

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 126,2 mg af fostamatinib tvínatríum hexahýdrati sem samsvarar 100 mg af fostamatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 100 mg tafla inniheldur 23 mg af natríumi (úr hjálparefnum og fostamatinib tvínatríum hexahýdrati).

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 189,3 mg af fostamatinib tvínatríum hexahýdrati sem samsvarar 150 mg af fostamatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 150 mg tafla inniheldur 34 mg af natríumi (úr hjálparefnum og fostamatinib tvínatríum hexahýdrati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

Um það bil 9,0 mm kringlóttar, tvíkúptar, dökkappelsínugular filmuhúðaðar töflur með „100“ greipt í aðra hliðina og „R“ í hina hliðina.

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

Um það bil 7,25 mm x 14,5 mm sporöskjulaga, tvíkúptar, ljósappelsínugular filmuhúðaðar töflur með „150“ greipt í aðra hliðina og „R“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TAVLESSE er ætlað til meðhöndlunar langvarandi ónæmistengdrar blóðflagnafæðar (immune thrombocytopenia, ITP) hjá fullorðnum sjúklingum sem svara ekki öðrum meðferðum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fostamatinibmeðferð skal hafin og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun blóðsjúkdóma.

Skammtar

Skömmun fóstamatinibs verður að vera einstaklingsbundin á grundvelli blóðflagnafjölda sjúklingsins. Nota skal lægsta skammt af fóstamatinibi sem nær og viðheldur blóðflagnafjölda að lágmarki 50.000/ μ l. Aðlaga skal skammta á grundvelli svörunar blóðflagnafjölda og hversu vel lyfið þolist (sjá töflu 2).

Ráðlagður byrjunarskammtur af fóstamatinibi er 100 mg tvisvar á dag.

Eftir upphaf fóstamatinibmeðferðar, má auka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag eftir 4 vikur á grundvelli blóðflagnafjölda og þess hversu vel lyfið þolist. Ekki má nota stærri skammt en 300 mg á dag.

Ef skammtur gleymist

Ef fóstamatinib skammtur gleymist skulu sjúklingar taka næsta skammt á sama tíma og venjulega.

Meðferðaröf

Hætta skal fóstamatinibmeðferð eftir 12 vikur ef blóðflagnafjöldi hækkar ekki nægilega til þess að komast hjá klínískt markverðum blæðingum.

Eftirfylgni og skammtabreytingar

Breytingar á skömmum fóstamatinibs eru ráðlagðar á grundvelli þess hversu vel lyfið þolist og blóðflagnafjölda. Meðhöndlun sumra aukaverkana getur krafist þess að hlé sé gert á skömmum, skammtar minnkaðir eða meðferð hætt (sjá töflur 1 og 2).

Fylgjast skal reglulega með klínískum blóðgildum, blóðþrýstingi og niðurstöðum lifrarprófa meðan á fóstamatinibmeðferð stendur (sjá kafla 4.4) og skömmum breytt eins og lagt er upp í töflu 1. Til dæmis, ef sjúklingur fær hámarksskammt þegar aukaverkun kemur fram, væri fyrsta skammtaminnkunin úr 300 mg/dag í 200 mg/dag.

Tafla 1: Skammtaminnkunaráætlun

Dagsskammtur	Gefið sem:	
	Fyrir hádegi	Eftir hádegi
300 mg/dag	150 mg	150 mg
200 mg/dag	100 mg	100 mg
150 mg/dag	150 mg ¹	---
100 mg/dag ²	100 mg ¹	---

¹ Ef fóstamatinib er tekið einu sinni á dag skal taka það að morgni.

² Ef þörf er á frekari skammtaminnkun undir 100 mg/dag, skal hætta notkun fóstamatinibs.

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana eru gefnar í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Ráðlagðar aðgerðir
Háþrýstingur	
Stig 1: slagbilsþrýstingur á bilinu 130-139 eða þanbilsþrýstingur á bilinu 80-89 mmHg	Hefjið notkun eða stækkið skammta blóðþrýstingslækkandi lyfja hjá sjúklingum í aukinni hættu vegna hjarta- og æðasjúkdóma og stillið af þangað til stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi. Ef blóðþrýstingsmarkmið næst ekki á 8 vikum skal minnka dagsskammt fostamatinibs um eitt þrep (sjá töflu 1).
Stig 2: slagbilsþrýstingur minnst 140 eða þanbilsþrýstingur minnst 90 mmHg	Hefjið notkun eða stækkið skammta blóðþrýstingslækkandi lyfja og stillið af þangað til stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi. Ef blóðþrýstingur helst í eða yfir 140/90 mmHg lengur en 8 vikur skal minnka dagsskammt fostamatinibs um eitt þrep (sjá töflu 1). Ef blóðþrýstingur helst í eða yfir 160/100 mmHg lengur en 4 vikur þrátt fyrir kröftuga blóðþrýstingslækkandi meðferð skal gera hlé á eða hætta notkun fostamatinibs.
Háþrýstingskreppa: slagbilsþrýstingur yfir 180 og/eða þanbilsþrýstingur yfir 120 mmHg	Gerið hlé á eða hættið notkun fostamatinibs. Hefjið notkun eða stækkið skammta blóðþrýstingslækkandi lyfja og stillið af þangað til stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi. Ef blóðþrýstingur fer undir viðmiðunarmörk skal halda áfram notkun fostamatinibs í sömu dagsskömmum. Ef blóðþrýstingur helst í eða yfir 160/100 mmHg lengur en 4 vikur þrátt fyrir kröftuga blóðþrýstingslækkandi meðferð skal hætta notkun fostamatinibs.
Eituráhrif á lifur	
ASAT/ALAT er 3 x eðlileg efri mörk (ULN) eða hærra og undir 5 x ULN	Ef sjúklingur fær einkenni (t.d. ógleði, uppköst, kviðverk): Gerið hlé á notkun fostamatinibs. Endurtakið próf á lifrarstarfsemi á 72 klst. fresti þangað til ALAT/ASAT gildi eru ekki lengur hækkuð (innan 1,5 x ULN) og heildar bílirúbín helst undir 2 x ULN. Hefjið notkun fostamatinibs aftur í næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).
	Ef sjúklingur er einkennalaus: Endurtakið próf á lifrarstarfsemi á 72 klst. fresti þangað til ALAT/ASAT gildi eru innan 1,5 x ULN og heildar bílirúbín helst innan við 2 x ULN. Íhugið skammtahlé eða minnkun skammta af fostamatinibi ef ALAT/ASAT og heildar bílirúbín haldast innan þessara marka (ASAT/ALAT er 3 til 5 x ULN og heildar bílirúbín helst undir 2 x ULN). Ef hlé er gert á skömmum skal halda fostamatinib gjöf áfram í næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1) þegar ALAT/ASAT er ekki lengur hækkað (undir 1,5 x ULN) og heildar bílirúbín helst innan 2 x ULN.
ASAT/ALAT er 5 x ULN eða hærra og heildar bílirúbín er innan við 2 x ULN	Gerið hlé á notkun fostamatinibs. Endurtakið próf á lifrarstarfsemi á 72 klst. fresti: Ef ASAT og ALAT lækka skal endurtaka mælingar þangað til ALAT og ASAT eru ekki lengur hækkuð (undir 1,5 x ULN) og heildar bílirúbín helst undir 2 x ULN; hefjið notkun fostamatinibs á ný í næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1). Ef ASAT/ALAT helst í eða yfir 5 x ULN í 2 vikur eða lengur skal hætta notkun fostamatinibs.

Aukaverkun	Ráðlagðar aðgerðir
ASAT/ALAT er 3 x ULN eða hærra og heildar bílirúbín er meira en 2 x ULN	Hættið notkun fostamatinibs.
Hækkað ótengt bílirúbín án annarra óeðlilegra gilda úr prófunum á lifrarstarfsemi	Haldið notkun fostamatinibs áfram með tíðu eftirliti þar sem hækkun ótengds bílirúbíns eingöngu gæti stafað af hömlun UGT1A1.
Niðurgangur	
Niðurgangur	Meðhöndlið niðurgang með stuðningsmeðferð (t.d. breytingu á mataræði, vökvun og/eða stoppandi lyfjum) fljótlega eftir að einkenni koma fram og þangað til þeim linnir. Ef einkenni verða svæsin (3. stigs eða meira) skal gera tímabundið hlé á notkun fostamatinibs. Ef einkenni batna og verða væg (1. stigs) skal hefja notkun fostamatinib að nýju í næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).
Daufkyrningafæð	
Daufkyrningafæð	Ef heildarfjöldi daufkyrninga minnkar (ANC undir $1,0 \times 10^9/L$) og helst lágur eftir 72 klst. skal gera tímabundið hlé á notkun fostamatinibs þangað til fækkunin hefur gengið til baka (ANC er meira en $1,5 \times 10^9/L$). Hefjið notkun fostamatinibs að nýju í næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).

