patsiendil ei esine sümptomeid: kontrollige maksatalitluse laboratoorseid näitajaid iga 72 tunni järel, kuni ASAT/ALAT on $< 1,5 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini sisaldus on $< 2 \times \text{ULN}$. Kaaluge fostamatiniibravi katkestamist või fostamatiniibi annuse vähendamist, kui ASAT/ALAT ja üldbilirubiini sisaldus püsivad selles kategoorias (ASAT/ALAT $3...5 \times \text{ULN}$; üldbilirubiini sisaldus $< 2 \times \text{ULN}$). Fostamatiniibravi katkestamisel jätkake ravi järgmises väiksemas ööpäevases annuses (vt tabel 1), kui ASAT/ALAT ei ole enam suurenenud ($< 1,5 \times \text{ULN}$) ja üldbilirubiini sisaldus on $< 2 \times \text{ULN}$.

Kõrvaltoime	Soovitavad meetmed
ASAT/ALAT on $\geq 5 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini sisaldus on $< 2 \times \text{ULN}$	Lõpetage ravi fostamatiniibiga. Kontrollige maksatalitluse laboratoorseid näitajaid iga 72 tunni järel: kui ASAT/ALAT väheneb, jälgige, et see ei ole enam suurenenud ($< 1,5 \times \text{ULN}$) ja üldbilirubiini sisaldus on $< 2 \times \text{ULN}$; jätkake ravi fostamatiniibiga järgmises väiksemas ööpäevases annuses (vt tabel 1). Kui ASAT/ALAT püsib $\geq 5 \times \text{ULN}$ vähemalt 2 nädalat, lõpetage ravi fostamatiniibiga.
ASAT/ALAT on $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini sisaldus on $> 2 \times \text{ULN}$	Lõpetage ravi fostamatiniibiga.
Mittekonjugeeritud (kaudse) bilirubiini sisalduse suurenemine ilma muude maksatalitluse laboratoorsete näitajate kõrvalekalleteta	Jätkake fostamatiniibravi sagedase jälgimisega, sest eraldiseisev mittekonjugeeritud (kaudse) bilirubiini sisalduse suurenemine võib tuleneda UGT1A1 inhibeerimisest.
Kõhulahtisus	
Kõhulahtisus	Tagage kõhulahtisuse toetav ravi (nt toitumise muutmine, hüdratatsioon ja/või kõhulahtisuse ravimid) kohe pärast sümptomite teket kuni taandumiseni. Kui sümptomid muutuvad raskeks (3. aste või kõrgem), katkestage fostamatiniibravi ajutiselt. Kui kõhulahtisus on paranenud 1. raskusastmele (kerge), jätkake ravi fostamatiniibiga järgmises väiksemas ööpäevases annuses (vt tabel 1).
Neutropeenia	
Neutropeenia	Kui neutrofiilide absoluutarv on vähenenud ($\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) ega ole 72 tunni järel suurenenud, katkestage fostamatiniibravi ajutiselt, kuni probleem on taandunud ($\text{ANC} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$). Jätkake ravi fostamatiniibiga järgmises väiksemas ööpäevases annuses (vt tabel 1).

ALAT = alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; VR = vererõhk; BL = bilirubiin; ULN = normivahemiku ülempiir (*upper limit of normal*); ANC = neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Fostamatiniibi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge või keskmise maksakahjustusega patsientidel tuleb fostamatiniibravi ajal tagada maksafunktsiooni jälgimine. Vastavalt trombotsüütide arvule ja patsiendi taluvusele võib olla nõutav annustamisskeemi muutmine (vt tabelid 1 ja 2 ning lõik 4.4).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Fostamatiniibi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ega noorukitel, sest mittekliinilistes uuringutes on täheldatud kõrvaltoimeid kasvavatele luudele (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Fostamatiniib on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Tablette tuleb võtta kaks korda ööpäevas tervena söögiga või ilma (vt lõik 5.2). Maoärrituse korral tohib tablette võtta koos toiduga.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teave põhineb ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonil, kui ei ole täpsustatud teisiti.

Hüpertensioon

Tervetel vabatahtlikel uuritud annusevahemikus on R406 (fostamatiniibi peamine aktiivne metaboliit) mõju vererõhule tõenäoliselt annusest sõltuv ja varieerub patsientide lõikes. ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis teatati fostamatiniibiga ravitud patsientidel vererõhu tõusust, sealhulgas hüpertensiooni tekkest. Hüpertensiivne kriis tekkis 1 patsiendil (1%). Fostamatiniibi hüpertensiivse toime suhtes võivad olla vastuvõtlikumad olemasoleva hüpertensiooniga patsiendid. Kliinilistes uuringutes taandus toime vererõhule ühe nädala jooksul alates ravi lõpetamisest.

Patsiendi tuleb kontrollida vererõhku iga kahe nädala järel kuni selle stabiliseerumiseni, seejärel kord kuus, ning alustada või kohandada antihüpertensiivset ravi, et hoida vererõhku fostamatiniibravi ajal kontrolli all. Kui vererõhk püsib vaatamata sobivale ravile kõrge, peab arst kaaluma fostamatiniibravi katkestamist, annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni testide kõrvalekalded ja hepatotoksilisuse risk

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati laborianalüüsides ALATi/ASATi maksimumväärtusi, mis ületasid enam kui 3 korda normivahemiku ülempiiri (ULN), 9%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas.

Väheste andmete alusel on UGT1A1 geneetiliste polümorfismidega (nt Gilberti sündroom) patsientidel suurem hüperbilirubineemia risk ja need patsiendid peavad olema pideva arstliku järelevalve all (vt lõik 4.2).

Kõikidel patsientidel taastusid transaminaaside aktiivsuse väärtused algväärtustele üldiselt 2...6 nädala jooksul alates annuse muutmisest. Arst peab maksafunktsiooni näitajaid ravi ajal kontrollima kord kuus. Kui ALATi või ASATi aktiivsus suureneb ning ületab enam kui 3 korda normivahemiku ülempiiri, peab arst hepatotoksilisuse ohjamiseks fostamatiniibravi katkestama, vähendama fostamatiniibi annust või ravi lõpetama. Kui samal ajal suureneb üldbilirubiini sisaldus, ületades enam kui 2 korda normivahemiku ülempiiri, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Täielik vereanalüüs

Arst peab tegema täieliku vereanalüüsi (sh trombotsüütide arv) kord kuus kuni trombotsüütide arvu stabiliseerumiseni (vähemalt tasemele 50 000/μl). Seejärel peaks arst tegema regulaarselt täieliku vereanalüüsi (sh neutrofiilide arv).

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus on fostamatiniibravi kõige sagedam kõrvaltoime, kuid rasket kõhulahtisust esines 1%-l patsientidest. Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse tekke suhtes ja tagada kohe pärast sümptomite teket

toetav ravi (nt toitumise muutmine, hüdratatsioon ja/või kõhulahtisuse ravimid). Kui kõhulahtisus muutub raskeks (3. aste või kõrgem), tuleb fostamatiniiibi manustamine ajutiselt katkestada, vähendada fostamatiniiibi annust või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Neutropeenia

Neutropeeniat esines 7%-l fostamatiniiibi kasutanud patsientidest; febrilset neutropeeniat esines 1%-l patsientidest. Neutropeeniaga patsiendid võivad olla infektsioonidele vastuvõtlikumad.

