LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 126,2 mg fostamatinibidinatriumheksahydraattia, joka määrä vastaa 100 mg:aa fostamatinibiä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi 100 mg:n tabletti sisältää 23 mg natriumia (apuaineista ja fostamatinibidinatriumheksahydraatista).

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 189,3 mg fostamatinibidinatriumheksahydraattia, joka määrä vastaa 150 mg:aa fostamatinibiä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi 150 mg:n tabletti sisältää 34 mg natriumia (apuaineista ja fostamatinibidinatriumheksahydraatista).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Noin 9,0 mm:n kokoinen pyöreä kaksoiskupera tummanoranssi kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”100” ja toiselle puolelle ”R”.

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Noin 7,25 mm x 14,5 mm:n kokoinen soikea kaksoiskupera vaaleanoranssi kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”150” ja toiselle puolelle ”R”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

TAVLESSE on tarkoitettu aikuisten potilaiden kroonisen immunotrombosytopenian (ITP:n) hoitoon, kun muut hoidot eivät tehoa (ks. kohta 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Fostamatinibihoidon saa aloittaa ja toteuttaa verisairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Fostamatinibin annostus on määritettävä yksilöllisesti potilaan verihiutaleiden määrän perusteella. Hoidossa on käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan ja ylläpidetään määrä, joka on vähintään 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl). Annoksen muuttaminen perustuu verihiutaleiden määrässä havaittavaan vasteeseen ja lääkkeen siedettävyyteen (ks. taulukko 2).

Fostamatinibin suositeltu aloitusannos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Fostamatinibihoidon aloittamisen jälkeen annos voidaan suurentaa neljän viikon kuluttua kahdesti vuorokaudessa otettavaan 150 mg:n annokseen riippuen verihiutaleiden määrästä ja lääkkeen siedettävyydestä. 300 mg vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Annoksen unohtaminen
Jos potilas unohtaa ottaa fostamatinibiannoksen, hänen on otettava seuraava annos normaalisti seuraavalla lääkkeenottokerralla.

Hoidon lopettaminen

Fostamatinibihoito on lopetettava 12 viikon hoidon jälkeen, jos verihiutaleiden määrä ei suurene niin paljon, että kliinisesti merkittävän verenvuodon riski voidaan välttää.

Seuranta ja annoksen muuttaminen

Fostamatinibin annostusta suositellaan muutettavan lääkkeen siedettävyyden ja verihiutaleiden määrän perusteella. Joidenkin haittavaikutusten hoito voi edellyttää lääkkeen annon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista (ks. taulukko 1 ja taulukko 2).

Kliinisen hematologian alaan kuuluvia veriarvoja, verenpainetta ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti fostamatinibihoidon ajan (ks. kohta 4.4.) ja annostusta on mukautettava taulukossa 1 määritetyn mukaisesti. Jos potilas esimerkiksi käyttää enimmäisannosta jonkin haittavaikutuksen ilmaantuessa, annosta pienennetään ensin 300 mg:sta vuorokaudessa 200 mg:aan vuorokaudessa.

Taulukko 1: Annoksen pienentämisohje

Päivittäinen annos	**Antoaika:**	
	Aamu	**Ilta**
300 mg/vuorokausi	150 mg	150 mg
200 mg/vuorokausi	100 mg	100 mg
150 mg/vuorokausi	150 mg[1]	---
100 mg/vuorokausi[2]	100 mg[1]	---

[1]Kerran vuorokaudessa otettava fostamatinibiannos on otettava aamulla.
[2]Jos annosta pitää pienentää alle 100 mg:aan vuorokaudessa, fostamatinibihoito on lopetettava.

Haittavaikutusten vuoksi suositellut annoksen muutokset on lueteltu taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositukset annoksen muuttamisesta haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Suositeltu toimi
Hypertensio	
Vaihe 1: systolinen paine 130–139 mmHg tai diastolinen paine 80–89 mmHg	Potilaille, joilla on suurentunut sydän-verisuonisairauksien riski, on aloitettava verenpainelääkitys tai sen annostusta on suurennettava. Lääkitystä on mukautettava tarpeen mukaan siihen saakka, kunnes verenpaine on hallinnassa. Jos verenpainetavoitetta ei saavuteta kahdeksan viikon kuluessa, fostamatinibin annosta on pienennettävä toiseksi pienempään vuorokausiannokseen (ks. taulukko 1).
Vaihe 2: systolinen paine vähintään 140 mmHg tai diastolinen paine vähintään 90 mmHg	Potilaille on aloitettava verenpainelääkitys tai sen annostusta on suurennettava. Lääkitystä on mukautettava tarpeen mukaan siihen saakka, kunnes verenpaine on hallinnassa. Jos verenpainearvo on 140/90 mmHg tai enemmän yli kahdeksan viikon ajan, fostamatinibin annosta on pienennettävä toiseksi pienempään vuorokausiannokseen (ks. taulukko 1). Jos verenpainearvo on 160/100 mmHg tai enemmän yli neljän viikon ajan tehokkaasta verenpainelääkityksestä huolimatta, fostamatinibihoito on keskeytettävä tai lopetettava.
Verenpainekriisi: systolinen paine yli 180 mmHg ja/tai diastolinen paine yli 120 mmHg	Fostamatinibihoito on keskeytettävä tai lopetettava. Potilaille on aloitettava verenpainelääkitys tai sen annostusta on suurennettava. Lääkitystä on mukautettava tarpeen mukaan siihen saakka, kunnes verenpaine on hallinnassa. Jos verenpainearvo palautuu tavoitearvoa pienemmäksi, fostamatinibiä voi jatkaa samalla päivittäisellä annoksella. Jos verenpaine palaa taas arvoon 160/100 mmHg tai enemmän yli neljän viikon ajaksi tehokkaasta verenpainelääkityksestä huolimatta, fostamatinibihoito on lopetettava.
Maksatoksisuus	
ASAT/ALAT-arvo on 3 x normaalin ylärajan tai enemmän ja alle 5 x normaalin ylärajan	Jos potilaalla on oireita (esimerkiksi pahoinvointia, oksentelua tai mahakipua): Fostamatinibihoito on lopetettava. Maksan toimintakokeet on otettava uudelleen 72 tunnin välein, kunnes ALAT-/ASAT-arvot eivät ole enää koholla (alle 1,5 x normaalin yläraja) ja kun kokonaisbilirubiiniarvo on alle 2 x normaalin ylärajan. Fostamatinibihoitoa voi tällöin jatkaa toiseksi pienimmällä päivittäisellä annoksella (ks. taulukko 1).
	Jos potilaalla ei ole oireita: Maksan toimintakokeet on otettava uudelleen 72 tunnin välein, kunnes ALAT-/ASAT-arvot ovat alle 1,5 x normaalin ylärajan ja kun kokonaisbilirubiiniarvo on alle 2 x normaalin ylärajan. Jos ALAT-/ASAT-arvot ja kokonaisbilirubiiniarvo pysyvät tällä tasolla (ASAT/ALAT 3–5 x normaalin yläraja ja kokonaisbilirubiini alle 2 x normaalin yläraja), on syytä harkita fostamatinibihoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä. Keskeyttämisen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa toiseksi pienimmällä päivittäisellä annoksella (ks. taulukko 1), kun ALAT-/ASAT-arvot eivät ole enää koholla (alle 1,5 x normaalin yläraja) ja kun kokonaisbilirubiiniarvo on alle 2 x normaalin ylärajan.

Haittavaikutus	Suositeltu toimi
ASAT/ALAT-arvo on 5 x normaalin ylärajan tai enemmän ja kokonaisbilirubiini alle 2 x normaalin ylärajan	Fostamatinibihoito on lopetettava. Maksan toimintakokeet on otettava uudelleen 72 tunnin välein: Jos ASAT- ja ALAT-arvot pienenevät, kokeita on otettava siihen asti, kunnes nämä arvot eivät ole enää koholla (alle 1,5 x normaalin yläraja) ja kokonaisbilirubiini on alle 2 x normaalin ylärajan. Fostamatinibihoitoa voi tällöin jatkaa toiseksi pienimmällä päivittäisellä annoksella (ks. taulukko 1). Jos ASAT/ALAT-arvo on 5 x normaalin ylärajan tai enemmän vähintään kahden viikon ajan, fostamatinibihoito on lopetettava.
ASAT/ALAT-arvo on 3 x normaalin ylärajan tai enemmän ja kokonaisbilirubiini yli 2 x normaalin ylärajan	Fostamatinibihoito on lopetettava.
Konjugoitumaton (epäsuora) bilirubiini koholla ilman muita maksan toimintakokeisiin liittyviä poikkeavuuksia	Fostamatinibihoitoa voidaan jatkaa, mutta maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti, koska pelkän konjugoitumattoman (epäsuoran) bilirubiinin arvon kohoaminen voi johtua UGT1A1-entsyymin estymisestä.
Ripuli	
Ripuli	Ripulin yhteydessä on ryhdyttävä tukihoitotoimiin (esimerkiksi ruokavalion muutokset, nesteytys ja/tai ripulilääke) heti oireiden alkamisen jälkeen, ja niitä on jatkettava siihen saakka, kunnes oire on hävinnyt (oireet ovat hävinneet). Jos oire muuttuu vakavaksi (oireet muuttuvat vakaviksi) (vähintään luokka 3), fostamatinibihoito on lopetettava tilapäisesti. Jos ripuli muuttuu lieväksi (luokka 1), fostamatinibihoitoa voidaan jatkaa toiseksi pienimmällä päivittäisellä annoksella (ks. taulukko 1).
Neutropenia	
Neutropenia	Jos neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) pienenee (ANC alle 1,0 x 10^9/l) ja jos se on pieni vielä 72 tunnin jälkeenkin, fostamatinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti siihen saakka, kunnes ANC-arvo on parantunut (ANC yli 1,5 x 10^9/l). Fostamatinibihoitoa voi tällöin jatkaa toiseksi pienimmällä vuorokausiannoksella (ks. taulukko 1).