ALAT = alanín aminótransferasi; ASAT = aspartat aminótransferasi;
ULN = eðlileg efri mörk; ANC = heildarfjöldi daufkyrninga

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki skal nota fostamatinib hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með væga eða að miðlungi skerta lifrarstarfsemi, skal fylgjast með lifrarstarfsemi meðan á fostamatinibmeðferð stendur. Þörf getur verið á skammtaaðlögun með tilliti til blóðflagnafjölda og því hversu vel lyfið þolist (sjá töflur 1 og 2, og kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Ekki skal nota fostamatinib hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna aukaverkana á bein í vexti sem hafa komið fram í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Fostamatinib er til inntöku.

Taka skal töflurnar tvisvar á dag, í heilu lagi með mat eða án (sjá kafla 5.2). Ef meltingarópægindi koma fram má taka töflurnar með mat.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upplýsingar eru byggðar á samanburðarrannsóknnum við lyfleysu hjá þýði með ónæmistengda blóðflagnafæð nema annað sé tekið fram.

Háþrýstingur

Á því skammtabili sem hefur verið rannsakað hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum virðast áhrif R406 (helsta virka umbrotsefnis fostamatinibs) á blóðþrýsting vera skammtaháð og breytileg milli sjúklinga. Í samanburðarrannsókninni við lyfleysu hjá sjúklingum með ónæmistengda blóðflagnafæð var greint frá auknum blóðþrýstingi, að nýkomnum háþrýstingi meðtöldum, hjá sjúklingum sem fengu fostamatinib. Háþrýstingskreppa kom fram hjá 1 (1%) sjúklingi. Sjúklingar sem eru með háþrýsting fyrir geta verið viðkvæmari fyrir blóðþrýstingsaukandi áhrifum fostamatinibs. Í klínískum rannsóknnum gengu áhrifin á blóðþrýsting til baka innan viku eftir að meðferð var hætt.

Fylgjast skal með blóðþrýstingi sjúklingsins á tveggja vikna fresti þangað til jafnvægi er náð, þá mánaðarlega og blóðþrýstingslækkandi meðferð aðlöguð eða hafin til þess að tryggja stjórn á blóðþrýstingi meðan á fostamatinibmeðferð stendur. Ef hækkaður blóðþrýstingur varir þrátt fyrir viðeigandi meðferð skal læknirinn íhuga að gera hlé á meðferð með fostamatinibi, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum og hætta á eitúráhrifum á lifur

Í samanburðarrannsóknunum við lyfleysu, sýndu rannsóknarniðurstöður ALAT/ASAT hámarksgildi yfir 3 x eðlileg efri mörk (upper limits of normal, ULN) hjá 9% sjúklinga sem fengu fostamatinib og ekki hjá neinum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Takmörkuð gögn benda til aukinnar hættu á gallrauðadreyra hjá sjúklingum með erfðafræðilegan breytileika í UGT1A1, t.d. Gilbert, læknirinn skal fylgjast tít með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Breytingar á transamínösum gengu almennt til baka að grunnildum innan 2 til 6 vikna frá skammtaaðlögun hjá öllum sjúklingum. Læknirinn skal fylgjast með lifrarprófum mánaðarlega meðan á meðferð stendur. Ef ALAT eða ASAT hækka umfram 3 x ULN, skal læknirinn meðhöndla eitúráhrif á lifur með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð. Samhliða aukning heildar bílirúbíns umfram 2 x ULN ætti að leiða til þess að meðferð sé hætt (sjá kafla 4.2).

Heildarblóðtalning

Læknirinn skal fylgjast með heildarblóðtalningu, þ.m.t. blóðflagnafjölda, mánaðarlega þangað til stöðugum blóðflagnafjölda (minnst 50.000/ μ l) er náð. Þar eftir skal læknirinn halda áfram að fylgjast með heildarblóðtalningu, þ.m.t. daufkyrningum, reglulega.

Niðurgangur

Niðurgangur er algengasta aukaverkunin við fostamatinibmeðferð en svæsinn niðurgangur kom fram hjá 1% sjúklinga. Fylgjast skal með því hvort sjúklingar fá niðurgang og meðhöndla með stuðningsmeðferð (t.d. breytingum á mataræði, vökvun og/eða notkun hægðastoppandi lyfja) fljótlega eftir að einkennin koma fram. Ef niðurgangur verður svæsinn (3. stigs eða meira) skal gera hlé á notkun fostamatinibs, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Daufkyrningafæð

Daufkyrningafæð kom fram hjá 7% sjúklinga sem fengu fostamatinib; daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 1% sjúklinga. Sjúklingar með daufkyrningafæð geta verið viðkvæmari fyrir sýkingum.

Læknirinn skal fylgjast mánaðarlega með heildarfjölda dauðfyrninga. Læknirinn skal meðhöndla eitúráhrif með því að gera hlé á notkun fostamatinibs, minnka skammta þess eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Sýkingar

Greint hefur verið frá sýkingum, þ.m.t. lungnabólgu og öndunarfærasýkingum í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingi með tilliti til sýkinga meðan á meðferð stendur. Læknirinn skal meta ávinning á móti áhættu af því að halda meðferð áfram meðan sýking er til staðar.

Ummyndun beina

Þar sem sýnt hefur verið *in vitro* að fostamatinib hefur ekki aðeins áhrif á SYK heldur einnig á aðra týrósin kínaasa sem gegna hlutverki í efnaskiptum beina (t.d. VEGFR, RET), hafa möguleg óætluð áhrif á ummyndun eða nýmyndun beina ekki enn verið ákvörðuð, sérstaklega hjá sjúklingum með beinþynningu, sjúklingum með beinbrot eða unglingum þar sem brjóskplata hefur ekki enn lokast. Því er ráðlagt að fylgjast nánar með þessum sjúklingum. Ráðlagt er að læknirinn meti vandlega ávinning á móti áhættu við að halda meðferð áfram meðan beinbrot grær.

Hjálparefni

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

Þetta lyf inniheldur 23 mg af natríum í hverri töflu, sem samsvarar 1,2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóða heilbrigðisstofnunarinnar.

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

Þetta lyf inniheldur 34 mg af natríum í hverri töflu, sem samsvarar 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóða heilbrigðisstofnunarinnar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á fostamatinib

Samhliða notkun rifampicins, öflugs CYP3A4 virkja (600 mg einu sinni á dag í 8 daga) og staks 150 mg skammts af fostamatinibi minnkaði R406 AUC um 75% og C_{max} um 59%.

Samhliða notkun fostamatinibs og öflugra CYP3A4 virkja minnkar útsetningu fyrir R406, sem getur valdið minnkaðri verkun. Þar af leiðandi er samhliða notkun fostamatinibs og öflugra CYP3A4 virkja ekki ráðlögð.

Samhliða notkun fostamatinibs og öflugra CYP3A4 hemla eykur útsetningu fyrir R406 (helsta virka umbrotsefninu), sem getur aukið hættuna á aukaverkunum. Fylgjast skal með eitúráhrifum fostamatinibs sem geta krafist skammtaminnkunar (sjá töflu 2) hjá sjúklingum þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum. Við meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum til skemmri tíma, t.d. meðferð við sveppa- eða bakteríusýkingum, getur átt við að minnka skammta frá upphafi samhliða meðferðarinnar. Grundvöllur er fyrir tvöfaldri minnkun á tíðni skammta (þ.e. úr 150 mg tvisvar á dag í 150 mg einu sinni á dag eða úr 100 mg tvisvar á dag í 100 mg einu sinni á dag) fostamatinibs þegar það er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemli. Læknirinn skal íhuga að hefja aftur sömu skömmtun fostamatinibs og fyrir samhliða notkun með öflugum CYP3A4 hemli 2-3 dögum eftir að notkun hemilsins er hætt.