Arst peab kord kuus kontrollima patsiendi neutrofiilide absoluutarvu. Toksilisuse korral tuleb fostamatiniiibravi katkestada, vähendada fostamatiniiibi annust või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud infektsioonidest, sealhulgas kopsupõletik ja hingamisteede infektsioonid (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb ravi ajal jälgida infektsioonide suhtes. Arst peab kaaluma infektsiooni ajal ravi jätkamise kasulikkuse ja riski suhet.

Luu remodelleerumine

Kuigi *in vitro* uuringutes täheldati, et fostamatiniiib toimib nii põrna türosiinkinaasile (SYK) kui ka muudele luu ainevahetuses osalevatele türosiinkinaasidele (nt VEGFR, RET), ei ole endiselt selgust seoses võimaliku mittesihipärase toimega luu modelleerumisele või moodustumisele, eelkõige osteoporoosiga või luumurdudega patsientidel või noortel täiskasvanutel, kellel epifüüsi kasvuplaad ei ole veel sulgunud. Seetõttu on neid patsiente soovitatav hoolikamalt jälgida. Arst peab põhjalikult kaaluma luumurru paranemise ajal ravi jätkamise kasulikkuse ja riski suhet.

Abiained

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 23 mg naatriumi ühes tabletis, mis on võrdne 1,2%-ga WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 34 mg naatriumi ühes tabletis, mis on võrdne 1,7%-ga WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed:

Muude ravimite toime fostamatiniiibile

Fostamatiniiibi ühekordse 150 mg annuse samal ajal kasutamisel tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga (annuses 600 mg üks kord ööpäevas 8 päeva jooksul) vähenes R406 AUC 75% ja C_{max} 59% võrra.

Fostamatiniiibi samal ajal kasutamine tugevate CYP3A4 indutseerijatega põhjustab R406 ekspositsiooni vähenemist, mis võib omakorda vähendada efektiivsust. Seetõttu ei ole fostamatiniiibi samal ajal kasutamine tugevate CYP3A4 indutseerijatega soovitatav.

Fostamatiniiibi samal ajal kasutamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega põhjustab R406 (peamine aktiivne metaboliit) ekspositsiooni suurenemist, mis võib omakorda suurendada kõrvaltoimete riski. Kui fostamatiniiibi kasutatakse samal ajal tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb patsienti jälgida fostamatiniiibi toksiliste toimete suhtes, mille esinemisel võib olla vaja annust vähendada (vt tabel 2). Lühemaajalise ravi korral tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt seenevastased ravimid või antibakterikumid) võib olla vaja annust vähendada pärast lisaravi alustamist. Tugeva CYP3A4

inhibiitori kasutamisel tuleb fostamatiniibi annustamissagedust vähendada poole võrra (st selle asemel, et võtta ravimit annuses 100 mg või 150 mg kaks korda ööpäevas, võetakse seda üks kord ööpäevas). Arst peab kaaluma, kas patsient jätkab fostamatiniibravi samas annuses nagu enne samal ajal kasutamist 2...3 päeva pärast tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamist.

Fostamatiniibi ühekordse annuse 80 mg (150 mg annusest 0,53 korda väiksem annus) samal ajal kasutamisel tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga (annuses 200 mg kaks korda ööpäevas 3,5 päeva jooksul) suurenes R406 AUC 102% ja C_{max} 37% võrra.

Muud ravimid, millel on samal ajal kasutamisel fostamatiniibiga tugev CYP3A4 inhibeerimise potentsiaal, on järgmised:

botsepreviir, kobitsistaat, konivaptaan, danopreviir + ritonaviir, elvitegraviir + ritonaviir, greibimahl, indinaviir + ritonaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir + ritonaviir, paritapreviir + ritonaviir + ombitasviir ja/või dasabuviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaviir + ritonaviir, telapreviir, tipranaviir + ritonaviir, troleandomütsiin, vorikonasool, klaritromütsiin, diltiaseem, idelalisiin, nefasodoon, nelfinaviir.

Fostamatiniibi ühekordse 150 mg annuse samal ajal kasutamisel mõõduka CYP3A4 inhibiitori verapamiiliga (annuses 80 mg kolm korda ööpäevas 4 päeva jooksul) suurenes R406 (peamine aktiivne metaboliit) AUC 39% ja C_{max} 6% võrra.

Mao pH suurenemine ei mõjuta R406 ekspositsiooni

Fostamatiniibi koosmanustamine H2-blokaatori ranitidiiniga (150 mg), mis suurendab mao pH-d, ei avalda kliiniliselt olulist mõju R406 ekspositsioonile.

Fostamatiniibi toime teistele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Samal ajal kasutamine fostamatiniibiga võib suurendada teatavate CYP3A4 substraatide süsteemset ekspositsiooni. Patsiente tuleb jälgida CYP3A4 substraatide toksiliste toimete suhtes, mistõttu võib samal ajal kasutamisel fostamatiniibiga olla vaja CYP3A4 substraadi annust vähendada.

Simvastatiini (ühekordne annus 40 mg) ja fostamatiniibi (100 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) samal ajal kasutamisel suurenes simvastatiini AUC 64% ja C_{max} 113% võrra ning simvastatiinhappe AUC 66% ja C_{max} 83% võrra.

Midasolaami (ühekordne annus 7,5 mg) ja fostamatiniibi (100 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) samal ajal kasutamisel suurenes midasolaami AUC 23% ja C_{max} 9% võrra.

0,03 mg etüüülöstradiooli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi ja fostamatiniibi (100 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) samal ajal kasutamisel suurenes AUC 28% ja C_{max} 34% võrra.

BCRP ja P-gp substraadid

Samal ajal kasutamine fostamatiniibiga võib suurendada P-gp substraatide (nt digoksiini) ja BCRP substraatide (nt rosuvastatiini) kontsentratsiooni. Nende ravimite toksilisi toimeid tuleb jälgida, sest koos fostamatiniibiga manustamisel võib olla vaja annust vähendada. Rosuvastatiini kasutamisel tuleb kaaluda üleminekut teisele ravile ning digoksiini kasutamisel võib olla vajalik täiendav terapeutiline ravimimonitooring.

Rosuvastatiini (ühekordne annus 20 mg) ja fostamatiniibi (100 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) samal ajal kasutamisel suurenes rosuvastatiini AUC 95% ja C_{max} 88% võrra.

Digoksiini (0,25 mg üks kord ööpäevas) ja fostamatiniibi (100 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) samal ajal kasutamisel suurenes digoksiini AUC 37% ja C_{max} 70% võrra.

CYP2C8 substraadid

Samal ajal kasutamine fostamatiniibiga ei mõjuta CYP2C8 substraatide ekspositsiooni. CYP2C8 substraadi annust ei ole vaja kohandada.

Pioglitasoni (ühekordne annus 30 mg) ja fostamatiniibi (100 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) samal ajal kasutamisel suurenes pioglitasoni AUC 18% võrra ja C_{max} vähenes 17% võrra. Hüdroksüül-pioglitasoni AUC vähenes 10% võrra ja C_{max} 9% võrra.

Toime varfariinile

Kuna põrna türoosiinkinaasi inhibeerimisel võib olla potentsiaalne toime trombotsüütide agregatsioonile, tuleb asjakohastel juhtudel jälgida antikoagulatsiooni (nt INR), kui fostamatiniibi manustatakse koos kitsa terapeutilise indeksiga antikogulantidega, näiteks varfariiniga.

