

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 126,2 mg fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrato, o tai atitinka 100 mg fostamatinibo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 100 mg tabletėje yra 23 mg natrio (pagalbinėse medžiagose ir fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrate).

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 189,3 mg fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrato, o tai atitinka 150 mg fostamatinibo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 150 mg tabletėje yra 34 mg natrio (pagalbinėse medžiagose ir fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrate).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės

Maždaug 9 mm apvali, abipusiai išgaubta, tamsiai oranžinės spalvos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas skaičius 100, kitoje – didžioji raidė R.

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės

Maždaug 7,25 x 14,5 mm ovali, abipusiai išgaubta, šviesiai oranžinės spalvos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas skaičius 150, kitoje – didžioji raidė R.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

TAVLESSE skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine imunine trombocitopenija (LIT), kurių liga atspari kitokiam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą fostamatinibu turi pradėti ir toliau stebėti gydytojas, turintis hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Nurodymai dėl fostamatinibo dozavimo turi būti pritaikyti kiekvienam pacientui atskirai, atsižvelgiant į trombocitų skaičių jo kraujyje. Reikia vartoti mažiausią fostamatinibo dozę, kurios pakanka, kad trombocitų skaičius pasiektų bent 50 000/μL ir toks išliktų. Dozė koreguojama atsižvelgiant į tai, kaip į vaistinį preparatą reaguoja trombocitų skaičius ir kaip vaistinį preparatą toleruoja pacientas (žr. 2 lentelę).

Rekomenduojama pradinė fostamatinibo dozė – 100 mg du kartus per parą.

Pradėjus vartoti fostamatinibą, praėjus 4 savaitėms, atsižvelgiant į trombocitų skaičių ir į tai, kaip vaistinis preparatas toleruojamas, jo dozę galima padidinti iki 150 mg du kartus per parą. Negalima viršyti 300 mg paros dozės.

Praleista dozė

Praleidus fostamatinibo dozę, kitą vaistinio preparato dozę reikia išgerti įprastai numatytu laiku.

Gydymo nutraukimas

Jeigu per 12 gydymo fostamatinibu savaitių trombocitų skaičius nepadidėja tiek, kad jo pakaktų siekiant išvengti kliniškai svarbaus kraujavimo, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Stebėjimas ir dozės koregavimas

Fostamatinibo dozę rekomenduojama koreguoti atsižvelgiant į tai, kaip vaistas toleruojamas, taip pat į trombocitų skaičių. Siekiant suvaldyti kai kurias nepageidaujamas reakcijas, gali tekti pertraukti gydymą, sumažinti vaistinio preparato dozę arba gydymą visiškai nutraukti (žr. 1 ir 2 lenteles).

Visą gydymo fostamatinibu laikotarpį reikia reguliariai atlikti klinikinius hematologinius tyrimus, tikrinti kraujospūdį, atlikti tyrimus kepenų veiklai įvertinti (žr. 4.4 skyrių) ir koreguoti dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje. Pavyzdžiui, jeigu tuo metu, kai pasireiškė nepageidaujama reakcija, pacientas vartojo didžiausią vaistinio preparato dozę, pirmą kartą dozę reikėtų sumažinti nuo 300 mg per parą iki 200 mg per parą.

1 lentelė. Dozės mažinimo grafikas

Paros dozė	Vartojama:	
	iš ryto,	vakare
300 mg per parą	150 mg	150 mg
200 mg per parą	100 mg	100 mg
150 mg per parą	150 mg ¹	---
100 mg per parą ²	100 mg ¹	---

¹ Jeigu fostamatinibas vartojamas kartą per parą, jį reikia vartoti iš ryto.

² Jeigu vaistinio preparato dozę sumažinus iki 100 mg per parą, ją būtina dar sumažinti, gydymą fostamatinibu reikia nutraukti.

Rekomendacijos dėl dozės koregavimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateiktos 2 lentelėje.