Samhliða notkun ketoconazols, öflugs CYP3A4 hemils (200 mg tvisvar á dag í 3,5 daga) með stökum 80 mg skammti af fostamatinibi (0,53 sinnum 150 mg skammturinn) jók R406 AUC um 102% og C_{max} um 37%.

Önnur lyf sem geta haft öflug CYP3A4 hamlandi áhrif þegar þau eru notuð samhliða fostamatinibi eru:

boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir og ritonavir, elvitegravir og ritonavir, greipaldinsafi, indinavir og ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir og ritonavir, paritaprevir og ritonavir og (ombitasvir og/eða dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir og ritonavir, telaprevir, tipranavir og ritonavir, troleandomycin, voriconazol, claritromycin, diltiazem, idelalisib, nefazodon, nelfinavir

Samhliða notkun verapamils, miðlungs CYP3A4 hemils (80 mg þrisvar á dag í 4 daga) og staks 150 mg skammts af fostamatinibi jók R406 (helsta virka umbrotsefnið) AUC um 39% og C_{max} um 6%.

Hækkað sýrustig í maga hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir R406

Samhliða notkun fostamatinibs og 150 mg af ranitidini, H₂-blokka sem hækkar sýrustig í maga hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir R406.

Áhrif fostamatinibs á önnur lyf

Hvarfefni CYP3A4

Samhliða notkun fostamatinibs getur aukið altæka útsetningu fyrir sumum lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4. Fylgjast skal með eituráhrifum lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, sem gæti þurft að minnka skammta á þegar þau eru gefin samhliða fostamatinibi.

Samhliða notkun simvastatins (stakur 40 mg skammtur) ásamt 100 mg af fostamatinibi tvisvar á dag jók AUC simvastatins um 64% og C_{max} um 113% og AUC simvastatinsýru um 66% og C_{max} um 83%.

Samhliða notkun midazolams (stakur 7,5 mg skammtur) og 100 mg af fostamatinibi tvisvar á dag jók AUC midazolams um 23% og C_{max} um 9%.

Samhliða notkun samsettra hormónagetnaðarvarnalyfja sem innihalda 0,03 mg af etínýlestradíóli og 100 mg af fostamatinibi tvisvar á dag jók AUC etínýlestradíóls um 28% og C_{max} um 34%.

Hvarfefni BCRP og P-gp

Samhliða notkun fostamatinibs getur aukið þétni hvarfefna P-gp (t.d. digoxins) og hvarfefna BCRP (t.d. rosuvastatins). Fylgjast skal með eituráhrifum þessara lyfja þar sem þörf getur verið á minnkun skammta þegar þau eru gefin samhliða fostamatinibi. Fyrir rosuvastatin skal íhuga að skipta yfir í aðra meðferð og fyrir digoxin getur viðbótar eftirlit með meðferðarlyfinu verið nauðsynlegt.

Samhliða notkun rosuvastatins (stakur 20 mg skammtur) og 100 mg fostamatinibs tvisvar á dag jók AUC rosuvastatins um 95% og C_{max} um 88%.

Samhliða notkun digoxins (0,25 mg einu sinni á dag) og 100 mg fostamatinibs tvisvar á dag jók AUC digoxins um 37% og C_{max} um 70%.

Hvarfefni CYP2C8

Samhliða notkun fostamatinibs hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir lyf sem eru hvarfefni CYP2C8. Ekki er þörf á skammtabreytingu lyfja sem eru hvarfefni CYP2C8.

Samhliða notkun pioglitazons (stakur 30 mg skammtur) og 100 mg fostamatinibs tvisvar á dag jók AUC pioglitazons um 18% og minnkaði C_{max} um 17%. AUC hydroxyl-pioglitazons minnkaði um 10% og C_{max} minnkaði um 9%.

Áhrif á warfarin

Þar sem hömlun SYK getur haft áhrif á samloðun blóðflagna, skal fylgjast með storkuvirkni (t.d. INR) eins og við á þegar blóðþynnandi lyf með þröngan lækningalegan stuðul svo sem warfarin eru gefin samhliða fostamatinibi.

Samhliða notkun með JAK-hemli, TPO-R hemlum, rituximabi og öðrum lyfjum sem hafa áhrif á ónæmiskerfið hefur ekki verið rannsökuð.

In vitro rannsóknir

Fostamatinib hemlar P-gp útflæðisflutningspróteini *in-vitro*.

CYP3A4 og UGT1A9 eiga þátt í umbrotum R406. R406 er hvarfefni P-gp en ekki annarra helstu flutningspróteinanna (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2, og BCRP). R406 getur hamlað CYP3A4 og BCRP og getur hvatað virkni CYP2C8. R406 er ekki hemill á CYP2C8 og UGT2B7.

R406 er UGT1A1 hemill. Hömlun UGT1A1 getur valdið aukningu ótengds bilirubins án annarra frávikna í prófum á lifrarstarfsemi. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til eituráhrifa lyfja sem eru að miklu leyti umbrotin af UGT1A1.

Þó R406 sýni engin hamlandi áhrif gegn UGT2B7 *in-vitro* og sé álitid vægur UGT1A1 hemill *in-vivo*, hafa áhrif á önnur UGT prótein ekki verið ákvörðuð. Möguleiki á lyfjahvarfamilliverkunum við samhliða notkun með parasetamóli er þar af leiðandi ekki þekktur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota virkar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og minnst í einn mánuð eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Á grundvelli niðurstaðna dýrarannsókna og verkunarmáta lyfsins, getur fostamatinib valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Ráðleggja skal þunguðum konum um mögulega áhættu fyrir fóstur.

Þunganir sem komu fram í klínískum rannsóknum leiddu til fæðingar heilbrigðra barna sem og andvana fæðinga/sjálfkrafa fósturláts (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Ef sjúklingur verður þungaður meðan fostamatinib er notað skal hætta meðferð. Meðganga er frábending fyrir notkun fostamatinibs (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort fostamatinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Þau gögn sem liggja fyrir um lyfhrif/eiturverkanir í dýrum sýna útskilnað umbrotsefna fostamatinibs í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn. Hætta skal brjóstagjöf meðan á fostamatinibmeðferð stendur og minnst í einn mánuð eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi manna. Á grundvelli minnkaðrar þungunartíðni í dýrarannsóknum, getur fostamatinib haft áhrif á frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3).

Dýrarannsóknir hafa ekki bent til neinna aukaverkana á frjósemi karla. Að því gefnu að engin gögn benda til vanskapandi eða litningaskemmandi áhrifa er ekki ástæða til að reikna með fæðingargöllum vegna notkunar föður.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki er búist við því að fostamatinib hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingurinn skal forðast akstur eða notkun véla ef hann finnur fyrir sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu vegna langvarandi ónæmistengdrar blóðflagnafæðar voru alvarlegar aukaverkanir lyfsins daufkyrningafæð með sótthita, niðurgangur, lungnabólga og háþrýstingskreppa, sem komu hver um sig fram í 1% sjúklinga sem fengu fostamatinib. Að auki voru svæsnar aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu fostamatinib m.a. mæði og háþrýstingur (báðar 2%), og daufkyrningafæð, liðverkir, brjóstverkur, niðurgangur, sundl, nýrnasteinakvilli, verkur í útlimum, tannverkur, yfirlið og súrefnisskortur (allar 1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru taldar úr klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu og raðað eftir líffærakerfum í samræmi við MedDRA flokkun. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni innan hvers líffærakerfis og eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3: Tafla yfir aukaverkanir

MedDRA líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Lungnabólga
	Algengar	Sýkingar í efri öndunarvegum, öndunarfærasýkingar, berkjubólga, sýkingar í neðri öndunarvegum, veirusýkingar í efri öndunarvegum
Blóð og eitlar	Algengar	Daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl
	Algengar	Bragðtruflun, höfuðverkur
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur
	Sjaldgæfar	Háþrýstingskreppa
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, tíðar hægðir
	Algengar	Verkur í efri hluta kviðs, kviðverkur
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot, roðapotsútbrot, dröfnuörðuútbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Brjóstverkur, þreyta, flensulík veikindi
Rannsóknarniðurstöður	Mjög algengar	Aukning alanín amínótransferasa, aukning aspartat amínótransferasa, hækkaður blóðþrýstingur, hækkaður slagbilsþrýstingur, hækkaður þanbilsþrýstingur, hækkuð lifrarendím, óeðlileg lifrarpróf
	Algengar	Minnkaður fjöldi daufkyrninga

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þær aukaverkanir sem oftast var greint frá í tengslum við fostamatinib voru háþrýstingur, óeðlileg lifrarpróf, niðurgangur, daufkyrningafæð og sýkingar.