Koosmanustamist JAK-inhibiitorite, TPO retseptori agonistide, rituksimabi ja muude immunomodulaatoritega ei ole uuritud.

In vitro uuringud

In vitro on fostamatiniib inimese P-glükoproteiini (P-gp) väljavoolu transporteri inhibiitor.

R406 metaboliseerimises osalevad CYP3A4 ja UGT1A9. R406 on P-gp, ent mitte muude peamiste transporterite (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 ja BCRP) substraat. R406 suudab inhibeerida CYP3A4 ja BCRP-d ning indutseerida CYP2C8 toimet. R406 ei ole CYP2C8 ega UGT2B7 inhibiitor.

R406 on UGT1A inhibiitor. UGT1A inhibeerimine võib suurendada konjugeerimata bilirubiini sisaldust muude maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalleteta. Patsiente tuleb jälgida selliste ravimite toksiliste toimete suhtes, mida metaboliseerib ulatuslikult UGT1A1.

Ehkki R406-l ei tundu olevat *in vitro* inhibeerivat toimet UGT2B7-le ning seda peetakse *in vivo* nõrgaks UGT1A1 inhibiitoriks, ei ole tuvastatud toimet teistele UGT-dele. Seetõttu on farmakokineetiliste koostoimete potentsiaal koosmanustamisel atsetaminofeeniga endiselt teadmata.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Lähtudes loomkatsete tulemustest ja võttes arvesse toimemehhanismi, võib fostamatiniib rasedale naisele manustamisel loodet kahjustada. Rasedaid naisi tuleb hoiatada võimaliku riski eest lootele.

Kliiniliste uuringute ajal tekkinud rasedused lõppesid terve imiku sünni, surnultsünni / spontaanse aborti ja raseduse katkemisega (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Kui patsient fostamatiniibi kasutamise ajal rasestub, tuleb ravi lõpetada. Fostamatiniib on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas fostamatiniib/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised loomkatsete andmed on näidanud fostamatiniibi metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa

väljastada. Ravi ajal fostamatiniibiga ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist ei tohi last imetada.

Viljakus

Puuduvad andmed fostamatiniibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Võttes arvesse tiinuste arvu vähenemist loomkatsetes, võib fostamatiniib vähendada emasloomade sigivust (vt lõik 5.3).

Loomkatsetes ei täheldatud kõrvaltoimeid isasloomade sigivusele. Kuna puuduvad tõendid mutageensuse või klastogeensuse kohta, ei ole põhjust kahtlustada isasloomadest tingitud sünnidefekte.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Fostamatiniib ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Peapöörituse korral peab patsient vältima autojuhtimist ja masinate käsitlemist.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ITPga patsientide platseebokontrolliga uuringutes olid rasked kõrvaltoimed febriilne neutropeenia, kõhulahtisus, kopsupõletik ja hüpertensiivne kriis, millest igaüks esines 1%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest. Lisaks esinesid fostamatiniibi kasutanud patsientidel muu hulgas sellised rasked kõrvaltoimed nagu hingeldus ja hüpertensioon (mõlemat esines 2%-l patsientidest), neutropeenia, liigesevalu, rindkerevalu, kõhulahtisus, peapööritus, nefrolitiaas, jäsemevalu, hambavalu, süngoop ja hüpoksia (kõiki esines 1%-l patsientidest).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on loetletud platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmete põhjal ja rühmitatud organsüsteemi klassidesse MedDRA eelisterminite alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud vastavalt esinemissagedusele raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabel 3. Kõrvaltoimete tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Kopsupõletik
	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, hingamisteede infektsioon, bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Neutropeenia, febriilne neutropeenia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peapööritus
	Sage	Düsgeusia, peavalu
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon
	Aeg-ajalt	Hüpertensiivne kriis
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, sagenenud roojamine
	Sage	Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, erütematoosne lööve, makulaarne lööve

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Rindkerevalu, väsimus, gripilaadne haigus
Uuringud	Väga sage	ALATi suurenemine, ASATi suurenemine, vererõhu tõus, ebanormaalne diastoolne vererõhk, diastoolse vererõhu tõus, süstoolse vererõhu tõus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni testide kõrvalekalded
	Sage	Neutrofiilide arvu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige sagedamad fostamatiniibiga seoses teatatud kõrvaltoimed olid hüpertensioon, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, kõhulahtisus, neutropeenia ja infektsioonid.

Hüpertensioon

Esialgsetes fostamatiniibi uuringutes (milles osalejad olid terved) oli vererõhu tõus annusest sõltuv (vt lõik 4.4). Hüpertensioon taandus nendel osalejatel mõne päeva jooksul alates annustamise lõpetamisest.

ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis teatati hüpertensiooniga seotud kõrvaltoimetest 27,5%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest ja 12,5%-l patsientidest, kes kasutasid platseebokontrolliga uuringutes platseebot. Hüpertensiooniga seotud kõrvaltoimed olid raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad ning raske hüpertensiooniga patsiente oli fostamatiniibi ravirühmas 2 ja platseeborühmas 1. Raske kõrvaltoimena teatati hüpertensiivsest kriisist, mis esines ühel (1%) fostamatiniibi kasutanud patsiendil. Annuse muutmist (annuse vähendamist või annustamise katkestamist) vajas fostamatiniibi ravirühmas 4 patsienti ja platseeborühmas 0 patsienti. Patsiente, kes pidid hüpertensiooniga seotud kõrvaltoime tõttu uuringuravimi kasutamise lõpetama, oli platseeborühmas 1 ja fostamatiniibi ravirühmas 0.

Ligikaudu 20% fostamatiniibi kasutanud patsientidest vajas hüpertensiooniga seotud episoodide tõttu vähemalt üht sekkumismeedet – antihüpertensiivsete ravimite annuse suurendamist ja/või uut antihüpertensiivset ravimit.

Maksafunktsiooni testide kõrvalekalded ja hepatotoksilisuse risk

I faasi uuringutes, milles osalesid terved vabatahtlikud, täheldati fostamatiniibiga ravitud patsientidel maksaensüümide (ALATi ja ASATi) aktiivsuse kergelt kuni mõõdukat suurenemist, mida esines sagedamini suuremate uuritud annuste kasutamisel (250 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas). Need muutused olid kerged ja kõik taandusid (vt lõik 4.4).

ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis teatati transaminaaside aktiivsuse suurenemisest kõrvaltoimena (ALATi aktiivsuse suurenemine ja ASATi aktiivsuse suurenemine) vastavalt 11%-l ja 9%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine oli raskusastmelt kõigil juhtudel kerge kuni mõõdukas ja annuse muutmist (annuse vähendamist või annustamise katkestamist) vajas 8 patsienti. Üks patsient pidi fostamatiniibi kasutamise transaminaaside (ALATi) aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetama; see taandus pärast ravi lõpetamist.

ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis täheldati laborianalüüsides ALATi/ASATi aktiivsuse maksimumväärtusi, mis ületasid enam kui 3-kordselt normivahemiku ülempiiri (ULN), 9%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas. Maksimaalne ALATi ja/või ASATi aktiivsus oli $> 10 \times \text{ULN}$ ühel fostamatiniibi kasutanud patsiendil. Transaminaaside aktiivsuse väärtused taastusid algväärtustele üldiselt 2...4 nädala jooksul alates annuse muutmisest. Mediaanaeg transaminaaside aktiivsuse suurenemiseni oli 58 päeva (43...127 päeva) ja iga sündmuse mediaankestus 14,5 päeva (6...28 päeva).