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi;
ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta
Fostamatinibiä ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden maksan toimintaa on seurattava koko fostamatinibihoidon ajan. Annostusta voidaan joutua muuttamaan verihiutaleiden määrän ja lääkkeen siedettävyyden perusteella (ks. taulukko 1, taulukko 2 ja kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat
Iäkkäiden potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Fostamatinibiä ei tule käyttää alle lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa, koska ei-kliinisissä tutkimuksissa on havaittu aktiivisesti kasvaviin luihin kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Fostamatinibi otetaan suun kautta.

Tabletit on otettava kahdesti vuorokaudessa kokonaisina ruoan kanssa tai ilman sitä (ks. 5.2). Jos potilaalla on mahavaivoja, tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiedot perustuvat immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehtyyn lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, ellei toisin ole mainittu.

Hypertensio

Terveillä vapaaehtoisilla on tutkittu eri annoksia. R406:n (fostamatinibin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti) vaikutus verenpaineeseen näyttää olevan annosriippuvainen, ja se vaihtelee potilaskohtaisesti. Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa todettiin verenpaineen kohoamista ja hypertension kehittymistä fostamatinibillä hoidetuilla potilailla. Verenpainekriisi ilmaantui yhdelle potilaalle (1 %). Potilaat, joilla on jo todettu kohonnut verenpaine, voivat olla muita herkempiä fostamatinibin verenpainetta kohottaville vaikutuksille. Kliinisissä tutkimuksissa verenpaineeseen liittyvät vaikutukset hävisivät viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Potilaan verenpainetta on seurattava joka toinen viikko siihen saakka, kunnes verenpaine on vakaa, ja sen jälkeen kerran kuukaudessa. Lisäksi potilaalle on aloitettava verenpainelääkitys tai jo käytössä olevaa lääkitystä on muutettava, jotta varmistetaan, että verenpaine pysyy hallinnassa fostamatinibihoidon ajan. Jos verenpaine pysyy koholla asianmukaisesta hoidosta huolimatta, lääkärin on harkittava fostamatinibin annon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2.)

Maksan toimintakokeiden tulosten poikkeavuudet ja maksatoksisuuden riski

Suurimmat lumelääkekontrolloitujen tutkimusten laboratoriokokeissa havaitut ALAT-/ASAT-arvot olivat yli kolme kertaa normaalin ylärajaa suuremmat yhdeksällä prosentilla potilaista, jotka saivat fostamatinibia. Lumelääkettä saaneista potilaista tällaisia arvoja ei todettu yhdelläkään potilaalla.

Niukkojen tietojen mukaan vaikuttaa siltä, että hyperbilirubinemian riski on suurentunut potilailla, joilla on UGT1A1-entsyymin geneettistä polymorfiaa (esimerkiksi Gilbertin oireyhtymä). Lääkärin on seurattava näitä potilaita säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kaikkien potilaiden transaminaasiarvot palautuivat normaaliksi 2–6 viikon kuluessa annoksen muuttamisesta. Lääkärin on seurattava maksan toimintakokeiden tuloksia kuukausittain hoidon ajan. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee yli kolminkertaiseksi normaalin ylärajaan nähden, lääkärin on lievitettävä maksatoksisuutta keskeyttämällä tai lopettamalla hoito tai pienentämällä annosta. Jos kokonaisbilirubiiniarvo suurenee samaan aikaan yli kaksi kertaa normaalin ylärajaa suuremmaksi, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Täydellinen verenkuva

Lääkärin on seurattava täydellistä verenkuvaa, myös verihiutaleiden määrää, kuukausittain, kunnes verihiutaleiden määrä vakiintuu (vähintään 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl). Sen jälkeen lääkärin on jatkettava täydellisen verenkuvan, myös neutrofiiliarvon, seuraamista säännöllisesti.

Ripuli

Ripuli on yleisin fostamatinibihoitoon liittyvä haittavaikutus, mutta vaikeaa ripulia esiintyi vain yhdellä prosentilla potilaista. Potilaita on seurattava ripulin kehittymisen varalta. Ripulia on hoidettava tukitoimilla (esimerkiksi ruokavalion muutoksilla, nesteytyksellä ja/tai ripulilääkkeellä) heti oireiden alettua. Jos ripuli muuttuu vaikeaksi (vähintään luokka 3), fostamatinibin anto on keskeytettävä, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Neutropenia

Neutropeniaa esiintyi seitsemällä prosentilla fostamatinibillä hoidetuista potilaista, ja kuumeista neutropeniaa esiintyi yhdellä prosentilla potilaista. Potilaat, joilla on neutropenia, voivat olla muita herkempiä infektioille.

Lääkärin on seurattava neutrofiilien absoluuttista määrää kuukausittain. Lääkärin on hoidettava fostamatinibistä johtuvaa toksisuutta keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Infektiot

Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu infektioita, myös keuhkokuumetta ja hengitystieinfektioita (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava infektioiden varalta hoidon ajan. Lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisen hyöty-riskisuhdetta infektion ilmaantuessa.

Luun uudismuodostus

Koska in vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että fostamatinibi vaikuttaa pernan tyrosiinikinaasin lisäksi myös muihin tyrosiinikinaaseihin, jotka osallistuvat luun metaboliaan (esimerkiksi VEGFR, RET), mahdollisia kohdentamattomia vaikutuksia luun uudismuodostukseen tai muodostumiseen ei ole määritetty. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on osteoporoosi tai luunmurtumia taikka nuoria aikuisia, joilla epifysiaalinen fuusio ei ole vielä tapahtunut. Sen vuoksi näiden potilaiden tavallista tiiviimpi seuranta on suositeltavaa. Lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisen hyöty-riskisuhde luunmurtuman parantumisen aikana perusteellisesti.

Apuaineet

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia tablettia kohden, mikä vastaa 1,2:ta prosenttia Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta aikuisten päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä, joka on 2 g.

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Tämä lääkevalmiste sisältää 34 mg natriumia yhtä tablettia kohden, mikä vastaa 1,7:ää prosenttia Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta aikuisten päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä, joka on 2 g.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset fostamatinibiin

Rifampisiini on vahva CYP3A4:n indusoija, ja kun sitä käytettiin (annostus 600 mg kerran vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan) yhtä aikaa fostamatinibin (150 mg:n kerta-annos) kanssa, R406:n AUC-arvo pieneni 75 prosentilla ja C_{max}-arvo pieneni 59 prosentilla.

Fostamatinibin ja vahvojen CYP3A4:n indusoijien samanaikainen käyttö vähentää altistumista R406:lle, jolloin teho voi heikentyä. Sen vuoksi fostamatinibin ja vahvojen CYP3A4:n indusoijien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Fostamatinibin ja vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö puolestaan lisää altistumista R406:lle (pääasiallinen aktiivinen metaboliitti), jolloin haittavaikutusten riski voi suurentua. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti vahvoja CYP3A4:n estäjiä, häntä on seurattava sellaiseen fostamatinibiin liittyvän toksisuuden varalta, jonka vuoksi annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. taulukko 2). Jos potilasta hoidetaan vahvoilla CYP3A4:n estäjillä (esimerkiksi sienilääkkeillä tai bakteerilääkkeillä) lyhyen aikaa, annosta voi olla tarpeen muuttaa lisähoidon alusta lähtien. Fostamatinibin antotiheys on harvennettava puoleen (esimerkiksi kahdesti vuorokaudessa otettavasta 150 mg:n annoksesta kerran vuorokaudessa otettavaan 150 mg:n annokseen tai kahdesti vuorokaudessa otettavasta 100 mg:n annoksesta kerran vuorokaudessa otettavaan 100 mg:n annokseen) vahvojen CYP3A4:n estäjien käytön yhteydessä. Lääkärin on arvioitava, voiko potilas jatkaa sen fostamatinibiannoksen käyttöä, jota hän käytti ennen kuin samanaikainen hoito vahvalla CYP3A4:n estäjällä aloitettiin, 2–3 vuorokauden kuluttua estäjän käytön lopettamisesta.