Háþrýstingur

Aukning blóðþrýstings var skammtaháð í fyrstu rannsóknum á fostamatinibi hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.4). Háþrýstingstilvik gengu til baka innan nokkurra daga eftir að notkun lyfsins var hætt hjá þessum einstaklingum.

Greint var frá aukaverkunum tengdum háþrýstingi hjá 27,5% sjúklinga með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð sem fengu fostamatinib og 12,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu í samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Aukaverkanir tengdar háþrýstingi voru að mestu vægar eða að miðlungi alvarlegar, þar sem 2 einstaklingar sem fengu fostamatinib og 1 einstaklingur sem fékk lyfleysu fengu alvarlegan háþrýsting. Greint var frá háþrýstingskreppu sem alvarlegri aukaverkun sem kom fyrir hjá 1 (1%) sjúklingi sem fékk fostamatinib. Þörf var á skammtabreytingum (minnkun eða hlé) hjá 4 sjúklingum sem fengu fostamatinib en engum sjúklingum sem fengu lyfleysu. Notkun rannsóknarlyfsins var hætt vegna aukaverkunar tengdri háþrýstingi hjá 1 sjúklingi sem fékk lyfleysu og engum sjúklingum sem fengu fostamatinib.

Um það bil 20% sjúklinga sem fengu fostamatinib þurftu minnst 1 inngrip vegna aukaverkana tengdum háþrýstingi: aukin notkun blóðþrýstingslækkandi lyfja og/eða ný blóðþrýstingslækkandi lyf.

Óeðlileg lifrarpróf og hætta á eitursýkingum á lifur

Væg til að miðlungi mikil aukning lifrarsíma (ALAT og ASAT) kom fram hjá einstaklingum sem fengu fostamatinib í fasa I rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum og komu oftast fram við prófun stærri skammta (250 mg til inntöku tvisvar á dag). Breytingarnar voru vægar og allar afturkræfar (sjá kafla 4.4).

Hjá þýðinu með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð í samanburðarrannsóknum við lyfleysu var greint frá aukaverkunum vegna aukningar transamínasa hjá 11% (ALAT aukning) og 9% (ASAT aukning) sjúklinga sem fengu fostamatinib. Aukning transamínasa var í öllum tilvikum væg eða að miðlungi alvarleg og skammtabreytinga (skammtaminnkun eða skammtahlé) var þörf hjá 8 sjúklingum. Einn sjúklingur hætti notkun fostamatinibs vegna hækkunar transamínasa (ALAT aukning); þessi aukaverkun gekk til baka þegar meðferð var hætt.

Hjá þýðinu með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð í samanburðarrannsóknum við lyfleysu sýndu rannsóknarniðurstöður ALAT/ASAT gildi meira en 3 x eðlileg efri mörk hjá 9% sjúklinga sem fengu fostamatinib og engum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Hámarks ALAT og/eða ASAT gildi voru > 10 x eðlileg efri mörk hjá 1 sjúklingi sem fékk fostamatinib. Hækkanir transamínasa gengu til baka að grunnildum innan 2 til 4 vikna eftir að skammti var breytt. Miðgildi (bil) tíma að upphafi hækkunar transamínasa var 58 dagar (43 til 127) og miðgildi (bil) tímallengdar hvers atviks var 14,5 dagar (6 til 28 dagar).

Niðurgangur

Aukaverkanir frá meltingarvegi, sérstaklega smitlaus tilvik niðurgangs, voru meðal þeirra aukaverkana sem oftast var greint frá hjá sjúklingum sem fengu fostamatinib í klínísku þróunarferlinu. Smitlaus tilvik niðurgangs eru talin örugglega tengd fostamatinibmeðferð (sjá kafla 4.4).

Smitlaus niðurgangur var algengasta aukaverkun frá meltingarvegi sem greint var frá hjá þýðinu með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð í samanburðarrannsóknum við lyfleysu, og kom fram hjá 31% einstaklinga sem fengu fostamatinib. Tilvik smitlauss niðurgangs voru oftast væg til meðalsvæsin. Flestir einstaklingar með meðalsvæsinni niðurgang fengu stoppandi lyf (loperamid) við einkennum. Greint var frá svæsum niðurgangi hjá 1% sjúklinga sem fengu fostamatinib á samanburðartímabilinu við lyfleysu. Greint var frá aðlögun skammta (meðferðarhlé eða minnkaðir skammtar) hjá um það bil 5% einstaklinga sem fengu fostamatinib; þó var notkun rannsóknarlyfsins hætt vegna niðurgangs sem aukaverkunar hjá einum einstaklingi sem fékk fostamatinib á samanburðartímabilinu við lyfleysu.

Um það bil 25% sjúklinganna sem fengu fostamatinib fengu smitlausan niðurgang á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar á samanburðartímabilinu við lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu fostamatinib og

fengu meðalsvæsin eða svæsin niðurgang var tíminn að fyrsta tilviki meðalsvæsin eða svæsin niðurgangs að miðgildi 57 dagar og tímalengd hvers atviks var að miðgildi um það bil 15 dagar.

Daufkyrningafæð

Í upphaflegu fasa I rannsókninni á mönnum sást við stærri fostamatinib skammta (allt að 300 mg tvisvar á dag) að líffræðilega virki hluti fostamatinibs hafði teljandi áhrif til fækkunar daufkyrninga, sem gengu hratt til baka þegar meðferð var hætt (sjá kafla 4.4). Hraði batans benti til áhrifa á hólfi (compartment effect) frekar en áhrifa á forvera. Þessi áhrif á daufkyrninga komu fram í öllum klínískum prófunum.

Greint var frá aukaverkunum á daufkyrninga hjá 7% sjúklinga hjá þýðinu með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð sem fékk fostamatinib og engum sjúklingum í lyfleysuhópi. Flestar aukaverkanir tengdar daufkyrningum tengdust ekki sýkingum og voru vægar til að miðlungi alvarlegar. Greint var frá alvarlegri daufkyrningafæð hjá 2 sjúklingum; 1 þeirra var tilvik alvarlegra viðbragða við daufkyrningafæð með sótthita sem var tengt við óþekkta sýkingu. Aðlaga þurfti skammta hjá þremur sjúklingum vegna daufkyrningafæðar í samræmi við rannsóknaráætlun og notkun rannsóknarlyfsins var hætt hjá einum sjúklingi vegna daufkyrningafæðar. Allar aukaverkanir tengdar daufkyrningum nema 1 gengu til baka við lok rannsóknarinnar.

Hjá tveimur sjúklingum sem fengu fostamatinib og engum sjúklingi sem fékk lyfleysu í þýðinu með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð í samanburðarrannsóknum við lyfleysu minnkaði fjöldi daufkyrninga niður í á bilinu $\geq 0,5$ og $< 1,0 \times 10^9/l$. Hjá sjö sjúklingum sem fengu fostamatinib og 1 sjúklingi sem fékk lyfleysu lækkaði fjöldi daufkyrninga niður í á bilinu $\geq 1,0$ og $< 1,5 \times 10^9/l$. Daufkyrningum fækkaði ekki niður í $< 0,5 \times 10^9/l$ hjá neinum sjúklingi.

Sýkingar

Greint var frá aukaverkunum tengdum sýkingum hjá 30% sjúklinga sem fengu fostamatinib og 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu í þýðinu með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð í samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sjá kafla 4.4). Sýkingar tengdar öndunarfarum voru 60% aukaverkanatilvika í fostamatinib hópnum og 40% tilvika í lyfleysuhópnum. Ekki var greint frá neinum altækum tækifærissýkingum í fostamatinib rannsóknaráætlunum. Alvarlegar aukaverkanir tengdar sýkingum voru sjaldgæfar. Svæsin sýkingatilvik voru meðal annars lungnabólga og flensulík einkenni (1 sjúklingur með hvort í fostamatinib hópnum) og sýklasótt (1 sjúklingur í lyfleysuhópnum). Einn sjúklingur í fostamatinib hópnum hætti meðferð vegna sýkingar (lungnabólga). Daufkyrningafæð var tengd sýkingu í mjög sjaldgæfum tilvikum.