Kõhulahtisus

Seedetrakti vaevused, eriti mittenakkuslik kõhulahtisus, oli kliinilises arendusprogrammis fostamatiniibi ravitud patsientidel üks kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeid. Mittenakkusliku kõhulahtisuse episoodid arvatakse olevat kindlalt seotud fostamatiniibiga (vt lõik 4.4).

ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis oli mittenakkuslik kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetrakti vaevus ning seda esines 31%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest. Mittenakkusliku kõhulahtisuse episoodid olid raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad. Enamik mõõduka kõhulahtisusega osalejatest kasutas sümptomite leevendamiseks kõhulahtisuse ravimeid (loperamiid). Raskest kõhulahtisusest teatati 1%-l patsientidest, kes kasutasid platseebokontrolliga uuringuperioodi ajal fostamatiniibi. Annuse muutmise (annustamise katkestamine või annuse vähendamine) teatati ligikaudu 5%-l fostamatiniibi kasutanud osalejatest, kuid platseebokontrolliga uuringuperioodi vältel oli vaid üks fostamatiniibi kasutanud osaleja sunnitud uuringuravimi võtmise kõhulahtisusega seotud kõrvalnähtude tõttu lõpetama.

Mittenakkuslikku kõhulahtisust esines platseebokontrolliga uuringuperioodi jooksul esimesel 12 ravinädalal ligikaudu 25%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest. Fostamatiniibi ravitud patsientidel, kellel esines mõõdukat või rasket kõhulahtisust, oli mediaanaeg mõõduka või raske kõhulahtisuse ilmnemiseni 57 päeva ja tüsistuse mediaankestus ligikaudu 15 päeva.

Neutropeenia

Esmases I faasi inimuurings täheldati, et fostamatiniibi suuremate annuste kasutamisel (kuni 300 mg kaks korda ööpäevas) põhjustas fostamatiniibi bioloogiliselt aktiivne komponent olulist neutrofiilide vähenemist, mis pärast ravi lõpetamist kiiresti taandus (vt lõik 4.4). Taastumise kiirus viitab pigem kompartmentaalsele mõjule kui eellasrakkudele avalduvale mõjule. Mõju neutrofiilidele täheldati kõikides kliinilistes programmides.

ITPga platseebokontrolliga populatsioonis teatati neutropeeniaga seotud kõrvaltoimetest 7%-l patsientidest fostamatiniibi ravirühmas ja 0 patsiendil platseeborühmas. Enamikke neutropeeniaga seotud kõrvaltoimeid ei seostatud infektsiooniga ning need olid raskusastmelt kerged või mõõdukad. Raskest neutropeeniast teatati 2 patsiendil; ühel patsientidest tekkis raske kõrvaltoimena febrilne neutropeenia, mida seostati teadmata infektsiooniga. Kolm patsienti vajab neutropeenia tõttu uuringuprotokolli alusel annuse muutmist ning üks patsient pidi neutropeenia tõttu uuringuravimi kasutamise lõpetama. Kõik neutropeeniaga seotud kõrvaltoimed peale ühe olid uuringu lõpuks taandunud.

ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis vähenes neutrofiilide arv tasemele $\geq 0,5$ kuni $< 1,0 \times 10^9/l$ fostamatiniibi ravirühmas 2 patsiendil ja platseeborühmas 0 patsiendil. Patsiente, kellel neutrofiilide arv vähenes tasemele $\geq 1,0$ kuni $< 1,5 \times 10^9/l$, oli fostamatiniibi ravirühmas 7 ja platseeborühmas 1. Ühelgi patsiendil ei vähenenud neutrofiilide arv tasemele $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infektsioonid

ITPga patsientide platseebokontrolliga populatsioonis teatati kõrvaltoimena infektsioonist 30%-l fostamatiniibi kasutanud patsientidest ja 20%-l platseeborühma patsientidest (vt lõik 4.4). Hingamisteede infektsioonid moodustasid fostamatiniibi rühmas 60% kõrvalnähtudest ja platseeborühmas 40% kõrvalnähtudest. Fostamatiniibi programmis ei teatatud süsteemsetest oportunistlikest infektsioonidest. Infektsioonidega seotud raskeid kõrvaltoimeid esines aeg-ajalt. Raskete infektsioonidena teatati kopsupõletikust ja gripilaadsest haigusest (fostamatiniibi ravirühmas mõlema infektsiooni korral 1 patsiendil) ja sepsisest (1 patsiendil platseeborühmas). Üks fostamatiniibi ravirühma patsient oli sunnitud infektsiooni (kopsupõletiku) tõttu uuringuravimi kasutamise lõpetama. Neutropeeniat seostati infektsiooniga harvadel juhtudel.

Eakad

Fostamatiniibi kliiniliste uuringute koguarvust moodustasid 16,4% vähemalt 65-aastased patsiendid ning 2,4% vähemalt 75-aastased patsiendid. Üldjoontes oli kõrvaltoimete esinemissagedus eakate seas suurem.

Vähemalt 65-aastaste patsientide seas esines raskeid kõrvaltoimeid 6 patsiendil (21%) ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi lõpetada, 5 patsiendil (18%); alla 65-aastaste patsientide seas esines raskeid kõrvaltoimeid 7 patsiendil (9%) ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi lõpetada, 5 patsiendil (7%). Vähemalt 65-aastaste patsientide seas oli hüpertensiooniga patsiente fostamatiniibi ravirühmas 11 (39%) ja platseeborühmas 2 (18%); alla 65-aastaste patsientide seas oli selliseid patsiente fostamatiniibi ravirühmas 17 (23%) ja platseeborühmas 4 (11%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9. Üleannustamine

Fostamatiniibi üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist antidooti ning dialüüsi abil organismist eemaldatav R406 kogus on väike. Kliinilises arendusprogrammis ei ole üleannustamise juhte esinenud. Üleannustamise korral peab arst patsienti hoolikalt jälgima kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2, ning tagama vajaduse korral toetava ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained.
ATC-kood: B02BX09

Toimemehhanism

Fostamatiniibi toimet vahendab selle peamine metaboliit R406; see on türosiinkinaasi inhibiitor, millel on tõendatud toime põrna türosiinkinaasi (SYK) vastu. R406 pärsib B-rakkude retseptorite ja Fc-retseptorite signaaliülekanne; neil retseptoritel on oluline osa antikehade vahendatavates rakureaktsioonides. Fostamatiniibi metaboliit R406 vähendab antikehade vahendatavat trombotsüütide hävitamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fostamatiniibi efektiivsus ja ohutus tõendati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (C788-047 ja C788-048), milles osalesid varem ravitud püsiva (3...12 kuud diagnoosi saamisest) või kroonilise (enam kui 12 kuud diagnoosi saamisest) ITPga täiskasvanud patsiendid.

Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringud

Eri riikides korraldatud kahes identses topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales kokku 150 püsiva või kroonilise ITPga patsienti, kellel ei tekkinud piisavat ravivastust varasemale ravile (sh kortikosteroidid, immunoglobuliinid, põrna eemaldamine ja/või trombopoetiini retseptori agonistid).