Ketokonatsoli on vahva CYP3A4:n indusoija, ja kun sitä käytettiin (annostus 200 mg kahdesti vuorokaudessa 3,5 vuorokauden ajan) yhtä aikaa fostamatinibin (80 mg:n kerta-annos eli 0,53 kertaa 150 mg:n annos) kanssa, R406:n AUC-arvo suureni 102 prosentilla ja C_{max}-arvo 37 prosentilla.

Muita lääkeaineita, joilla on vahva CYP3A4:n estämisen potentiaali samanaikaisesti fostamatinibin kanssa käytettynä, ovat seuraavat:

bosepreviiri, danopreviiri ja ritonaviiri, elvitegraviiri ja ritonaviiri, greippimehu, indinaviiri ja ritonaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, kobisistaatti, konivaptaani, lopinaviiri ja ritonaviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri sekä (ombitasviiri ja/tai dasabuviiri), posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri ja ritonaviiri, telapreviiri, tipranaviiri ja ritonaviiri, troleandomysiini, vorikonatsoli, klaritromysiini, diltiatseemi, idelalisibi, nefatsodoni ja nelfinaviiri.

Verapamiili on keskivahva CYP3A4:n estäjä, ja kun sitä käytettiin (annostus 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan) yhtä aikaa fostamatinibin (150 mg:n kerta-annos) kanssa, R406:n (pääasiallinen aktiivinen metaboliitti) AUC-arvo suureni 39 prosentilla ja C_{max}-arvo 6 prosentilla.

Mahan pH-arvon suureneminen ei vaikuta R406:lle altistumiseen

Ranitidiini on H2-salpaaja, joka suurentaa mahan pH-arvoa, mutta samaan aikaan fostamatinibin kanssa annetulla 150 mg:n annoksella ranitidiinia ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta R406:lle altistumiseen.

Fostamatinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4:n substraatit
Fostamatinibin samanaikainen käyttö voi suurentaa systeemistä altistusta joillekin CYP3A4:n substraatteihin kuuluville lääkevalmisteille. Potilaita on seurattava CYP3A4:n substraatteihin kuuluvien lääkevalmisteiden aiheuttaman toksisuuden varalta, sillä annosta voidaan joutua muuttamaan, kun niitä käytetään yhtä aikaa fostamatinibin kanssa.

Simvastatiinin (40 mg:n kerta-annos) samanaikainen käyttö fostamatinibin kanssa (annos 100 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 64 prosentilla ja C_{max}-arvoa 113 prosentilla sekä simvastatiinihapon AUC-arvoa 66 prosentilla ja C_{max}-arvoa 83 prosentilla.

Midatsolaamin (7,5 mg:n kerta-annos) samanaikainen käyttö fostamatinibin kanssa (annos 100 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi midatsolaamin AUC-arvoa 23 prosentilla ja C_{max}-arvoa 9 prosentilla.

Etinyyliestradiolia 0,03 mg sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen samanaikainen käyttö fostamatinibin kanssa (annos 100 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi AUC-arvoa 28 prosentilla ja C_{max}-arvoa 34 prosentilla.

BCRP:n ja P-gp:n substraatit
Fostamatinibin samanaikainen käyttö voi suurentaa P-gp:n substraattien (esimerkiksi digoksiinin) ja BCRP:n substraattien (esimerkiksi rosuvastatiinin) pitoisuuksia. Näiden lääkkeiden toksisuutta on seurattava, koska niiden annosta voidaan joutua pienentämään silloin, kun niitä annetaan samanaikaisesti fostamatinibin kanssa. Rosuvastatiinin vaihtoa toiseen lääkkeeseen on harkittava, ja digoksiinin osalta lääkehoidon lisäseuranta saattaa olla tarpeen.

Rosuvastatiinin (20 mg:n kerta-annos) samanaikainen käyttö fostamatinibin kanssa (annos 100 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 95 prosentilla ja C_{max}-arvoa 88 prosentilla.

Digoksiinin (0,25 mg:n annos kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö fostamatinibin (annos 100 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi digoksiinin AUC-arvoa 37 prosentilla ja C_{max}-arvoa 70 prosentilla.

CYP2C8:n substraatit
Fostamatinibin samanaikainen käyttö ei vaikuta CYP2C8:n substraatteihin kuuluville lääkeaineille altistumiseen. CYP2C8:n substraatteihin kuuluvan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

Pioglitatsonin (30 mg:n kerta-annos) samanaikainen käyttö fostamatinibin kanssa (annos 100 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi pioglitatsonin AUC-arvoa 18 prosentilla ja C_{max}-arvoa 17 prosentilla. Hydroksyyli-pioglitatsonin AUC-arvo pieneni 10 prosentilla ja C_{max}-arvo 9 prosentilla.

Varfariiniin kohdistuvat vaikutukset
Koska pernan tyrosiinikinaasin estäminen saattaa vaikuttaa verihiutaleiden kasaantumiseen, antikoagulanttihoidon tehoa (esimerkiksi INR-arvoa) on tarvittaessa seurattava, jos fostamatinibin kanssa käytetään samanaikaisesti sellaisia antikoagulantteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten varfariinilla.

Samanaikaista käyttöä JAK:n estäjien, trombopoietiinireseptorin agonistien, rituksimabin ja muiden immuunivastetta muuntavien lääkeaineiden kanssa ei ole tutkittu.

<u>In vitro -tutkimukset</u>

Fostamatinibi on ihmisen effluksi-kuljettajaproteiini P-gp:n estäjä in vitro.

CYP3A4 ja UGT1A9 osallistuvat R406:n metaboliaan. R406 on P-gp:n mutta ei muiden (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 ja BCRP) tärkeimpien kuljettajaproteiinien substraatti. R406 voi estää CYP3A4:n ja BCRP:n toimintaa ja indusoida CYP2C8:n toimintaa. R406 ei ole CYP2C8:n ja UGT2B7:n estäjä.

R406 on UGT1A1:n estäjä. UGT101:n estäminen voi lisätä konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuutta, vaikka muita maksan toimintaan liittyviä poikkeavuuksia ei ole. Potilaita on seurattava toksisuuden varalta sellaisia lääkkeitä käytettäessä, jotka metaboloituvat laajalti UGT1A1:n kautta.

Vaikka R406:lla ei ole todettu olevan UGT2B7:ää estävää vaikutusta in vitro ja vaikka sitä pidetään UGT1A1:n heikkona estäjänä in vivo, vaikutusta muihin UGT-entsyymeihin ei ole määritetty. Näin ollen lääkkeiden välisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta asetaminofeenin samanaikaisen käytön yhteydessä ei ole selvitetty.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Eläinkokeiden tulosten ja vaikutusmekanisminsa perusteella fostamatinibi voi olla sikiölle haitallista, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Kliinisten tutkimusten aikana raskaaksi tulleet naiset synnyttivät terveitä vauvoja, mutta tutkimusten aikana tapahtui myös kohtukuolemia / spontaaneja keskenmenoja ja keskenmenoja (ks. kohdat 4.3. ja 5.3).

Jos potilas tulee raskaaksi fostamatinibihoidon aikana, hoito on lopetettava. Fostamatinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana (katso kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fostamatinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Eläimistä saatavilla olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että fostamatinibin metaboliitteja erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Imetys on keskeytettävä fostamatinibihoidon ajaksi ja vähintään kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tietoja fostamatinibin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole. Sen perusteella, että eläinkokeissa havaittiin tiineyden vähentyneen, fostamatinibi saattaa vaikuttaa naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeissa ei ole havaittu urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Koska näyttöä mutageenisestä tai klastogeenisestä potentiaalista ei ole, miessukupuolen kautta välittyviä synnynnäisiä epämuodostumia koskevia huolenaiheita ei ole.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneenkäyttökykyyn

Fostamatinibi ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Potilaan on vältettävä autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jos häntä huimaa.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa vakavia lääkkeen haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia, ripuli, keuhkokuume ja verenpainekriisi, joita kutakin esiintyi yhdellä prosentilla fostamatinibiä saaneista potilaista. Muita fostamatinibiä saaneilla potilailla havaittuja vakavia haittavaikutuksia olivat hengenahdistus ja

hypertensio (kummankin osuus 2 prosenttia) sekä neutropenia, lihaskipu, rintakipu, ripuli, huimaus, nefrolitiaasi, raajakipu, hammaskipu, pyörtyily ja hypoksia (kaikkien osuus 1 prosentti).