Aldraðir

Af heildarfjölda sjúklinga í klínískum rannsóknum á fostamatinibi voru 16,4% 65 ára og eldri, meðan 2,4% voru 75 ára og eldri. Almennt voru aukaverkanir tíðari hjá eldra þýðinu.

Hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri fundu 6 sjúklingar (21%) fyrir alvarlegum aukaverkunum og 5 (18%) fyrir aukaverkunum sem leiddu til þess að meðferð var hætt, en hjá sjúklingum yngri en 65 ára fundu 7 (9%) fyrir alvarlegum aukaverkunum og 5 (7%) fyrir aukaverkunum sem leiddu til þess að meðferð var hætt. Hjá sjúklingum 65 ára og eldri sem fengu fostamatinib fengu 11 (39%) háþrýsting á móti 2 (18%) sem fengu lyfleysu, samanborið við 17 (23%) sjúklinga undir 65 ára á móti 4 (11%) sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtun

Ekkert sérstakt móteitur er til við ofskömmtun fostamatinibs, og magn R406 sem skilst út með blóðskilun er hverfandi. Engin reynsla er af ofskömmtun úr klínísku þróunaráætluninni. Ef til ofskömmtunar kemur skal læknirinn fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir sem lýst er í kafla 4.2 og veita stuðningsmeðferð til að meðhöndla aukaverkanirnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar, ATC-flokkur: B02BX09.

Verkunarháttur

Fostamatinib miðlar áhrifum sínum með helsta umbrotsefninu, R406, sem er týrósínkínasahemill með þekkta verkun gegn týrósínkínasa úr milta (SYK). R406 hindrar boðflutning B-frumuviðtaka og Fc-virkjunarviðtaka, sem gegna lykilhlutverki í mótefnamiðluðum viðbrögðum frumna. Fostamatinib umbrotsefnið R406 dregur úr mótefnamiðlaðri eyðingu blóðflagna.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi fostamatinibs í tveimur fasa III, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum við lyfleysu (C788-047 og C788-048) í fullorðnum sjúklingum með viðvarandi (3-12 mánuðir frá greiningu) eða langvarandi (meira en 12 mánuðir frá greiningu) ónæmistengda blóðflagnafæð sem hafði áður verið meðhöndluð.

Slembiraðaðar samanburðarrannsóknir við lyfleysu

Alls voru 150 sjúklingar með viðvarandi eða langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð, sem svöruðu fyrri meðferð ekki nægilega (sem innihélt barkstera, immúnóglóbúlín, miltisnám og/eða viðtakaörva thrombopoietins) teknir inn í tvær eins tvíblindar samanburðarrannsóknir sem fóru fram í sínu landinu hvor.

Í hvorri rannsókn var sjúklingum slembiraðað 2:1 í fostamatinib eða lyfleysuhópa í 24 vikur; slembiröðunin var lagskipt með tilliti til fyrri miltisnáms og alvarleika blóðflagnafæðar. Stöðug samhliða meðferð við ónæmistengdri blóðflagnafæð (sykursterar [innan við 20 mg af jafngildi prednisólons á dag], azathioprin eða danazol) var samþykkt og björgunarmedferð leyfð, ef þörf var á. Í upphafi fengu allir sjúklingar 100 mg tvisvar á dag af rannsóknarlyfinu (eða samsvarandi lyfleysu). Skammtar voru hækkaðir í 150 mg tvisvar á dag (eða samsvarandi lyfleysu) á grundvelli blóðflagnafjölda og þolanleika lyfsins hjá 86% sjúklinga í viku 4 eða síðar.

Sjúklingar sem tóku þátt í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu voru að miðgildi 54 ára (bil: 20 til 88 ára; miðgildi aldurs var 57,0 í C788-047 og 49,5 ár í C788-048), og meirihluti var kvenkyns (61%) og hvítir (93%). Fjöldi fyrri meðferða við ónæmistengdri blóðflagnafæð voru breytilegar (miðgildi 3, bil 1-14), sú algengasta var barksterar (94%), immúnóglóbúlín (53%) og viðtakaörvar thrombopoietins (48%). Flestir sjúklingar voru með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð (93%), miðgildi tímalengdar frá greiningu var 8,5 ár og 35% höfðu farið í miltisnám. Við upphaf rannsóknar var miðgildi heildarfjölda blóðflagna 16.000/μl (með næstum helming [45%] undir 15.000/μl) og 47% voru á stöðugri meðferð við ónæmistengdri blóðflagnafæð. Af 102 sjúklingum með ónæmistengda blóðflagnafæð sem fengu fostamatinib, voru 28 (27%) 65 ára eða eldri, meðan 11 (11%) voru 75 ára eða eldri.

Í C788-047 rannsókninni var 76 sjúklingum slembiraðað; 51 í fostamatinib hópinn og 25 í lyfleysuhópinn. Í C788-048 rannsókninni var 74 sjúklingum slembiraðað; 50 í fostamatinib hópinn og 24 í lyfleysuhópinn. Verkun fostamatinibs var byggð á stöðugri svörun blóðflagna (minnst 50.000/μl í

minnst 4 af 6 heimsóknum frá viku 14 til 24) sem aðalviðmið. Rannsóknarniðurstöður fyrir C788-047 og C788-048 eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Rannsóknarniðurstöður úr klínískum samanburðarniðurstöðum við lyfleysu

Rannsóknarniðurstöður	Tölfræði-breytur	Rannsókn C788-047		Rannsókn C788-048		Samanlagðar rannsóknir		Sjúklingar sem höfðu ekki svarað öðrum meðferðum 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)
Stöðug svörun blóðflagna ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	95% öryggisbil	(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-gildi	p ³ = 0,0471		NS		p ³ =0,0071		P ³ =0,0287	
Tækir í C788-049 ⁴ í viku 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Lauk rannsókn (vika 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Allir sjúklingar með blóðflagnatalningu meðtaldir, sjúklingar sem fengu blóðflagnatalningu í kjölfar björgunarmedferðar eftir viku 10 undanskildir.

² Stöðug svörun blóðflagna var skilgreind framskyggt sem blóðflagnafjöldi að lágmarki 50.000/μl í minnst 4 af 6 heimsóknum frá viku 14 til 24.

³ p-gildi úr Fisher Exact prófi

⁴ C788-049: opin framhaldsrannsókn

⁵ Sjúklingar sem svöruðu ekki meðferð eftir 12 vikur voru gjaldgengir í opna framhaldsrannsókn.

⁶ Þýði sjúklinga sem höfðu ekki svarað öðrum meðferðum er skilgreint sem undirflokkur sjúklinga sem höfðu áður fengið þrjár eða fleiri aðrar meðferðir við ónæmistengdri blóðflagnafæð.

Fosta = fostamatinib; PBO = lyfleysa; NS = Sýndu ekki tölfræðilega marktækan mun milli meðferðararmanna

Upphafleg meðferðarsvörun (blóðflagnafjöldi $\geq$ 50.000/μl) kom fram innan 6 vikna hjá flestum þeim sem svöruðu meðferð (11 af 17 þeirra sem svöruðu meðferð) og innan 12 vikna hjá öllum sem svöruðu meðferð stöðugt.

Hjá sjúklingum sem sýndu stöðuga svörun jókst miðgildi fyrir blóðflagnafjölda í 95.000/μl í heimsóknum eftir að grunngildi voru mæld, með hámarki 150.000/μl. Þörf var á björgunarlyfjum hjá 30% sjúklinga sem fengu fostamatinib og 45% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Meðan á samanburðarrannsóknnum við lyfleysu stóð komu blæðingartilvik fyrir hjá 29% sjúklinga í fostamatinib arminum og 37% sjúklinga í lyfleysuarminum. Nýgengi meðalsvæsinna eða svæsinna blæðingartengdra meintilvika (16,3% á móti 9,9%) og alvarlegra meintilvika (10,2% á móti 5,0%) var um það bil tvöfalt hærri í lyfleysuhópnum samanborið við fostamatinib hópinn. Aðeins einn einstaklingur sem fékk fostamatinib fékk svæsið blæðingartilvik (mar), meðan þrír einstaklingar sem fengu lyfleysu fengu svæsin tilvik (blæðing í meltingarvegi, asatíðir og depilblæðingar). Í heildina var hneigðin til fækkunar blæðingatengdra meintilvika með fostamatinibi samanborið við lyfleysu; munurinn á milli hópanna var ekki tölfræðilega marktækur.