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 2:1 24 nädalaks kas fostamatiniibi ravirühma või platseeborühma; randomiseerimine stratifitseeriti eemaldatud põrna ja trombotsütopeenias raskusastme alusel. Lubatud oli samaaegne stabiilne ITP ravi (glükokortikoidid annuses, mis vastas

vähem kui 20 mg prednisoonile ööpäevas, asatiopriin või danasool) ja vajadusel päästeravi. Kõik patsiendid kasutasid uuringuravimit (või platseebo) esmalt annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Lähtuvalt trombotsüütide arvust ja patsiendi taluvusest suurendati 86%-l patsientidest 4. nädalal või hiljem uuringuravimi (või platseebo) annust 150 mg-le kaks korda ööpäevas.

Platseebokontrolliga uuringutesse kaasatud patsientide mediaanvanus oli 54 aastat (vahemik: 20...88 aastat; uuringus C788-047 oli mediaanvanus 57,0 ja uuringus C788-048 49,5 aastat) ning enamik patsientidest oli naissoost (61%) ja europiidsest rassist (93%). Varasemate ITP ravikordade arv oli patsientidel erinev (mediaanarv 3, vahemik 1...14) ning enim kasutatud raviviiside hulgas olid kortikosteroidid (94%), immunoglobuliinid (53%) ja trombopoetiini retseptori agonistid (TPO-RAd) (48%). Enamikel patsientidel oli krooniline ITP (93%) ja mediaanaeg ITP diagnoosimisest 8,5 aastat; 35%-l patsientidest oli põrn eemaldatud. Uuringu algul oli patsientide trombotsüütide mediaanarv 16 000/μl (peaaegu pooltel (45%) alla 15 000/μl) ning 47% patsientidest sai stabiilset ITP ravi. Fostamatiniiibi kasutanud 102-st ITPga patsiendist 28 (27%) olid vähemalt 65-aastased ning 11 (11%) vähemalt 75-aastased.

Uuringus C788-047 randomiseeriti 76 patsienti: 51 patsienti fostamatiniiibi rühma ja 25 patsienti platseeborühma. Uuringus C788-048 randomiseeriti 74 patsienti: 50 patsienti fostamatiniiibi rühma ja 24 patsienti platseeborühma. Fostamatiniiibi efektiivsuse põhinäitaja oli stabiilne trombotsütaarne ravivastus (trombotsüütide arv 50 000/μl vähemalt neljal kuuest visiidist 14. kuni 24. nädalal). Uuringute C788-047 ja C788-048 tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Platseebokontrolliga kliiniliste uuringute tulemused

Uuringu tulemused	Statistilised parameetrid	Uuring C788-047		Uuring C788-048		Koonduringud		Refraktoorne populatsioon ⁶	
		Fosta (n=51)	PBO (n=25)	Fosta (n=50)	PBO (n=24)	Fosta (n=101)	PBO (n=49)	Fosta (n=72)	PBO (n=33)
Stabiilse trombotsütaarse ravivastusega patsiendid ^{1,2}	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-väärtus	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Valitud uuringuks C788-049 ⁴ 12. nädalal ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Uuringu lõpetanud patsiendid (24. nädal)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ See arv hõlmab kõiki patsiente, kellel mõõdeti trombotsüütide arvu, kuid ei hõlma patsiente, kelle trombotsüütide arvu mõõdeti pärast päästeravi alates 10. nädalast.

² Stabiilne trombotsütaarne ravivastus määratleti prospektiivselt trombotsüütide arvuna vähemalt 50 000/μl vähemalt neljal kuuest visiidist 14. kuni 24. nädalal.

³ Fisheri täpse testiga saadud p-väärtus.

⁴ C788-049: avatud jätku-uuring.

⁵ Patsiendid, kellel ei olnud 12 nädala möödudes tekkinud ravivastust, said osaleda avatud jätku-uuringus.

⁶ Refraktoorne patsiendipopulatsioon oli määratletud kui selliste patsientide alarühm, kes olid saanud kolm või enam ITP ravitsükli

Fosta = fostamatiniiib; PBO = platseebo; NS = statistiliselt olulist erinevust ravirühmade vahel ei täheldatud.

Esmast ravivastust (trombotsüütide arv $\geq$ 50 000/μl) täheldati enamikul ravivastusega patsientidel (11 ravivastusega patsienti 17-st) 6 nädala jooksul ja kõikidel stabiilse ravivastusega patsientidel 12 nädala jooksul.

Stabiilse ravivastusega patsientidel suurenes trombotsüütide mediaanarv uuringu alustamisele järgnenud visiitide ajal tasemele 95 000/μl (maksimumarv 150 000/μl). 30% fostamatiniiibi kasutanud patsientidest ja 45% platseeborühma patsientidest vajas päästeravi.

Platseebokontrolliga uuringutes esines verejookse 29%-l fostamatiniiibi kasutanud patsientidest ja 37%-l platseeborühma patsientidest. Platseeborühmas oli võrreldes fostamatiniiibi ravirühmaga

ligikaudu kaks korda suurem mõõdukate või raskete verejooksuga seotud kõrvalnähtude esinemissagedus (vastavalt 16,3% ja 9,9%) ning raskete kõrvalnähtude esinemissagedus (vastavalt 10,2% ja 5,0%). Ainult ühel fostamatiniibi ravitud patsiendil esines verejooksuga seotud raske tüsistus (kontusioon), samas kui platseeborühmas esines raskeid tüsistusi (gastrointestinaalne verejooks, menorraagia, täppverevalum) kolmel patsiendil. Kokkuvõttes täheldati fostamatiniibi kasutamisel verejooksuga seotud kõrvalnähtude arvu vähenemist võrreldes platseeboga; ravirühmavahelised erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

Alarühmade analüüsid

Tavlessega ravitud patsientide trombotsüütide arvu analüüsi täiendavalt, nagu on näidatud tabelis 5. Esitatud on koondpopulatsiooni (uuringud C788-047 ja C788-048) ja refraktoorse patsiendipopulatsiooni tulemused; viimane on määratletud kui selliste patsientide alarühm, kes on saanud kolm või enam ITP ravitsükli. Koondpopulatsiooni tulemused on kõikide trombotsüütide arvu parameetrite lõikes võrreldavad refraktoorse patsiendipopulatsiooni tulemustega.

Tabel 5. Trombotsüütide arvu parameetrite kokkuvõte alarühmade lõikes – patsientide koondpopulatsioon (C788-047 ja C788-048) ning refraktoorne patsiendipopulatsioon

Parameetrid	Koondpopulatsioon Fostamatiniib N = 101	Refraktoorne patsiendipopulatsioon Fostamatiniib N = 72
Trombotsütaarse ravivastusega patsiendid ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$) 12. nädalal, n (%)		
Jah	23 (22,8%)	14 (19,4%)
Ei	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Trombotsüütide lähte arvu muutus ($/\mu\text{l}$) 12. nädalal		
Mediaan	4000	3000
Vahemik	(-15 000, 220 000)	(-5000, 159 000)
Trombotsüütide mediaanarv ($/\mu\text{l}$) aja jooksul		
Mediaan	22 000	16 750
Vahemik	(1000, 254 500)	(1000, 105 500)

Jätaku-uuring

C788-049 on avatud jätku-uuring. Selles said osaleda need uuringute C788-047 ja C788-048 patsiendid, kes läbisid 24-nädalase raviperioodi või kellel ei olnud 12 nädala möödudes tekkinud ravivastust. Patsiendid jäeti samadesse rühmadesse nagu eelmises uuringus (fostamatiniibi ravirühm või platseeborühm pimendatuna), mistõttu sõltus jätku-uuringus kasutatav algannus trombotsüütide arvust eelmise uuringu lõpus.