Taulukko haittavaikutuksista

Esitetyt haittavaikutukset ovat peräisin lumelääkekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, ja ne on järjestetty ensisijaisen elinjärjestelmäluokituksen mukaan MedDRA-tietokannassa suositeltuja termejä käyttäen. Haittavaikutukset on luokiteltu sen mukaan, mikä niiden yleisyys on kussakin elinjärjestelmässä, ja ne on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 3: Taulukko haittavaikutuksista

MedDRA:n elinjärjestelmäluokitus	**Yleisyys**	**Haittavaikutukset**
Infektiot	Melko harvinainen	Keuhkokuume
	Yleinen	Ylähengitystieinfektio, hengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus, alahengitystieinfektio, virusperäinen ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia, kuumeinen neutropenia
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus
	Yleinen	Makuhäiriöt, päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Verenpainekriisi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, suolen liikkeiden lisääntyminen
	Yleinen	Ylävatsakipu, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, punoittava ihottuma, täpläinen ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Rintakipu, väsymys, influenssan kaltainen sairaus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut verenpaine, poikkeava diastolinen paine, kohonnut diastolinen paine, kohonnut systolinen paine, kohonneet maksaentsyymiarvot, maksan toimintakokeen poikkeava tulos
	Yleinen	Neutrofiilimäärän väheneminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yleisimmin ilmoitettuja fostamatinibiin liittyviä haittavaikutuksia olivat hypertensio, maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset, ripuli, neutropenia ja infektiot.

Hypertensio
Ensimmäisissä fostamatinibistä tehdyissä tutkimuksissa terveillä potilailla havaittu verenpaineen kohoaminen oli annosriippuvainen (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla hypertensio korjaantui muutaman vuorokauden kuluessa lääkkeen annon lopettamisesta.

Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa hypertensioon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 27,5 prosentilla potilaista, jotka saivat fostamatinibiä, ja 12,5 prosentilla potilaista, jotka saivat lumelääkettä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Hypertensioon liittyvät haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia. Hypertensio oli vakava kahdella fostamatinibiä saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä

saaneella potilaalla. Verenpainekriisit ilmoitettiin vakavana haittavaikutuksena, ja niitä esiintyi yhdellä fostamatinibiä saaneella potilaalla (1 %). Annosta oli muutettava (sitä oli pienennettävä tai hoito oli keskeytettävä) neljällä fostamatinibiä saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Tutkimuslääkkeen anto lopetettiin hypertensioon liittyvän haittavaikutuksen vuoksi yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla mutta ei yhdelläkään fostamatinibiä saaneista potilaista.

Noin 20 prosentilla fostamatinibiä saaneista potilaista vähintään yksi interventio oli tarpeen hypertensioon liittyvien tapahtumien vuoksi: näiden potilaiden verenpaineläkkeiden annostusta lisättiin ja/tai heille aloitettiin uusi verenpaineläke.

Maksan toimintakokeiden tulosten poikkeavuudet ja maksatoksisuuden riski
Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä vaiheen 1 tutkimuksissa fostamatinibiä saaneilla potilailla havaittiin maksaentsyymien (ALAT ja ASAT) arvojen lievää tai kohtalaista suurentumista. Tätä esiintyi enemmän suurempien testattujen annosten (250 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä. Nämä muutokset olivat lieviä, ja kaikki arvot palautuivat normaaleiksi (ks. kohta 4.4).

Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa transaminaasiarvojen suurentumista ilmoitettiin haittavaikutuksina 11 prosentilla (ALAT-arvo kohonnut) ja 9 prosentilla (ASAT-arvo kohonnut) fostamatinibiä saaneista potilaista. Kaikki nämä transaminaasiarvojen suurentumiset olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja kahdeksalla potilaalla annosta oli muutettava (annosta oli pienennettävä tai hoito oli keskeytettävä). Yksi potilas lopetti fostamatinibihoidon transaminaasiarvon suurentumisen vuoksi (ALAT-arvo kohonnut). Tämä arvo palautui kuitenkin normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen.

Suurimmat immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa havaitut ALAT-/ASAT-arvot olivat yli kolme kertaa normaalin ylärajaa suuremmat yhdeksällä prosentilla potilaista, jotka saivat fostamatinibia. Lumelääkettä saaneista potilaista yhdelläkään ei todettu tällaisia arvoja. Suurimmat ALAT- ja/tai ASAT-arvot (> 10 x normaalin yläraja) havaittiin yhdellä fostamatinibiä saaneella potilaalla. Transaminaasiarvot palautuivat normaaleiksi 2–4 viikon kuluessa annoksen muuttamisesta. Transaminaasiarvojen kohoamiseen kuluneen ajan mediaani (vaihteluväli) oli 58 vuorokautta (43–127), ja kunkin tapahtuman keston mediaani (vaihteluväli) oli 14,5 vuorokautta (6–28 vuorokautta).

Ripuli
Maha-suolikanavaan liittyvät vaivat, erityisesti ei-infektiiviseen ripuliin liittyvät haittatapahtumat, olivat yleisimpiä haittavaikutuksia, joita fostamatinibiä saaneilta potilailta ilmoitettiin koko kliinisen kehitysohjelman ajalta. Ei-infektiiviseen ripuliin liittyvien haittatapahtumien katsotaan liittyvän selvästi fostamatinibihoitoon (ks. kohta 4.4).

Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa ei-infektiivinen ripuli oli yleisimmin ilmoitettu maha-suolikanavan vaiva, jota esiintyi 31 prosentilla fostamatinibiä saaneista potilaista. Ei-infektiiviseen ripuliin liittyvät tapahtumat olivat vakavuudeltaan enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa potilaista, joilla oli keskivaikea ripuli, sai ripulilääkettä (loperamidia) oireiden lievittämiseen. Vaikeaa ripulia ilmoitettiin yhdellä prosentilla fostamatinibiä saaneista potilaista lumelääkekontrolloidun jakson aikana. Annoksen muuttamisesta (hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen) ilmoitettiin noin viideltä prosentilta fostamatinibiä saaneista potilaista. Yksi fostamatinibiä saanut potilas kuitenkin lopetti tutkimuslääkkeen käytön lumelääkekontrolloidulla jaksolla haittavaikutuksien (ripuli) takia.

Noin 25 prosentille fostamatinibiä saaneista potilaista kehittyi ei-infektiivinen ripuli 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana lumelääkekontrolloidulla jaksolla. Niillä fostamatinibiä saaneilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea ripuli, sen ajan mediaani, joka kului keskivaikean tai vaikean ripulin ilmaantumiseen ensimmäisen kerran, oli 57 vuorokautta, ja tapahtumien keston mediaani oli noin 15 vuorokautta.

Neutropenia
Ensimmäisessä vaiheen 1 ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että suurempien fostamatinibiannosten (enintään 300 mg kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä fostamatinibin biologisesti aktiivinen komponentti vähensi neutrofiilien määrää merkittävästi, mutta määrä palasi nopeasti normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Palautumisen nopeus viittasi siihen, että kyse on pikemminkin kohdevaikutuksesta kuin kantasoluihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tämä neutrofiileihin kohdistuva vaikutus havaittiin kaikissa kliinisissä ohjelmissa.

Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa neutropenia ilmoitettiin haittavaikutuksena seitsemältä prosentilta fostamatinibiryhmän potilaista mutta ei yhdeltäkään lumelääkeryhmän potilaista. Useimpiin neutropeniahaittavaikutuksiin ei liittynyt infektiota, ja vaikutukset olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Vakavaa neutropeniaa ilmoitettiin kahdelta potilaalta, joista toisella kyse oli vakavasta haittavaikutuksesta, kuumeisesta neutropeniasta, joka liittyi tuntemattomaan infektioon. Kolmella potilaalla annosta oli muutettava neutropenian vuoksi tutkimusprotokollan mukaisesti, ja yksi potilas lopetti tutkimuslääkkeen käytön neutropenian vuoksi. Yhtä lukuun ottamatta kaikki neutropeniahaittavaikutukset korjaantuivat tutkimuksen päättymiseen mennessä.

Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa fostamatinibiä saaneista potilaista kahdella neutrofiilien määrä laski välille $\geq 0{,}5$ ja $< 1{,}0 \times 10^9$/l. Sitä vastoin lumelääkeryhmässä näin ei tapahtunut yhdellekään potilaalle. Seitsemällä fostamatinibiä saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla neutrofiilien määrä laski välille $\geq 1{,}0$ ja $< 1{,}5 \times 10^9$/l. Yhdelläkään potilaalla neutrofiilien määrä ei laskenut välille $< 0{,}5 \times 10^9$/l.

Infektiot
Immunotrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa infektio ilmoitettiin haittavaikutuksena 30 prosentilla fostamatinibiä saaneista potilaista ja 20 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Fostamatinibiryhmässä hengitystieinfektioiden osuus haittavaikutuksista oli 60 prosenttia ja lumelääkeryhmässä 40 prosenttia. Fostamatinibiryhmästä ei ilmoitettu systeemisiä opportunistisia infektioita. Vakavat infektioihin liittyvät haittavaikutukset olivat melko harvinaisia. Vaikeita infektiotapahtumia olivat keuhkokuume ja influenssan kaltainen sairaus (kumpaakin yhdellä potilaalla fostamatinibiryhmässä) ja sepsis (yhdellä potilaalla lumelääkeryhmässä). Yksi fostamatinibiryhmän potilas lopetti tutkimuslääkkeen käytön infektion (keuhkokuumeen) takia. Neutropeniaa esiintyi infektion yhteydessä harvoin.