Greining hlutmengis

Svörun blóðflagnafjölda hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með TAVLESSE var greind frekar eins og sýnt er í töflu 5. Niðurstöður koma fram fyrir bæði sameinuð þýði (úr rannsóknnum C788-047 og C788-048) og þýði sjúklinga sem höfðu ekki svarað öðrum meðferðum, skilgreint sem hlutmengi sjúklinga sem hafa fengið þrjár eða fleiri aðrar meðferðir við ónæmistengdri blóðflagnafæð áður. Niðurstöður allra þátta blóðflagnafjölda eru sambærilegar fyrir sameinuð þýði og þýði sjúklinga með sem höfðu ekki svarað öðrum meðferðum.

Tafla 5: Samantekt á breytum blóðflagnafjölda eftir undirflokkum – sameinuð þýði sjúklinga (C788-047 og C788-048) og þýði sjúklinga með sem höfðu ekki svarað öðrum meðferðum

Breytur	Sameinuð þýði Fostamatinib N=101	Þýði sjúklinga sem höfðu ekki svarað öðrum meðferðum Fostamatinib N=72
Sjúklingar með svörun blóðflagna ($\geq 50.000/\mu\text{L}$) í viku 12, n (%)		
Já	23 (22,8%)	14 (19,4%)
Nei	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Breyting frá grunngildi blóðflagnafjölda ($/\mu\text{L}$) í viku 12		
Miðgildi	4.000	3.000
Bil	(-15.000, 220.000)	(-5.000, 159.000)
Miðgildi blóðflagnafjölda ($/\mu\text{L}$) á tímabilinu		
Miðgildi	22.000	16.750
Bil	(1.000, 254.500)	(1.000, 105.500)

Framhaldsrannsókn

C788-049 rannsóknin er opin framhaldsrannsókn. Sjúklingar sem luku 24 vikna meðferð í C788-047 og C788-048 eða svöruðu ekki meðferð eftir 12 vikur voru gjaldgengir í þessa rannsókn. Sjúklingar voru áfram blindir fyrir meðferðinni í fyrri rannsókn (fostamatinib eða lyfleysa), svo upphafsskammturinn í þessari rannsókn var byggður á síðasta blóðflagnafjölda þeirra.

123 sjúklingar voru skráðir í C788-049 rannsóknina, 44 sjúklingar sem áður hafði verið slembiraðað í lyfleysuhóp og 79 sjúklingar sem áður var slembiraðað í fostamatinib hóp.

Víxlun við lyfleysu: Fyrirfram skilgreind greining var notuð til að meta hvort um væri að ræða stöðuga svörun við fostamatinibi hjá sjúklingunum 44 sem fengu lyfleysu í fyrri rannsókninni (úr fyrstu 24 vikum rannsóknarinnar) með gögn þeirra úr lyfleysuhlutanum sem samanburð á þessum hlutlæga mælikvarða. Tíu þessara einstaklinga (22,7%) (þ.m.t. einn einstaklingur sem svaraði lyfleysumeðferð í fyrri rannsókn) uppfylltu skilyrðin fyrir stöðugri svörun. Því var munurinn á svörun vegna fostamatinibs samanborið við lyfleysu 20,5% (95% öryggisbil =8,5-32,4).

Viðbót: Meðal sjúklinganna sem náðu stöðugri svörun í C788-047, C788-048 og C788-049 rannsóknunum, héldu 18 sjúklingar blóðflagnafjölda að minnsta kosti 50.000/ μL í 12 mánuði eða lengur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á fostamatinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við blóðflagnafæð hjá sjúklingum með langvarandi ónæmistengda blóðflagnafæð, sem hafa ekki svarað fyrri meðferð nægilega (t.d. barksterum), (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku breytist forlyfið fostamatinib hratt í virka umbrotsefnið R406, væntanlega fyrir tilstilli ensíma í meltingarvegi.

Nýting R406 eftir inntöku fostamatinibs var að meðaltali 55% með miklum breytileika (bil 30-85%). Miðgildi $T_{\max}$ R406 er um það bil 1,5 klst. (bil: 1 til 4 klst.). Hverfandi magn fostamatinibs fannst í plasma.

Eftir stakan 150 mg skammt fostamatinibs til inntöku, var meðaltal ($\pm$ staðalfrávik) áætlaðrar útsetningar fyrir R406 550 ($\pm$ 270) ng/ml fyrir $C_{\max}$ og 7080 ($\pm$ 2.670) ng/ml fyrir AUC. Útsetning

fyrir R406 er um það bil í réttu hlutfalli við skammta upp að 200 mg tvisvar á dag (1,3 sinnum 150 mg skammturinn). R406 safnast um það bil 2-3falt upp við 100-160 mg skammta tvisvar á dag (0,67 til 1,06 sinnum 150 mg skammturinn).

Dreifing

Fostamatinib er mikið bundið við plasmaprótein (98,3% í plasma hjá mönnum) og dreifist afturkræft í blóðfrumur. Dreifirúmmál R406 við jafnvægi er að meðaltali ($\pm$ staðalfrávik) 256 ($\pm$ 92) l.

Umbrot

Fostamatinib umbrotnar í meltingarvegi í helsta virka umbrotsefnið, R406, fyrir tilstilli alkalínfosfatasa. R406 umbrotnar að miklu leyti, helst eftir leiðum sem fylgja CYP450-miðlaðri oxun (með CYP3A4) og glúkúróníðtengingu (með UDP-glúkúrónýltransferasa [UGT]1A9). R406 er helsti efnahlutinn í blóðrás og það var lágmarksútsetning fyrir öllum umbrotsefnum R406.

Brotthvarf

Hjá mönnum er helmingunartími R406 að meðaltali ($\pm$ staðalfrávik) um það bil 15 ($\pm$ 4,3) klst. Um það bil 20% af geislavirkni gefins skammts voru endurheimt úr þvagi, aðallega á formi N-glúkúróníðs R406. Útskilnaður óbreytta lyfsins um nýru var lítill. Það sem eftir var af geislavirkninni (~80%) var endurheimt úr hægðum, að mestu á formi 2 helstu niðurbrotsefna R406.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf R406 eru línuleg og útsetning er um það bil skammtaháð upp að 200 mg tvisvar á dag (1,3svar sinnum 150 mg skammturinn). R406 safnast um það bil 2-3falt upp við skömmtun 100-160 mg tvisvar á dag (0,67 til 1,06 sinnum 150 mg skammturinn).

Milliverkanir við fæðu

Gjöf fostamatinibs með hitaeiningarikri, fituríkri máltíð (með um það bil 150, 250 og 500-600 hitaeiningar úr próteini, kolvetnum og fitu, talið í sömu röð) jók AUC fyrir R406 um 23% og C_{max} um 15%, sem bendir til þess að gefa megi fostamatinib með eða án matar.

Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahlvörfum fostamatinibs í sjúklingahópum benda til þess að þau breytist ekki á grundvelli aldurs, kyns eða kynþáttar/þjóðernis.

Lyfjahlvörf fostamatinibs breytast ekki í sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $[Cl_{cr}] = 30$ til < 50 ml/mín, áætlað samkvæmt Cockcroft Gault jöfnu og lokastigum nýrnasjúkdóms þar sem þörf er á blóðskilun), eða skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkar A, B og C).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tveimur 4 vikna fostamatinib rannsóknum á rottum (með kalsíum- og natríumsöltin) kom fram vanþroskun brjósks í höfði lærleggs hjá sumum dýrunum í þeim hópum sem fengu stærstu skammtana (sem voru enn ungdyr á meðferðartímabilinu) sem var ekki að fullu afturkræf við enda batatímabilsins.

Í 1 mánaðar rannsókn á ungum rottum olli fostamatinib misvexti í vaxtarfleti í nærliggjandi liðamótum lærleggs og lærleggs-sköflungs og minnkaði frumumagn í beinmerg lærleggs og bringubeins við 30 og 60 mg/kg/dag. Fjölgun eggþúa með hrörnun/drep kom fram hjá kvendýrum við alla skammta fostamatinibs (þ.m.t. 10 mg/kg/dag). Breytingarnar sem komu fram í vaxtarfleti og eggþúum samræmast hamlandi áhrifum á nýmyndun æða.