Uuringusse C788-049 kaasati 123 patsienti – 44 patsienti, kes olid varem randomiseeritud platseeborühma, ja 79 patsienti, kes olid varem randomiseeritud fostamatiniibi ravirühma.

Platseebo ristanalüüs. Prospektiivselt määratletud analüüsis hinnati eelmises uuringus platseebo kasutanud 44 osaleja stabiilset ravivastust fostamatiniibile (uuringu esimese 24 nädala alusel) ning selle objektiivse näitaja võrdlusalusena kasutati platseeboandmeid. Stabiilse ravivastuse kriteeriumidele vastas nendest osalejatest 10 (22,7%) (sh üks osaleja, kes klassifitseeriti eelmises uuringus platseebovastusega patsiendina). Seega oli fostamatiniibi kasutamisel ravivastuse erinevus võrreldes platseeboga 20,5% (95% CI = 8,5...32,4).

Jätaku-uuring. Nende patsientide seas, kes saavutasid uuringutes C788-047, C788-048 ja C788-049 stabiilse ravivastuse, püsis 18 osalejal trombotsüütide arv vähemalt 50 000/ μl 12 kuu jooksul või kauem.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama fostamatiniibiga tehtud trombotsütopeeniaravi uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga (ITP) patsientidel,

kellel ei tekkinud piisavat ravivastust varasemale ravile (nt kortikosteroidid) (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist muundub eelravim fostamatiniib eeldatavasti soolestikus leiduvate ensüümide toimet kiiresti selle aktiivseks metaboliidiks R406.

Pärast fostamatiniibi suukaudset manustamist oli R406 keskmine absoluutne biosaadavus 55% suure varieeruvusega (30...85%). R406 T_{max} on ligikaudu 1,5 tundi (vahemik: 1...4 tundi). Plasmas tuvastati fostamatiniibi väheolulises koguses.

Pärast fostamatiniibi ühekordse 150 mg annuse suukaudset manustamist on R406 hinnanguline keskmine ($\pm$ standardhälve) C_{max} 550 ($\pm$ 270) ng/ml ja hinnanguline keskmine AUC 7080 ($\pm$ 2670) ng/ml. R406 ekspositsioon on annusega ligikaudu proportsionaalne kuni annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (150 mg annusest 1,3 korda suuremas annuses). R406 akumulatsioon on annuses 100...160 mg (150 mg annusest 0,67...1,06 korda suuremas annuses) kaks korda ööpäevas manustamisel ligikaudu 2...3-kordne.

Jaotumine

Fostamatiniib seondub suurel määral plasmavalkudega (98,3% inimplasmas) ja jaotub vererakkudesse pöördult. Keskmine ($\pm$ standardhälve) jaotusruumala R406 püsikontsentratsiooni faasis on 256 ($\pm$ 92) l.

Biotransformatsioon

Fostamatiniib metaboliseerub soolestikus aluselise fosfataasi toimet selle peamiseks aktiivseks metaboliidiks R406. R406 metaboliseerub ulatuslikult, peamiselt CYP450 vahendatud oksüdatsiooniga (CYP3A4 abil) ja glükuronisatsiooniga (uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT)1A9 abil). R406 on peamine süsteemses tsirkulatsioonis olev metaboliit ning R406 metaboliitide ekspositsioon on minimaalne.

Eliminatsioon/eritumine

Inimestel on R406 keskmine ($\pm$ standardhälve) lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 15 ($\pm$ 4,3) tundi. Ligikaudu 20% manustatud radioaktiivsusest tuvastati uriinis, peamiselt R406 N-glükuroniidi kujul. Lähteravimi eliminatsioon neerude kaudu oli väike. Jääkradioaktiivsus (~80%) eritus väljaheitega, peamiselt R406 kahe peamise metaboliidina.

Lineaarsus/mittelineaarsus

R406 farmakokineetika on lineaarne ja ekspositsioon on annusega enam-vähem proportsionaalne kuni annuseni 200 mg kaks korda ööpäevas (150 mg annusest 1,3 korda suuremas annuses). R406 akumulatsioon on annuses 100...160 mg (150 mg annusest 0,67...1,06 korda suuremas annuses) kaks korda ööpäevas manustamisel ligikaudu 2...3-kordne.

Koostoimed toiduga

Fostamatiniibi manustamisel koos suure kalori- ja rasvasisaldusega toiduga (valgud: 150 kalorit; süsivesikud: 250 kalorit; rasvad: 500...600 kalorit) suurenes R406 AUC 23% ja C_{max} 15% võrra, mis viitab sellele, et fostamatiniibi tohib manustada toiduga või ilma.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid osutavad sellele, et fostamatiniibi farmakokineetikat ei mõjuta vanus, sugu.

Fostamatiniibi farmakokineetika ei muutunud neerukahjustusega osalejatel (kreatiniini kliirens = 30 kuni < 50 ml/min hinnatuna Cockcroft-Gaulti valemiga dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel) ega maksakahjustusega osalejatel (Child-Pugh' klass A, B või C).

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Kahes fostamatiniibi 4-nädalases uuringus rottidel (kaltsium- ja naatriumsoolaga), täheldati osal suurima annuse rühma loomadel (raviperioodi ajal juveniilsed/noored) reieluue kondrodüstroofiat, mis ei olnud taastumisperioodi lõpuks täielikult tagasipööratav.

1-kuulises uuringus juveniilsetel küülikutel põhjustas fostamatiniib kasvuplaadi düsplaasiat reieluu proksimaalses osas ja reieluu-sääreluu liigeses ning vähendas annustes 30 ja 60 mg/kg ööpäevas luuüdi rakulist tihedust reieluus ja rinnakus. Kõikide fostamatiniibi annuste kasutamisel (sh 10 mg/kg ööpäevas) tuvastati emasloomadel degenerereerunud/nekrootiliste munasarjafolliikulite arvu suurenemine. Täheldatud muutused kasvuplaatides ja munasarjades viitavad antiangiogeensele toimele.

2-aastases uuringus hiirtel ei olnud fostamatiniib igapäevasel suukaudse sondiga manustamisel annustes kuni 500/250 mg/kg ööpäevas kantserogeenne; samuti ei olnud see kantserogeenne suukaudse sondiga manustamisel rottidele annuses 45 mg/kg ööpäevas. Fostamatiniib ja selle peamine aktiivne metaboliit (R406) ei olnud mutageensed *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) testis ega klastogeensed *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni testis ega *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse testis.

Loomkatsetes ei täheldatud kõrvaltoimeid isasloomade sigivusele. Kuna puuduvad tõendid mutageensuse või klastogeensuse kohta, ei ole põhjust kahtlustada isasloomadest tingitud sünnidefekte. Fertiilsusuuringus suukaudse fostamatiniibiga ei mõjutanud annused kuni 40 mg/kg ööpäevas isasrottide paaritumisnäitajaid (nt aeg paaritumiseni, paljunemisvõime), spermanäitajaid (nt spermatoosoidide arv ja liikumiskiirus) ega elundite massi (nt munandite kaal). Selle annusega on AUC ligikaudu 3,8 korda suurem kui maksimaalse inimesele soovitatud annuse juures. Annused kuni 11 mg/kg ööpäevas ei mõjutanud emasrottide paaritumis- ja fertiilsusnäitajaid. Selle annusega oleks R406 AUC sarnase väärtusega nagu maksimaalse inimesele soovitatud annuse juures. Annuses 25 mg/kg ööpäevas täheldati tiinuste arvu teatavat vähenemist ja tiinuse implantatsioonijärgsete katkemiste arvu suurenemist. Selle annusega oleks R406 AUC 2,6 korda suurem kui maksimaalse inimesele soovitatud annuse juures.