Iäkkäät potilaat

Kliinisten fostamatinibitutkimusten potilaiden kokonaismäärästä vähintään 65-vuotiaita oli 16,4 prosenttia ja vähintään 75-vuotiaita oli 2,4 prosenttia. Iäkkäillä potilailla esiintyi yleisesti muita enemmän haittavaikutuksia.

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden ryhmässä kuudella potilaalla (21 prosentilla) esiintyi vakavia haittavaikutuksia ja viisi potilasta (18 prosenttia) lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittavaikutusten vuoksi. Alle 65-vuotiaiden potilaiden ryhmästä seitsemällä potilaalla (9 prosentilla) esiintyi vakavia haittavaikutuksia ja viisi potilasta (7 prosentilla) lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittavaikutusten vuoksi. Niistä vähintään 65-vuotiaista potilaista, jotka saivat fostamatinibiä, 11 potilaan (39 prosenttia) verenpaine kohosi. Lumelääkeryhmässä näin tapahtui kahdelle potilaalle (18 prosenttia). Alle 65-vuotiaista potilaista verenpaine kohosi 17 potilaalla (23 prosentilla), ja lumelääkeryhmässä näin tapahtui neljälle potilaalle (11 prosentilla).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta..

4.9. Yliannostus

Fostamatinibin yliannostuksen hoitoon ei ole varsinaista vastalääkettä, ja dialyysissä puhdistuvan R406:n määrä on vähäinen. Kliinisessä kehitysohjelmassa ei saatu tietoa yliannostuksesta. Yliannostustapauksessa lääkärin on seurattava potilasta tiiviisti kohdassa 4.2 kuvattujen haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava reaktioita tukihoitotoimenpiteillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenvuotolääkkeet, muut systeemiset hemostaatit. ATC-koodi: B02BX09

Vaikutusmekanismi

Fostamatinibi vaikuttaa tehokkaasti sen pääasiallisen metaboliitin, R406:n, välityksellä. R406 on tyrosiinikinaasin estäjä, jonka pernan tyrosiinikinaasia estävä vaikutus on osoitettu. R406 estää B-solureseptorien ja Fc-osaa aktivoivien reseptorien signaalitransduktiota; näillä reseptoreilla on keskeinen tehtävä vasta-ainevälitteisissä soluvasteissa. Fostamatinibin metaboliitti R406 vähentää verihiutaleiden vasta-ainevälitteistä tuhoutumista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fostamatinibin teho ja turvallisuus on osoitettu kahdessa vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (C788-047 ja C788-048) aikuispotilailla, joilla oli aiemmin hoidettu persistoiva (3–12 kuukautta diagnosoinnin jälkeen) tai krooninen (yli 12 kuukautta diagnosoinnin jälkeen) immunotrombosytopenia.

Satunnaistetut lumelääkekontrolloidut tutkimukset
Kahteen identtiseen kaksoissokkoutettuun lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jotka toteutettiin eri maissa, valittiin yhteensä 150 persistenttiä tai kroonista immunotrombosytopeniaa sairastavaa potilasta, joiden vaste aiempaan hoitoon (jota oli annettu kortikosteroideilla, immunoglobuliineilla ja/tai trombopoietiinireseptorin agonisteilla taikka tekemällä pernanpoistoleikkaus) oli ollut riittämätön.

Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa suhteessa 2:1 saamaan fostamatinibiä tai lumelääkettä 24 viikon ajan. Satunnaistaminen ositettiin aiemman pernanpoistoleikkauksen ja trombosytopenian vakavuuden perusteella. Jatkuva samanaikainen immunotrombosytopeniahoito (glukokortikoidit [alle 20 mg prednisoniekvivalenttia vuorokaudessa], atsatiopriini tai danatsoli) oli sallittu, ja varahoitoa (rescue therapy) sai tarvittaessa antaa. Aluksi kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä 100 mg kahdesti vuorokaudessa (tai vastaavan annoksen lumelääkettä). Verihiutaleiden määrän ja lääkkeen siedettävyyden mukaan annos suurennettiin kahdesti vuorokaudessa otettavaan 150 mg:n annokseen (tai vastaavaan annokseen lumelääkettä) 86 prosentilla potilaista viikolla 4 tai myöhemmin.

Lumelääkekontrolloituihin tutkimuksiin valittujen potilaiden mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 20–88 vuotta; C788-047-tutkimuksessa mediaani-ikä oli 57,0 vuotta ja C788-048-tutkimuksessa 49,5 vuotta). Suurin osa potilaista oli naisia (61 %) ja valkoihoisia (93 %). Potilaiden aiemmin saamat hoidot olivat erilaisia (mediaani oli 3, vaihteluväli 1–14). Hoidoissa yleisimmin käytettyjä lääkkeitä olivat kortikosteroidit (94 %), immunoglobuliinit (53 %) ja trombopoietiinireseptorin agonistit (TPO-RA) (48 %). Useimmilla potilailla oli krooninen ITP (93 %). ITP:n diagnosoinnista kuluneen ajan mediaani oli 8,5 vuotta, ja 35 prosentille potilaista oli tehty pernanpoistoleikkaus. Lähtötilanteessa verihiutaleiden määrän mediaani oli 16 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl) (miltei puolella [45 %] määrä oli alle 15 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl), ja 47 prosentilla oli jatkuva ITP-lääkitys.

Fostamatinibiä saaneita ITP-potilaita oli yhteensä 102, ja heistä 28 (27 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Vähintään 75-vuotiaita potilaita oli 11 (11 %).

C788-047-tutkimuksesssa satunnaistettiin 76 potilasta, joista 51 valikoitui fostamatinibiryhmään ja 25 lumelääkeryhmään. C788-048-tutkimuksesssa satunnaistettiin 74 potilasta, joista 50 valikoitui fostamatinibiryhmään ja 24 lumelääkeryhmään. Fostamatinibin teho perustui ensisijaiseen päätetapahtumaan, joka oli vakaa verihiutalevaste (vähintään 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl) ainakin neljässä kuudesta tutkimuskäynnistä viikoilla 14–24). C788-047- ja C788-048-tutkimuksen tulokset esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Lumelääkekontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset

Tutkimuksen tulokset	Tilastolliset parametrit	C788-047-tutkimus		C788-048-tutkimus		Yhdistetyt tutkimukset		Hoitoon vastaamaton populaatio[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)
Vakaa verihiutaleva ste[1,2]	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	Luottamusvä li 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-arvo	p[3] = 0,0471		Ei merk.		p[3]=0,0071		p[3]=0,0287	
Voitiin valita tutkimukseen C788-049[4] viikolla 12[5]	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Päättynyt tutkimus (viikko 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

[1] Sisältää kaikki potilaat ja verihiutalemäärät. Ei sisällä niitä potilaita, joiden verihiutaleiden määrät mitattiin varahoidon jälkeen viikon 10 jälkeen.
[2] Vakaan verihiutalemäärän prospektiivinen määritelmä: verihiutaleiden määrä vähintään 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl) ainakin neljässä kuudesta tutkimuskäynnistä viikoilla 14–24.
[3] p-arvo Fisherin tarkasta testistä.
[4] C788-049: avoin jatkotutkimus.
[5] Potilaat, jotka eivät vastanneet hoitoon 12 viikon kuluessa, voitiin valita avoimeen jatkotutkimukseen.
[6] Hoitoon vastaamaton populaatio: potilaiden alaryhmä, joka oli saanut vähintään kolme aiempaa ITP-hoitoa
Fosta = fostamatinibi; PBO = lumelääke; Ei merk. = Hoitoryhmien välillä ei voitu osoittaa tilastollisesti merkitsevää eroa.

Alustava hoitovaste (verihiutaleiden määrä ≥ 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl)) havaittiin useimmilla hoitoon vastanneilla (11:llä 17:stä hoitoon vastanneesta) kuuden viikon kuluessa ja 12 viikon kuluessa kaikilla hoitoon vastanneilla, joiden hoitovaste oli vakaa.