Fostamatinib var ekki krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á músum þegar það var gefið með magaslöngu daglega í skömmtum allt að 500/250 mg/kg/dag og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum þegar það var gefið með magaslöngu í 45 mg/kg/dag skömmtum. Fostamatinib og helsta umbrotsefni þess (R406) voru ekki stökkbreytandi í *in-vitro* afturhvarfs stökkbreytilíkani í bakteríum (Ames) eða olli litningaskemmdum í *in-vitro* rannsókn á litningafrávikum í eitilfrumum úr mönnum eða *in-vivo* smákjarnagreiningu á beinmerg músa.

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt nein skaðleg áhrif á frjósemi karldýra. Að því gefnu að engin gögn benda til stökkbreytandi eða litningaskemmandi eiginleika, er engin hættu á fæðingargöllum miðluðum frá karldýri. Í frjósemsrannsókn á fostamatinibi til inntöku voru allir mælikvarðar, mökun (t.d. tími að mökun, hæfileiki til mökunar), greining á sæði (t.d. talning og hreyfanleiki) og líffæraþyngd (t.d. samanlagður þungi eistna), óbreyttir hjá karlkyns rottum við skammta allt að 40 mg/kg/dag. Þessi skammtur gefur AUC fyrir R406 sem er um það bil 3,8 sinnum það sem næst við ráðlagðan hámarksdagsskammt hjá mönnum. Allir mælikvarðar varðandi mökun og frjósemi hjá kvenkyns rottum voru óbreyttir við skammta allt að 11 mg/kg/dag. Þessi skammtur myndi leiða til AUC fyrir R406 sem er svipað því sem kemur fram við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Örlítill lækkun í þungunartíðni og aukning í missi eftir hreiðrun kom fram við skammtinn 25 mg/kg/dag. Þessi skammtur gefur AUC fyrir R406 sem er um það bil 2,6 sinnum það sem næst við ráðlagðan hámarksdagsskammt hjá mönnum.

Í æxlunarrannsóknum á dýrum olli gjöf fostamatinibs við líffæramyndun hjá þunguðum rottum og kaninum skaðlegum áhrifum á þroska, að fósturvísis- eða fósturláti meðtöldu (missir eftir hreiðrun), breytingum á vexti (minnkuð fósturþyngd), og óeðlilegri líkamsbyggingu (breytingar eða vansköpun) við útsetningu móður (AUC) sem var um það bil 0,3 sinnum útsetning manna við stærsta ráðlagða skammt fyrir menn fyrir rottur og 10 sinnum útsetning manna við stærsta ráðlagða skammt fyrir menn fyrir kanínur.

Lítillega minnkuð þungunartíðni og aukning á missi eftir hreiðrun kom fram hjá kvenkyns rottum. Staðfest hefur verið í forklínískum rannsóknum að gjöf fostamatinibs á meðgöngu getur aukið hættuna á fósturvísismissi, vaxtarhömlun, og hvatað ákveðnar vanskapanir í nýra (þar með talin vísisleysi) og vef í þvaga- og kynfærum (t.d. þvagrás), sem og breytingar/vansköpun í stórum æðum og þroskun beinagrindar. Þessi áhrif eru í samræmi við þekkta bindistaði fostamatinibs, þ.m.t. Syk (marksvæði), VEGFR-2 (ekki marksvæði) og Ret-kínasa (ekki marksvæði). Á grundvelli forklínískra rannsókna er ekki reiknað með seinkuðum áhrifum á frjósemi kvenna eftir að fostamatinibmeðferð er hætt.

Hjá þunguðum rottum og kaninum sást að R406 berst yfir fylgju. Almenn er þéttni R406 í plasma móður meiri en þéttni R406 í plasma fósturs.

R406 greindist í móðurmjólk hjá nagdýrum í 5 til 10 sinnum hærri þéttni en í plasma móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól
Natríumhýdrógenkarbónat
Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)
Póvidón (K30)
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)
Títantvíoxíð

Makrógól (3350)
Talkúm
Járnoxíð, gult
Járnoxíð, rautt

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hvít glös úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með innsigli úr álþynnu og hvítum pólýprópýlen (PP) barnaöryggistappa, ásamt tveimur hvítum HDPE þurrkhyllkjum með kísilgeli.

Fáanlegt í pakkningastærðum með 30 og 60 filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1405/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. janúar 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar Íslands <https://www.lyfjastofnun.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – Spánn

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur
fostamatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 126,2 mg af fostamatinib tvínatríum hexahýdrati sem samsvarar 100 mg af fostamatinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Fjarlægjið ekki þurrkhyllkin

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TAVLESSE 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MÍÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur
fostamatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 126,2 mg af fostamatinib tvínatríum hexahýdrati sem samsvarar 100 mg af fostamatinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Fjarlægjið ekki þurrkhyllkin

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM ÖSKJU**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur
fostamatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 189,3 mg af fostamatinib tvínatríum hexahýdrati sem samsvarar 150 mg af fostamatinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Fjarlægjið ekki þurrkhylin.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TAVLESSE 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MÍÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur
fostamatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 189,3 mg af fostamatinib tvínatríum hexahýdrati sem samsvarar 150 mg af fostamatinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Fjarlægjið ekki þurrkhyllkin.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

fostamatinib tvínatríum hexahýdrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TAVLESSE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TAVLESSE
3. Hvernig nota á TAVLESSE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TAVLESSE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TAVLESSE og við hverju það er notað

Upplýsingar um TAVLESSE

TAVLESSE inniheldur virka efnið fostamatinib. Það hefur bein áhrif á ensím sem kallast týrósínkínasi í milta, sem gegnir mikilvægu hlutverki í niðurbroti blóðflagna. Með þessum hætti takmarkar TAVLESSE niðurbrot ónæmiskerfisins á blóðflögum og fjölgar blóðflögum í líkamanum. Þetta hjálpar við að draga úr hættunni á alvarlegri blæðingu.

Við hverju TAVLESSE er notað

TAVLESSE er notað til meðhöndlunar fullorðinna einstaklinga með fáar blóðflögur vegna langvarandi ónæmistengdrar blóðflagnafæðar þegar fyrri meðferð við langvarandi ónæmistengdri blóðflagnafæð hefur ekki virkað sem skyldi. Langvarandi ónæmistengd blóðflagnafæð er sjálfmæmissjúkdómur, þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á og eyðir blóðflögum í blóðinu. Blóðflögur eru nauðsynlegar fyrir blóðstorknun til að stöðva blæðingu.

2. Áður en byrjað er að nota TAVLESSE

Ekki má nota TAVLESSE

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fostamatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en TAVLESSE er notað, um líkamlegt ástand þitt, sérstaklega ef þú:

- ert með háan blóðþrýsting,
- ert með lifrarsjúkdóm,
- ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð,
- ert með barn á brjósti eða ef það stendur til að hafa barn á brjósti.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita strax ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna meðan þú tekur þetta lyf:

- ef þú ert með háan blóðþrýsting (háþrýsting). Nýkominn eða versnandi háþrýstingur er algengur hjá fólki sem er meðhöndlað með TAVLESSE og getur verið verulegur. Læknirinn mun mæla blóðþrýstinginn hjá þér reglulega meðan á meðferð með þessu lyfi stendur. Ef þörf er á, getur læknirinn hafið meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða breytt þeim lyfjum sem þú notar þegar til að meðhöndla háþrýsting. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú færð höfuðverk, ringlun, sundl, brjóstverk eða mæði.
- ef húðin og augun virðast gulleit (gula) eða ef þú færð kviðverk eða þaninn kvið, bólgu í fótleggjum og ökkum, kláða í húð, óeðlilega dökkt þvag, ljósleitar hægðir eða blóðugar eða tjörulitaðar hægðir, langvarandi þreytu, ógleði eða uppköst og lystarleysi. Breytingar á lifrarprófum eru algengar við notkun þessa lyfs. Þær geta verið einkenni lifrarsjúkdóma. Lifrarvandamál geta komið fram og verið alvarleg. Læknirinn mun gera blóðprufur reglulega til að fylgjast með lifrarstarfsemiinni meðan á meðferð með þessu lyfi stendur.
- ef þú færð niðurgang. Þetta er algengt hjá fólki sem er meðhöndlað með þessu lyfi og getur verið verulegur. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú færð niðurgang meðan á meðferð með þessu lyfi stendur. Læknirinn getur ráðlagt breytingar á mataræði, meiri vatnsneyslu eða gefið þér stoppandi lyf til að draga úr einkennunum.
- ef þú færð háan hita (merki um alvarlega sýkingu), kuldahroll, ógleði eða almenna lasleikatilfinningu. Læknirinn mun gera blóðprufur reglulega til að mæla fjölda hvítra blóðkorna og þér gæti verið sagt frá fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð). Fækkun hvítra blóðkorna er algeng við notkun þessa lyfs og getur verið veruleg. Þetta getur aukið hættuna á sýkingum, þar með töldum alvarlegum sýkingum.