Loomadel tehtud reproduktiooniuringutes põhjustas tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi ajal manustatud fostamatiniib arengutüsistusi, sealhulgas embrüo-loote surm (tiinuse implantatsioonijärgne katkemine), muutused kasvus (loote kehakaalu langus) ja väärarengud (kõrvalekalded ja malformatsioonid), kui emaslooma ekspositsioon (AUC) oli ligikaudu vastavalt 0,3 ja 10 korda suurem inimese ekspositsioonist maksimaalse inimesele soovitatud annuse juures.

Emasrottidel täheldati tiinuste arvu teatavat vähenemist ja tiinuse implantatsioonijärgsete katkemiste arvu suurenemist. Mittekliinilistes uuringutes on tõendatud, et fostamatiniibi manustamine raseduse ajal võib suurendada embrüo surma ja kasvupeetuse riski ning soodustada neeru spetsiifiliste malformatsioonide (sh neeruogeneesi) ja ümbritsevate urogenitaalsete (nt kusejuha) kudede malformatsioonide, samuti suurte veresoonte ja luustiku arengu kõrvalekallete/malformatsioonide teket. Võttes arvesse fostamatiniibi teadaolevaid sihtmärke, sh SYK (sihtmärk), VEGFR-2 (mitte-sihtmärk) ja RET-kinaas (mitte-sihtmärk), on kõnealused toimed ootuspärased. Mittekliiniliste uuringute põhjal ei esine naistel pärast fostamatiniibravi lõpetamist eeldatavalt latentseid viljakusprobleeme.

Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis R406 platsentabarjääri. Üldiselt oli R406 kontsentratsioon emaslooma plasmas suurem kui R406 kontsentratsioon loote plasmas.

Närilistel tuvastati R406 emaslooma piimas kontsentratsioonis, mis oli 5–10 korda suurem emaslooma plasmas tuvastatud kontsentratsioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mannitool
Naatriumvesinikkarbonaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Povidoon (K30)
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid
Makrogool (3350)
Talk
Kollane raudoksiid
Punane raudoksiid

6.2. Sobimatus

Ei rakendata.

6.3. Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on pakendi rikkumise vastane alumiiniumfooliumist tihend ja valge polüpropüleenist (PP) lastekindel kork, koos kahe desikanti (silikageeli) sisaldava valge läbipaistmatu HDPE-mahutiga.

Pakendi suurused: 30 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1405/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. jaanuar 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- Kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
fostamatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 126,2 mg dinaatriumfostamatiniibheksahüdraati (mis vastab 100 mg fostamatiniibile)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Desikanti pakendist mitte eemaldada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1405/001 (100 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

TAVLESSE 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
fostamatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 126,2 mg dinaatriumfostamatiniibheksahüdraati (mis vastab 100 mg fostamatiniibile)

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Desikanti pakendist mitte eemaldada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1405/001 (100 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
fostamatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189,3 mg dinaatriumfostamatiniibheksahüdraati (mis vastab 150 mg fostamatiniibile)

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Desikanti pakendist mitte eemaldada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1405/002 (150 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

TAVLESSE 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
fostamatiniiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189,3 mg dinaatriumfostamatiniiibheksahüdraati (mis vastab 150 mg fostamatiniiibile)

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Desikanti pakendist mitte eemaldada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1405/002 (150 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

dinaatriumfostamatiniiib-heksahüdraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on TAVLESSE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAVLESSE võtmist
3. Kuidas TAVLESSEt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAVLESSEt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TAVLESSE ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on TAVLESSE

TAVLESSE sisaldab toimeainena fostamatiniiibi. Selle sihtmärk on ensüüm, mida nimetatakse põrna türosiinkinaasiks ja millel on oluline osa trombotsüütide ehk vereliistakute hävitamises. Sel viisil takistab TAVLESSE immuunsüsteemil vereliistakuid hävitamast ja suurendab vereliistakute arvu organismis, aidates omakorda vähendada raske verejooksu riski.

Milleks TAVLESSEt kasutatakse

TAVLESSEt kasutatakse selliste täiskasvanute raviks, kellel on kroonilise immuuntrombotsütopeenia (ITP) tõttu veres liiga vähe vereliistakuid ning varasem ITP ravi ei ole andnud piisavat tulemust. ITP on autoimmuunhaigus, mille korral immuunsüsteem ründab organismi ja hävitab vereliistakuid. Vereliistakuid on vaja vere hüübimiseks ja verejooksu peatamiseks.

2. Mida on vaja teada enne TAVLESSE võtmist

TAVLESSEt ei tohi võtta:

- kui olete fostamatiniiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui olete rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne TAVLESSE võtmist rääkige oma arstile või apteekrile kõikidest oma haigusseisunditest, eeskätt kui:

- teil on kõrge vererõhk,
- teil on maksaprobleemid,
- rasestute või planeerite rasedust,
- toidate last rinnaga või kavatsete seda teha.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal mõni alljärgnevatest sümptomitest:

- Kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon). Vererõhu tõus on TAVLESSEga ravitud patsientidel sage kõrvaltoime ning võib olla raske. Arst kontrollib teie vererõhku korrapäraselt kogu ravimiga toimuva ravi ajal. Vajadusel võib arst kirjutada teile vererõhu reguleerimiseks välja vererõhuravimid või muuta olemasolevat ravi. Rääkige oma arstile või apteekrile, kui teil tekib peavalu, segasustunne, peapööritus, rindkerevalu või hingeldus.
- Kui teie nahk ja silmavalged tunduvad kollakad (kollasus ehk ikterus) või kui teil esineb järgmisi sümptomeid: kõhuvalu ja kõhu pundumine, jalgade ja pahklude turse, nahasügelus, ebanormaalselt tume uriin, heledat värvi, verine või musta värvi väljaheide, krooniline väsimus, iiveldus või oksendamine ja isutus. Selle ravimi sage kõrvaltoime on kõrvalekalded maksafunktsiooni näitavates vereanalüüsides. Need võivad viidata maksaprobleemidele. Teil võivad tekkida maksaprobleemid, mis võivad olla rasked. Arst teeb teile korrapäraselt vereanalüüse, et kontrollida maksatalitlust selle ravimiga toimuva ravi ajal.
- Kui teil tekib kõhulahtisus. Kõhulahtisus on ravimi sage kõrvaltoime ning võib olla raske. Rääkige oma arstile või apteekrile, kui teil tekib selle ravimiga toimuva ravi ajal kõhulahtisus. Sümptomite leevendamiseks võib arst soovitada teil muuta toitumist, juua rohkem vett või kasutada kõhulahtisuse ravimit.
- Kui teil tekib kõrge palavik (raske nakkuse näht), külmavärinad, iiveldus või üldiselt halb enesetunne. Teie arst teeb teile korrapäraselt vereanalüüse, et kontrollida vere valgeliblede arvu, ning teatab teile, kui vere valgeliblede arv on vähenenud (neutropeenias). Vere valgeliblede arvu vähenemine on selle ravimi sage kõrvaltoime ning võib olla raske. See võib omakorda suurendada infektsioonide, sealhulgas raskete infektsioonide riski.