Niillä hoitoon vastanneilla potilailla, joiden hoitovaste oli vakaa, verihiutaleiden määrän kasvun mediaani lähtötilanteen jälkeisillä tutkimuskäynneillä oli 95 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl)ja enimmäismäärä oli 150 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl). Fostamatinibiä saaneista potilaista 30 prosenttia tarvitsi varalääkehoitoa, ja lumelääkettä saaneilla tämä luku oli 45 prosenttia.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa verenvuotoa esiintyi 29 prosentilla fostamatinibiryhmässä ja 37 prosentilla lumelääkeryhmässä. Kohtalaiseen tai vakavaan verenvuotoon liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus (16,3 % vs. 9,9 %) ja vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus (10,2 % vs. 5,0 %) oli noin kaksinkertainen lumelääkeryhmässä fostamatinibiryhmään verrattuna. Vain yhdelle fostamatinibilla hoidetulle potilaalle ilmaantui vakavaan verenvuotoon liittyvä tapahtuma (ruhjevamma), kun taas lumelääkeryhmässä niitä ilmaantui kolmelle potilaalle (maha-suolikanavan verenvuoto, runsaat kuukautiset ja verenpurkaumat). Yhteenvetona voidaan todeta, että fostamatinibin yhteydessä havaittiin vähemmän verenvuotoon liittyviä haittatapahtumia kuin lumelääkkeen yhteydessä, mutta ryhmien väliset erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Alaryhmäanalyysit
Tavlessella hoidettujen potilaiden verihiutaleiden määrässä havaittua vastetta analysoitiin lisää taulukossa 5 esitetyn mukaisesti. Taulukossa esitetään tulokset sekä yhdistetyn populaation (tutkimuksista C788-047 ja C788-048) että hoitoon vastaamattoman populaation (potilaiden alaryhmä,

joka oli saanut vähintään kolme aiempaa ITP-hoitoa) osalta. Kaikkien verihiutalemäärän parametrien osalta yhdistetyn populaation tulokset ovat verrattavissa hoitoon vastaamattoman populaation tuloksiin.

Taulukko 5: Yhteenveto verihiutalemäärän parametreistä alaryhmäkohtaisesti – yhdistetty populaatio (C788-047 ja C788-048) ja hoitoon vastaamaton populaatio

Parametrit	Yhdistetty populaatio Fostamatinibi N = 101	Hoitoon vastaamaton populaatio Fostamatinibi N = 72
Potilas, jolla verihiutalevaste (≥ 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl)) viikolla 12, n (%)		
Kyllä	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Ei	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Muutos verihiutaleiden määrän lähtötilanteesta (/µl) viikolla 12		
Mediaani	4 000	3000
Vaihteluväli	(-15 000, 220 000)	(-5 000, 159 000)
Verihiutalemäärän mediaani (/µl) tutkimuksen kuluessa		
Mediaani	22 000	16 750
Vaihteluväli	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

Jatkotutkimus
C788-049-tutkimus on avoin jatkotutkimus. Tähän tutkimukseen voitiin valita C788-047- ja C788-048-tutkimuksen potilaita, jotka osallistuivat 24 viikon hoitoon tai jotka eivät vastanneet hoitoon 12 viikon kuluessa. Potilaat sokkoutettiin jompaankumpaan tutkimusryhmään aiemman tutkimuksen ryhmän (fostamatinibi tai lumelääke) mukaisesti, joten tässä tutkimuksessa käytetty aloitusannos perustui potilaiden viimeisimpään verihiutaleiden määrään.

C788-049-tutkimukseen valittiin 123 potilasta, joista 44 oli satunnaistettu jo aiemmin lumelääkeryhmään ja 76 fostamatinibiryhmään.

Lumelääkevertailu: Prospektiiviseksi määritetyssä analyysissa arvioitiin niiden 44 potilaan vakaata vastetta fostamatinibille, jotka olivat saaneet lumelääkettä edellisessä tutkimuksessa (24 ensimmäisen tutkimusviikon ajalta), ja tässä objektiivisessa mittauksessa vertailutietoina käytettiin tietoja näiden potilaiden lumelääkevasteesta. Näistä potilaista kymmenen (22,7 %) (myös yksi potilas, joka luokiteltiin aiemmassa tutkimuksessa lumelääkehoitoon vastanneeksi) täytti vakaan vasteen kriteerit. Ero fostamatinibille ja lumelääkkeelle kehittyneessä vasteessa oli siis 20,5 prosenttia (95 prosentin luottamusväli = 8,5–32,4).

Jatkotutkimus: Niistä potilaista, jotka saavuttivat vakaan vasteen C788-047-, C788-048- ja C788-049-tutkimuksissa, verihiutaleiden määrä, joka oli vähintään 50 000 verihiutaletta mikrolitrassa (µl), säilyi 18 potilaalla vähintään 12 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fostamatinibin käytöstä trombosytopenian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä niiden kroonista immunotrombosytopeniaa sairastavien potilaiden osalta, joiden vaste aiempaan hoitoon (esimerkiksi kortikosteroideihin) on ollut riittämätön (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annon jälkeen fostamatinibi-aihiolääke muuntuu nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi R406 luultavasti entsyymien välityksellä suolistossa.

Kun fostamatinibiä oli annettu suun kautta, R406:n biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 55 prosenttia, mutta vaihtelu oli suurta (vaihteluväli 30–85 prosenttia). R406:n mediaani T_{max}-aika oli noin 1,5 tuntia (vaihteluväli: 1–4 tuntia). Plasmassa havaittiin hyvin pieniä määriä fostamatinibiä.

Kun fostamatinibiä oli annettu 150 mg:n kerta-annos suun kautta, R406:n keskimääräiset (± keskihajonta [SD]) altistumisestimaatit ovat 550 (± 270) ng/ml C_{max}-arvon osalta ja 7 080 (± 2 670) ng/ml AUC-arvon osalta. R406:lle altistumisen arvellaan määräytyvän suhteessa annokseen kahdesti vuorokaudessa otettavaan 200 mg:n annokseen saakka (1,3 kertaa 150 mg:n annos). R406:n kumuloituminen on noin kaksin- tai kolminkertaista, kun lääkettä annetaan 100–160 mg kahdesti vuorokaudessa (0,67–1,06 kertaa 150 mg:n annos).

Jakautuminen

Fostamatinibi sitoutuu tehokkaasti plasman proteiineihin (98,3 % ihmisen plasmassa) ja jakautuu reversiibelisti verisoluihin. R406:n keskimääräinen (± keskihajonta) jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 256 (± 92) l.

Metabolia

Suolessa alkaalinen fosfataasi metaboloi fostamatinibin sen pääasialliseksi metaboliitiksi, R406:ksi. R406 metaboloituu laajasti pääasiassa CYP450-välitteisen hapettumisen kautta (CYP3A4:n välityksellä) ja glukuronidaation (UDP-glukuronosyylitransferaasi [UGT]1A9:n välityksellä) kautta. R406 on systeemisessä verenkierrossa hallitseva osa, ja altistuminen R406:n muille metaboliiteille oli hyvin vähäistä.

Eliminaatio/erittyminen

Ihmisillä R406:n keskimääräinen (± keskihajonta) loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 15 (± 4,3) tuntia. Noin 20 prosenttia annetusta radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan R406:n N-glukuronidina. Kanta-aineen eliminoituminen munuaisten kautta oli vähäistä. Loput radioaktiivisuudesta (~80 %) erittyi ulosteeseen, ja sitä havaittiin pääasiassa R406:n kahdessa pääasiallisessa metaboliitissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

R406:n farmakokinetiikka on lineaarista, ja altistumisen arvellaan määräytyvän suhteessa annokseen kahdesti vuorokaudessa otettavaan 200 mg:n annokseen saakka (1,3 kertaa 150 mg:n annos). R406:n kumuloituminen on noin kaksin- tai kolminkertaista, kun lääkettä annetaan 100–160 mg kahdesti vuorokaudessa (0,67–1,06 kertaa 150 mg:n annos).

Yhteisvaikutukset ruoka-aineiden kanssa

Kun fostamatinibiä annettiin paljon kaloreita ja rasvaa sisältävän aterian kanssa (josta saatiin noin 150 kaloria proteiineista, 250 kaloria hiilihydraateista ja 500–600 kaloria rasvasta), R406:n AUC-arvo kasvoi 23 prosenttia ja C_{max}-arvo 15 prosenttia. Tämä viittaa siihen, että fostamatinibi voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman sitä.

Erityispotilasryhmät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä, sukupuoli, rotu / etninen tausta ei vaikuta fostamatinibin farmakokinetiikkaan.

Fostamatinibin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] = 30 – < 50 ml/min, arvioituna Cockcroft-Gaultin kaavalla ja dialyysihoitoa vaativan loppuvaiheen munuaissairauden yhteydessä) tai maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka A, B tai C).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kahdessa fostamatinibiä koskevassa neljän viikon rottakokeessa (kalsium- ja natriumsuoloilla) joillakin suurimman annoksen saaneen ryhmän eläimillä (jotka olivat yhä juveniileja/nuoria hoitojaksolla) havaittiin reisiluun pään kondrodystrofiaa, joka ei täysin parantunut toipumisjakson päättymiseen mennessä.