Börn og unglingar

Ekki skal nota TAVLESSE hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Þetta lyf hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða TAVLESSE

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun TAVLESSE með vissum öðrum lyfjum getur haft áhrif á verkun þeirra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun TAVLESSE.

Sér í lagi skaltu láta lækinn vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Ketokonazol, þetta lyf er yfirleitt notað við sveppasýkingum.
- Rifampicin, þetta lyf er yfirleitt notað við bakteríusýkingum.
- Simvastatin og rosuvastatin, þessi lyf eru yfirleitt notuð til að meðhöndla hátt kólesteról
- Digoxin, þetta lyf er yfirleitt notað til að meðhöndla ýmsa hjartasjúkdóma svo sem gáttatíf, gáttaflökt og hjartabilun.
- Midazolam, þetta lyf er yfirleitt notað sem róandi eða við kviða.
- Blóðþynningarlyf, þessi lyf eru yfirleitt notuð til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa.
- Nelfinavir, þetta lyf er yfirleitt notað við HIV sýkingu.
- Verapamil, þetta lyf er yfirleitt notað til að meðhöndla ýmsa hjartasjúkdóma, svo sem háþrýsting.
- Ranitidin, þetta lyf er yfirleitt notað til að meðhöndla brjóstsviða.
- Etinýlestradíól, þetta lyf er yfirleitt notað sem getnaðarvörn.
- Pioglitazon, þetta lyf er yfirleitt notað til við sykursýki af tegund 2.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Meðganga

Ekki skal nota TAVLESSE á meðgöngu. Það getur valdið skaða eða fæðingargöllum hjá ófæddu barni.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona og gætir orðið þunguð, verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan þú notar TAVLESSE og þú verður að halda áfram að nota örugga getnaðarvörn í minnst 1 mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn.

Hafðu strax samband við læknum ef þú verður þunguð meðan þú tekur þetta lyf.

Brjóstagjöf

Notkun TAVLESSE er ekki ráðlögð meðan barn er á brjósti. Þú átt ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með TAVLESSE stendur og í minnst einn mánuð frá síðasta skammtinum.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ef það stendur til að hafa barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við læknum eða lyfjafræðing áður en þú tekur þetta lyf.

Frjósemi

TAVLESSE getur haft áhrif á getu konu til að verða þunguð og eignast barn. Ræddu við læknum ef þetta skiptir máli fyrir þig. Lyfið hefur ekki áhrif á frjósemi karla.

TAVLESSE inniheldur natríum

[TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur] Þetta lyf inniheldur 23 mg af natríumi (helsta innihaldsefni matarsalts) í hverri töflu. Þetta samsvarar 1,2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem ráðlögð er fyrir fullorðna.

[TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur] Þetta lyf inniheldur 34 mg af natríumi (helsta innihaldsefni matarsalts) í hverri töflu. Þetta samsvarar 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem ráðlögð er fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á TAVLESSE

Hversu mikið á að taka

Notið lyfið alltaf eins og læknum eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Áður en meðferð er hafin mun læknum mæla fjölda blóðflagna hjá þér.

Ráðlagður skammtur af TAVLESSE er 100 mg tvisvar á dag (ein 100 mg tafla).

Læknum mun þó athuga blóðflagnafjölda hjá þér meðan á meðferð með TAVLESSE stendur og gæti breytt skammtinum eins og þörf krefur.

Eftir að meðferð með TAVLESSE hefst má auka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag (ein 150 mg tafla) á grundvelli blóðflagnafjölda og þess hversu vel lyfið þolist. Ekki má nota stærri skammt en 300 mg (tvær 150 mg töflur) á dag.

Ef meðferð með fostamatiníbi ber ekki árangur hjá þér mun læknum hætta meðferðinni.

Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða háþrýsting gæti læknum hafið meðferðina með minni skammti. Ef þú færð alvarlegar aukaverkanir (svo sem háþrýsting, lifrurvandamál, niðurgang eða fækkun hvítra blóðkorna), gæti læknum minnkað skammtinn sem þú færð eða hætt meðferð tímabundið eða varanlega.

Hvernig á að nota TAVLESSE

Gleypið töflurnar heilar með vatni.

Taka má TAVLESSE með mat eða milli mála.

Ef þú finnur fyrir ertingu í maga skaltu taka töflurnar með mat.

Ef þú kastar upp

Ef þú kastar upp hvenær sem er eftir að þú tekur TAVLESSE, skaltu ekki taka aukatöflu. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef þú tekur stærri skammt af TAVLESSE en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mikið af TAVLESSE skaltu strax hringja í lækinn eða lyfjafræðing eða fara á næstu bráðamóttöku spítala.

Ef gleymist að taka TAVLESSE

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota TAVLESSE

Það er mikilvægt að taka TAVLESSE eins lengi og lækinn mælir fyrir um. Ekki hætta að nota þetta lyf nema í samráði við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

TAVLESSE getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Hafðu strax samband við lækinn ef þú færð einhverja eftirtalinnar aukaverkana, hvort sem er í fyrsta skipti eða ef þær versna (sjá einnig kafla 2):

- hár hiti. Hiti hefur verið tengdur við fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð með sótthita) eða sýkingu.
- niðurgangur
- sýking og bólga í lungum (lungnabólga). Einkenni eru meðal annars mæði, brjóstverkur og að hósta upp lituðu slími
- gula, kviðverkur og þaninn kviður, bólga í fótleggjum og ökkulum, kláði í húð, óeðlilega dökkt þvag, ljóslitaðar hægðir eða blóðugar og tjörulitar hægðir, langvarandi þreyta, ógleði eða uppköst, lystarleysi. Þetta geta verið einkenni lifrarástanda.
- mikil hækkun blóðþrýstings sem getur leitt til heilablóðfalls (háþrýstingskreppa). Einkenni eru höfuðverkur, ringlun og sundl

Aðrar aukaverkanir

Auk alvarlegu aukaverkananna sem taldar eru hér að ofan, geta aðrar aukaverkanir komið fram.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- meltingartruflanir svo sem niðurgangur, ógleði eða uppköst og tíðar hægðir
- hár blóðþrýstingur
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum sem sýna lifrarástand
- sundl

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun á hvítum blóðkornum eða daufkyrningafæð
- magaverkur
- brjóstverkur

- þreyta
- flensulík einkenni
- sýkingar í nefi og hálsi, svo sem hálsbólga og kvef
- sýking í öndunarvegum, svo sem berkjubólga
- breyting á bragðskyni
- útbrot
- höfuðverkur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TAVLESSE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TAVLESSE inniheldur

- Virka innihaldsefnið er fostamatinib tvínatríum hexahýdrat
TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur
TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Mannitól, natríumhýdrógenkarbónat, natríumsterkjuglýkólat (tegund A), póvidón (K30), magnesíumsterat. Sjá kafla 2.
 - Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól), títantvíoxíð, makrógól (3350), talkúm, gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð

Lýsing á útliti TAVLESSE og pakkningastærðir

TAVLESSE 100 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaða taflan er kringlótt, kúpt á báðum hliðum með dökkappelsínugula filmuhúð. Töflurnar eru merktar með „R“ greytt í aðra hliðina og „100“ í hina hliðina.

Fáanlegt í glösum með 30 og 60 filmuhúðuðum töflum. Hvert glas inniheldur 2 þurrkhyliki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

TAVLESSE 150 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaða taflan er sporöskjulaga, kúpt á báðum hliðum með ljósappelsínugula filmuhúð. Töflurnar eru merktar með „R“ greytt í aðra hliðina og „150“ í hina hliðina.

Fáanlegt í glösum með 30 og 60 filmuhúðuðum töflum. Hvert glas inniheldur 2 þurrkhyliki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu:

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

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.