Lapsed ja noorukid

TAVLESSEt ei tohi kasutada alla 18-aastastel patsientidel. Selles vanuserühmas ei ole seda ravimit uuritud.

Muud ravimid ja TAVLESSE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

TAVLESSE võtmine koos teatavate muude ravimitega võib mõjutada muude ravimite toimet ja muud ravimid võivad mõjutada TAVLESSE toimet.

Kindlasti teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- ketokonasool, mida kasutatakse tavaliselt seeninfektsioonide raviks;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tavaliselt bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- simvastatiin ja rosuvastatiin, mida kasutatakse tavaliselt kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- digoksiin, mida kasutatakse tavaliselt eri südamehaiguste, näiteks kodade virvenduse ja laperduse ning südamepuudulikkuse raviks;
- midasolaam, mida kasutatakse tavaliselt sedatsiooniks või ärevuse raviks;
- antikoagulandid, mida kasutatakse tavaliselt vere hüübimise ennetamiseks;
- nelfinaviir, mida kasutatakse tavaliselt HIV-infektsiooni raviks;
- verapamiil, mida kasutatakse tavaliselt eri südamehaiguste, näiteks kõrge vererõhu raviks;
- ranitidiin, mida kasutatakse tavaliselt kõrvetiste raviks;
- etünlöstradiol, mida kasutatakse tavaliselt raseduse vältimiseks;
- pioglitason, mida kasutatakse tavaliselt II tüüpi diabeedi raviks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

TAVLESSEt ei tohi kasutada raseduse ajal. See võib kahjustada loodet või põhjustada sündimata lapsel sünnidefekte.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate TAVLESSE võtmise ajal kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit ning kasutama seda vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist.

Kui rasestute ravimi võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Imetamine

TAVLESSEt ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal. Ravi ajal TAVLESSEga ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist ei tohi last imetada.

Kui toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Viljakus

TAVLESSE võib mõjutada naise võimet rasestuda ja lapsi saada. Kui see on teie jaoks probleem, rääkige sellest oma arstiga. Mõju meeste viljakusele puudub.

TAVLESSE sisaldab naatriumi

[TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tablett] See ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas tablettis. See on võrdne 1,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

[TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tablett] See ravim sisaldab 34 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas tablettis. See on võrdne 1,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas TAVLESSEt võtta

Kui palju ravimit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist määrab arst teie vereliistakute arvu.

TAVLESSE soovitatav annus on 100 mg (üks 100 mg tablett) kaks korda ööpäevas.

Ravi ajal TAVLESSEga kontrollib arst teie vereliistakute arvu ning võib teie annust vastavalt vajadusele muuta.

Pärast ravi alustamist TAVLESSEga tohib suurendada annust 150 mg-ni (üks 150 mg tablett) kaks korda ööpäevas, olenevalt vereliistakute arvust ja sellest, kuidas te ravimit talute. Ööpäevast annust 300 mg (kaks 150 mg tabletti) ööpäevas ei tohi ületada.

Kui ravi fostamatiniibiga ei ole piisavalt tõhus, lõpetab arst ravi.

Kui teil on maksaprobleemid või kõrge vererõhk, võib arst määrata teile algannusena väiksema annuse.

Kui teil tekib raskeid kõrvaltoimeid (näiteks kõrge vererõhk, maksaprobleemid, kõhulahtisus või vere valgeliblede vähesus), võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada või lõpetada.

Kuidas TAVLESSEt võtta

Neelake tabletid koos veega tervena alla.

TAVLESSEt tohib võtta koos toiduga või söögikordade vahel.

Maoärrituse korral võtke tablette koos toiduga.

Oksendamine

Kui te pärast TAVLESSE võtmist ükskõik mis ajal oksendate, ärge võtke uut tabletti. Võtke järgmine annus järgmisel planeeritud manustamiskorral.

Kui te võtate TAVLESSEt rohkem, kui ette nähtud

Kui võtsite TAVLESSEt rohkem kui vaja, võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate TAVLESSEt võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus järgmisel planeeritud manustamiskorral.

Kui te lõpetate TAVLESSE võtmise

On oluline, et võtaksite TAVLESSEt nii kaua, kui arst on määranud. Ärge lõpetage TAVLESSE võtmist enne, kui arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

TAVLESSE võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid. Rääkige oma arstile otsekohe, kui teil tekib mõni alljärgnevatest rasketest kõrvaltoimetest või kui need kõrvaltoimed süvenevad (vt ka lõik 2):

- kõrge palavik – palavikku on seostatud vere valgeliblede vähesusega (febriilne neutropeenia) või infektsiooniga;
- kõhulahtisus;
- kopsupõletik, mille sümptomid on muu hulgas hingeldus, rindkerevalu ja ebaharilikku värvi röga;
- kollasus, kõhuvalu ja kõhu pundumine, jalgade ja pahklude turse, nahasügelus, ebanormaalselt tume uriin, heledat värvi, verine või musta värvi väljaheide, krooniline väsimus, iiveldus või oksendamine ja isutus – need sümptomid võivad viidata maksaprobleemidele;
- vererõhu märkimisväärne tõus, mis võib põhjustada insulti (hüpertensiivne kriis) – selle sümptomid on peavalu, segasustunne, peapööritus.

Muud kõrvaltoimed

Lisaks eespool loetletud rasketele kõrvaltoimetele võivad tekkida muud kõrvaltoimed.

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- seedetrakti häired, nagu kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine, sage roojamine;
- kõrge vererõhk;
- kõrvalekalded maksatalitluse testides;
- peapööritus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- vere valgeliblede vähesus ehk neutropeenia;
- kõhuvalu;
- rindkerevalu;
- väsimus;
- gripilaadsed sümptomid;
- nina-neeluinfektsioonid, näiteks kurguvalu ja nina-neelupõletik;

- hingamisteede infektsioonid, näiteks bronhiit;
- maitsetundlikkuse muutused;
- lööve;
- peavalu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib mis tahes raske kõrvaltoime või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TAVLESSEt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TAVLESSE sisaldab

- Toimeaine on dinaatriumfostamatiniiib-heksahüdraat.
TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
- Teised koostisosad:
 - mannitool, naatriumvesinikkarbonaat, naatriumtärklisglükolaat (A-tüüp), povidoon (K30), magneesiumstearaat. Vt. jaotist 2.
 - õhuke polümeerikate: polü(vinüülalkohol), titaandioksiid, makrogool (3350), talk, kollane raudoksiid, punane raudoksiid

Kuidas TAVLESSE välja näeb ja pakendi sisu

TAVLESSE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett on ümmargune, kaksikkumer ja tumeoranži õhukese polümeerikattega. Tablettide ühel küljel on pimetrükk „R“ ja teisel küljel „100“.

Turustatakse pudelis, milles on 30 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on 2 desikandi mahutit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

TAVLESSE 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett on ovaalne, kaksikkumer ja heleoranži õhukese polümeerikattega. Tablettide ühel küljel on pimetrükk „R“ ja teisel küljel „150“.

Turustatakse pudelis, milles on 30 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on 2 desikandi mahutit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/**
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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/en>