Yhden kuukauden mittaisessa tutkimuksessa, joka tehtiin nuorilla kaneilla, fostamatinibi aiheutti kasvulevyn dysplasiaa reisiluun yläpäässä ja reisi-sääriluunivelessä ja pienensi reisiluun ja rintalastan luuytimen solukkuutta, kun annos oli 30 ja 60 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Naarailla todettiin degeneroituvien/nekroottisten munarakkuloiden lisääntymistä kaikilla fostamatinibiannoksilla (myös annoksella 10 mg/kg vuorokaudessa). Kasvulevyissä ja munasarjoissa todetut muutokset ovat yhdenmukaisia antiangiogeenisen vaikutuksen kanssa.

Kaksi vuotta kestäneessä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa fostamatinibi ei ollut karsinogeeninen, kun sitä annettiin päivittäin letkulla suun kautta annoksilla 500/250 mg/kg vuorokaudessa, eikä se ollut karsinogeeninen, kun sitä annettiin rotille letkulla suun kautta annoksella 45 mg/kg vuorokaudessa. Fostamatinibi ja sen pääasiallinen aktiivinen metaboliitti (R406) eivät olleet mutageenisia bakteerimutageenisuustestissä (Ames) in vitro eivätkä klastogeenisiä ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä in vitro taikka hiiren luuytimen mikrotumatestissä in vivo.

Eläinkokeissa ei ole havaittu urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Koska näyttöä mutageenisestä tai klastogeenisestä potentiaalista ei ole, miessukupuolen kautta välittyviä synnynnäisiä epämuodostumia koskevia huolenaiheita ei ole. Suun kautta annettavalla fostamatinibillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin, etteivät edes urosrotille annetut niinkään suuret annokset kuin 40 mg/kg vuorokaudessa vaikuttaneet mihinkään paritteluun (esimerkiksi parittelun alkamiseen kulunut aika, siitoskyky), sperma-analyyseihin (esimerkiksi siittiöiden määrä ja liikkuvuus) ja elinten painoihin (esimerkiksi kivesparin paino) liittyviin parametreihin. Tällä annoksella R406:n AUC-arvo on noin 3,8-kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen nähden. Naarasrotilla taas niinkään suuret annokset kuin 11 mg/kg vuorokaudessa eivät vaikuttaneet mihinkään parittelu- ja hedelmällisyysparametreihin. Tällä annoksella R406:n AUC-arvo vastaa ihmisille suositellun enimmäisannoksen AUC-arvoa. Pientä vähenemistä tiineyksien määrässä ja kiinnittymisen jälkeisten alkiokuolemien lisääntymistä havaittiin annoksella 25 mg/kg vuorokaudessa. Tällä annoksella R406:n AUC-arvo on 2,6-kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

Eläinten lisääntymistutkimuksissa fostamatinibin anto tiineille rotille ja kaneille organogeneesin aikana aiheutti kehityshäiriöitä ja alkio-/sikiökuolleisuutta (kiinnittymisen jälkeiset alkiokuolemat), kasvuhäiriöitä (pienempiä sikiöpainoja) ja rakenteellisia poikkeavuuksia (variaatioita ja epämuodostumia), kun emoon kohdistunut altistus (AUC-arvot) oli noin 0,3- ja 10-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisille suositellulla enimmäisannoksella.

Naarasrotilla havaittiin pientä vähenemistä tiineyksien määrässä ja kiinnittymisen jälkeisten alkiokuolemien lisääntymistä. Ei-kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että fostamatinibin anto raskauden aikana voi lisätä alkiokuoleman ja kasvun hidastumisen riskiä, aiheuttaa tiettyjä munuaisten ja niihin liittyvien urogenitaalikudosten (kuten virtsanjohtimen) epämuodostumia (myös ageneesiä) sekä variaatioita ja epämuodostumia suurten verisuonten ja luuston kehittymisessä. Nämä vaikutukset ovat yhdenmukaisia fostamatinibin tunnettujen vaikutuskohteiden kanssa, joihin kuuluvat pernan tyrosiinikinaasi (kohde), VEGFR-2 (ei varsinainen kohde) ja RET-kinaasi (ei varsinainen kohde). Ei-kliinisten tutkimusten perusteella naaraan hedelmällisyyteen kohdistuvia piileviä ongelmia ei ole odotettavissa fostamatinibihoidon lopettamisen jälkeen.

Tiineillä rotilla ja kaneilla R406:n todettiin kulkeutuvan istukan läpi. Emoilla R406:n plasmapitoisuudet olivat yleisesti suurempia kuin R406:n plasmapitoisuudet sikiöillä.

Jyrsijöiden maidossa havaittiin 5–10 kertaa suurempia R406-pitoisuuksia kuin emon plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli
Natriumvetykarbonaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni (K30)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi
Makrogoli (3350)
Talkki
Keltainen rautaoksidi
Punainen rautaoksidi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

5 vuotta

6.4. Säilytys

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on alumiinifoliosta valmistettu sinetti ja valkoinen polypropeenista (PP) valmistettu lapsiturvallinen korkki, sekä kaksi valkoista läpikuultamatonta HDPE-kuivausainesäiliötä, jotka sisältävät silikageeliä.

Pakkauskoot: 30 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1405/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09 tammikuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
fostamatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 126,2 mg fostamatinibidinatriumheksahydraattia, joka määrä vastaa 100 mg:aa fostamatinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kuivausainesäiliöitä ei saa poistaa pullosta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1405/001 (100 mg, kalvopäällysteiset tabletit)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

TAVLESSE 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
fostamatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 126,2 mg fostamatinibidinatriumheksahydraattia, joka määrä vastaa 100 mg:aa fostamatinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kuivausainesäiliöitä ei saa poistaa pullosta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1405/001 (100 mg, kalvopäällysteiset tabletit)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit
fostamatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 189,3 mg fostamatinibidinatriumheksahydraattia, joka määrä vastaa 150 mg:aa fostamatinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kuivausainesäiliöitä ei saa poistaa pullosta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1405/002 (150 mg, kalvopäällysteiset tabletit)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

TAVLESSE 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit
fostamatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 189,3 mg fostamatinibidinatriumheksahydraattia, joka määrä vastaa 150 mg:aa fostamatinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kuivausainesäiliöitä ei saa poistaa pullosta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1405/002 (150 mg, kalvopäällysteiset tabletit)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Fostamatinibidinatriumheksahydraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä TAVLESSE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TAVLESSEa
3. MitenTAVLESSEa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TAVLESSEn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TAVLESSE on ja mihin sitä käytetään

Mitä TAVLESSE on?
TAVLESSEn vaikuttava aine on fostamatinibi. Se vaikuttaa pernan tyrosiinikinaasi -nimiseen entsyymiin, jolla on tärkeä tehtävä verihiutaleiden tuhoamisessa. Tällä tavalla TAVLESSE rajoittaa immuunijärjestelmän aiheuttamaa verihiutaleiden tuhoamista ja lisää näin verihiutaleiden määrää elmistössä. Tämä auttaa pienentämään vakavan verenvuodon riskiä.

Mihin TAVLESSEa käytetään?
TAVLESSElla hoidetaan aikuisia, joiden verihiutaleiden määrä on pieni kroonisen immunotrombosytopenian (ITP) vuoksi, silloin kun aiempi ITP:n hoito ei ole ollut riitävän tehokas. ITP on autoimmuunisairaus, jossa kehon oma immuunijärjestelmä hyökkää veressä olevia verihiutaleita vastaan ja tuhoaa niitä. Verihiutaleiden tehtävänä on auttaa hyytymien muodostamisessa ja verenvuodon tyrehdyttämisessä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tavlessea

Älä käytä Tavlessea,

- jos olet allerginen fostamatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät TAVLESSEa, kaikista terveydentilaasi liittyvistä seikoista, etenkin jos

- sinulla on korkea verenpaine
- sinulla on maksaongelmia
- tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta
- imetät tai suunnittelet imettäväsi.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulle kehittyy joitakin seuraavista oireita, kun käytät tätä lääkettä:

- jos sinulla on korkea verenpaine (hypertensio). Verenpaineen kohoaminen ensimmäistä kertaa tai entisestään on yleistä TAVLESSElla hoidetuilla potilailla, ja se voi olla vakavaa. Lääkäri mittaa verenpaineesi säännöllisesti tällä lääkkeellä annettavan hoidon aikana. Tarvittaessa lääkäri voi määrätä sinulle verenpainelääkettä tai muuttaa nykyistä lääkitystäsi verenpaineen hoitamiseksi. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla esiintyy päänsärkyä, sekavuutta, huimausta, rintakipua tai hengenahdistusta.
- jos ihosi ja silmäsi kellertyvät (keltatauti) tai jos sinulla esiintyy jotakin seuraavista: mahakipu ja turvotus, jalkojen ja nilkkojen turvotus, kutina, epänormaalin tumma virtsa, vaalea uloste tai verinen tai tervanvärinen uloste, krooninen väsymys, pahoinvointi tai mahatauti sekä ruokahaluttomuus. Muutokset maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksissa ovat yleisiä tätä lääkettä käytettäessä. Ne voivat olla maksasairauden merkkejä. Maksaongelmia voi ilmaantua, ja ne voivat olla vakavia. Lääkäri määrää sinut säännöllisesti verikokeisiin, joilla tarkistetaan, miten hyvin maksasi toimii tämän lääkkeen käytön aikana.
- jos sinulla on ripuli. Se on yleinen tällä lääkkeellä hoidetuilla potilailla, ja se voi olla vakavaa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulle tulee ripuli tällä lääkkeellä annettavan hoidon aikana. Lääkäri voi suositella muutoksia ruokavalioosi, kehottaa sinua juomaan enemmän vettä tai määrätä sinulle ripulilääkettä oireiden lievittämiseksi.
- jos sinulle nousee korkea kuume (vakavan infektion merkki) tai jos sinulla on vilunväristyksiä, pahoinvointia tai jos koet olosi huonoksi. Lääkäri määrää sinut säännöllisesti verikokeisiin, joilla mitataan valkosolujesi määrä, ja tulos voi olla, että valkosolujen määrä on pienentynyt (neutropenia). Valkosolujen määrän pieneneminen on yleistä tämän lääkkeen yhteydessä, ja se voi olla vakavaa. Se voi lisätä infektioriskiä ja myös vakavien infektioiden riskiä.

Lapset ja nuoret
TAVLESSEa ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille. Tätä lääkettä ei ole tutkittu kyseisessä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja TAVLESSE
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

TAVLESSEn ottaminen tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa siihen, miten muut lääkkeet tehoavat, ja myös muut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten TAVLESSE tehoaa.
Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Ketokonatsoli; sitä käytetään yleensä sieni-infektioiden hoitoon.
- Rifampisiini; sitä käytetään yleensä bakteeri-infektioiden hoitoon.
- Simvastatiini ja rosuvastatiini; niitä käytetään yleensä korkean kolesterolipitoisuuden hoitoon.
- Digoksiini; sitä käytetään yleensä erilaisten sydänsairauksien, kuten eteisvärinän, eteislepatuksen ja sydämen vajaatoiminnan, hoitoon.
- Midatsolaami; sitä käytetään yleensä sedaatioon tai ahdistuneisuuden hoitoon.
- Antikoagulantit; niitä käytetään yleensä hyytymisenestolääkkeinä.
- Nelfinaviiri; sitä käytetään yleensä HIV-infektion hoitoon.
- Verapamiili; sitä käytetään yleensä erilaisten sydänsairauksien, kuten korkean verenpaineen, hoitoon.
- Ranitidiini; sitä käytetään yleensä närästyksen hoitoon.
- Etinyyliestradioli; sitä käytetään yleensä ehkäisyvalmisteena.
- Pioglitatsoni; sitä käytetään yleensä tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus
TAVLESSEa ei saa käyttää raskauden aikana. Se voi aiheuttaa haittaa tai synnynnäisiä poikkeavuuksia syntymättömälle lapselle.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, sinun täytyy käyttää luotettavaa ehkäisyä TAVLESSE-hoidon ajan, ja luotettavan ehkäisyn käyttämistä on jatkettava vähintään kuukausi sen jälkeen, kun olet ottanut viimeisen annoksen.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos tulet raskaaksi tätä lääkettä käyttäessäsi.

Imetys
TAVLESSEn käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Älä imetä TAVLESSE-hoidon aikana. Viimeisen annoksen jälkeen sinun on oltava imettämättä vähintään kuukauden ajan.

Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Hedelmällisyys
TAVLESSE voi vaikuttaa naisen kykyyn tulla raskaaksi ja saada lapsia. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet tästä huolissasi. Fostamatinibi ei vaikuta miesten hedelmällisyyteen.

TAVLESSE sisältää natriumia

[TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit] Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia (ruoka-/pöytäsuolan pääainesosa) kussakin tabletissa. Tämä vastaa 1,2:ta prosenttia aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä.

[TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit]. Tämä lääkevalmiste sisältää 34 mg natriumia (ruoka-/pöytäsuolan pääainesosa) kussakin tabletissa. Tämä vastaa 1,7:ää prosenttia aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä.

3. Miten TAVLESSEa otetaan

Miten paljon tätä lääkettä otetaan?
Ota lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri mittaa sinulta verihiutaleiden määrän ennen hoidon aloittamista.

TAVLESSEn suositeltu annos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa (yksi 100 mg:n tabletti kerrallaan).

Lääkäri tarkistaa verihiutaleidesi määrän TAVLESSE-hoidon aikana ja voi muuttaa annostasi tarvittaessa.

TAVLESSE-hoidon aloittamisen jälkeen annos voidaan suurentaa annokseen 150 mg kahdesti vuorokaudessa (yksi 150 mg:n tabletti kerrallaan) verihiutaleiden määrän ja lääkkeen siedettävyyden mukaan. Päivittäistä annosta, joka on 300 mg (kaksi 150 mg:n tablettia), ei saa ylittää.

Jos sinulle ei kehity vastetta fostamatinibihoitoon, lääkäri lopettaa hoidon.

Jos sinulla on maksaongelmia tai korkea verenpaine, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän aloitusannoksen.
Jos saat vakavia haittavaikutuksia (joita ovat esimerkiksi kohonnut verenpaine, maksaongelmat, ripuli tai valkosolujen määrän pieneneminen), lääkäri voi pienentää annostasi tai keskeyttää hoidon tilapäisesti tai lopettaa sen kokonaan.

Miten TAVLESSEa otetaan
Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.

TAVLESSE voidaan ottaa aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Jos sinulla on mahavaivoja, ota tabletit aterian kanssa.

Jos oksennat
Jos oksennat TAVLESSEn ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä tablettia. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos otat enemmän TAVLESSEa kuin sinun pitäisi
Jos otat liikaa TAVLESSEa, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin heti tai hakeudu lähimmälle päivystysasemalle.

Jos unohdat ottaa TAVLESSEn
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat TAVLESSEn ottamisen
On tärkeää, että jatkat TAVLESSEn ottamista niin kauan kuin lääkärisi määrää sitä. Älä lopeta TAVLESSEn käyttöä, ellei lääkäri kehota siihen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset
TAVLESSE voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro lääkärille heti, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista joko ensimmäisen kerran tai jos ne pahenevat (ks. myös kohta 2):

- korkea kuume. Kuume voi liittyä valkosolujen määrän pienenemiseen (kuumeinen neutropenia) tai infektioon.
- ripuli
- infektio ja keuhkotulehdus (keuhkokuume). Sen oireita ovat esimerkiksi hengenahdistus, rintakipu ja värjäytyneet yskökset.
- keltaisuus, mahakipu ja turvotus, jalkojen ja nilkkojen turvotus, kutina, epänormaalin tumma virtsa, vaalea uloste tai verinen tai tervanvärinen uloste, krooninen väsymys, pahoinvointi tai mahatauti, ruokahaluttomuus. Ne voivat olla maksaongelmien merkkejä.
- verenpaineen vakava kohoaminen, joka voi johtaa halvaukseen (verenpainekriisi). Sen oireita ovat päänsärky, sekavuus ja huimaus.

Muut haittavaikutukset
Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi sinulle voi tulla myös muita haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- maha-suolikanavan häiriöt, kuten ripuli, pahoinvointi tai mahatauti ja suolen liikkeiden lisääntyminen
- korkea verenpaine
- poikkeavat tulokset maksan toimintaa mittaavista verikokeista
- huimaus

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä kymmenestä):
- valkosolujen niukkuus tai neutropenia
- mahakipu
- rintakipu
- väsymys
- flunssankaltaiset oireet
- nenän ja nielun infektiot, kuten kurkkukipu ja flunssa
- keuhkoputkien infektiot, kuten keuhkoputkitulehdus
- makuaistin muutokset
- ihottuma
- päänsärky

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. TAVLESSEn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämän lääkkeen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (”EXP”) jälkeen. Erääntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TAVLESSE sisältää
- Vaikuttava aine on fostamatinibidinatriumheksahydraatti.
  TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
  TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit
- Muut aineet ovat seuraavat:
  - Mannitoli, natriumvetykarbonaatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni (K30), magnesiumstearaatti. Katso kohta 2.
  - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi, makrogoli (3350), talkki, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi

TAVLESSEn kuvaus ja pakkauksen sisältö

TAVLESSE 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kummaltakin puolelta kupera ja siinä on tummanoranssi kalvopäällyste. Tabletteihin on painettu toiselle puolelle ”R” ja toiselle puolelle ”100”.
Saatavana 30 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävässä pullossa. Jokaisessa pullossa on kaksi kuivausainesäiliötä.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

TAVLESSE 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteinen tabletti on soikea, kummaltakin puolelta kupera ja siinä on vaaleanoranssi kalvopäällyste. Tabletteihin on painettu toiselle puolelle ”R” ja toiselle puolelle ”150”.
Saatavana 30 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia sisältävässä pullossa. Jokaisessa pullossa on kaksi kuivausainesäiliötä.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
http://www.ema.europa.eu/en