**2 lentelė.
reakcijoms**

Rekomendacijos, kaip koreguoti dozę pasireiškus nepageidaujamoms

Nepageidaujama reakcija	Rekomenduojamas veiksmas
Hipertenzija	
1 stadija. Sistolinis KS 130–139 mmHg arba diastolinis KS 80–89 mmHg	Pacientams, kuriems nustatyta padidėjusi širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika, reikia paskirti vaistinio preparato nuo hipertenzijos arba padidinti jo dozę ir koreguoti dozę, kol kraujo spaudimas (KS) bus tinkamai kontroliuojamas. Jeigu per 8 savaites nepavyksta pasiekti tikslinio KS, fostamatinibo dozę reikia sumažinti iki kitos mažesnės paros dozės (žr. 1 lentelę).
2 stadija. Sistolinis kraujospūdis ne žemesnis kaip 140 mmHg arba diastolinis KS ne mažesnis kaip 90 mmHg	Reikia paskirti vaistinio preparato nuo hipertenzijos arba padidinti jo dozę ir koreguoti dozę, kol KS bus tinkamai kontroliuojamas. Jeigu daugiau kaip 8 savaites KS išlieka 140/90 mmHg arba aukštesnis, fostamatinibo dozę reikia sumažinti iki kitos mažesnės paros dozės (žr. 1 lentelę). Jeigu, nepaisant agresyvaus gydymo nuo hipertenzijos, daugiau kaip 4 savaites KS išlieka 160/100 mmHg arba aukštesnis, gydymą fostamatinibu reikia pertraukti arba visiškai nutraukti.
Hipertenzinė krizė: sistolinis KS aukštesnis nei 180 mmHg ir (arba) diastolinis spaudimas aukštesnis nei 120 mmHg	Gydymą fostamatinibu reikia pertraukti arba visiškai nutraukti. Reikia paskirti vaistinio preparato nuo hipertenzijos arba padidinti jo dozę ir prireikus koreguoti dozę, kol KS bus tinkamai kontroliuojamas. Jeigu kraujospūdis nukrenta žemiau tikslinės ribos, reikia vėl pradėti vartoti tokią pat fostamatinibo paros dozę. Jeigu, nepaisant agresyvaus gydymo nuo hipertenzijos, KS vėl daugiau kaip 4 savaites išlieka 160/100 mmHg arba aukštesnis, fostamatinibo vartojimą reikia nutraukti.
Hepatotoksiškumas	
Kepenų fermentų AST/ALT aktyvumas – 3 x VNR arba didesnis, tačiau mažesnis nei 5 x VNR	Jeigu pacientui pasireiškia atitinkami simptomai (pvz., pykinimas, vėmimas, skausmas juosmens srityje), gydymą fostamatinibu reikia pertraukti. Kas 72 valandas reikia kartoti tyrimus kepenų veiklai įvertinti (toliau – TKVĮ), kol ALT/AST aktyvumo vertės nebebus padidėjusios (ALT/AST aktyvumas mažesnis nei 1,5 x VNR), ir bendras bilirubino kiekis (BL) išliks mažesnis nei 2 x VNR. Reikia atnaujinti gydymą fostamatinibu, vartojant kitą mažesnę paros dozę (žr. 1 lentelę).
	Jeigu pacientui nepasireiškia jokių simptomų Kas 72 valandas reikia kartoti TKVĮ, kol ALT/AST aktyvumas bus mažesnis nei 1,5 x VNR, o bendras BL išliks mažesnis nei 2 x VNR. Jeigu ALT/AST aktyvumas ir bendras BL išlieka šioje kategorijoje (AST/ALT aktyvumas – 3–5 x VNR ir bendras BL išlieka mažesnis nei 2 x VNR), reikia apsvarstyti galimybę pertraukti gydymą fostamatinibu arba sumažinti jo dozę. Pertraukus gydymą, kai ALT/AST aktyvumas jau nebepadidėjęs (mažesnis nei 1,5 x VNR) ir bendras BL išlieka mažesnis nei 2 x VNR, gydymą fostamatinibu reikia atnaujinti, vartojant kitą mažesnę paros dozę (žr. 1 lentelę).

Nepageidaujama reakcija	Rekomenduojamas veiksmas
AST/ALT aktyvumas – 5 x VNR arba didesnis ir bendras BL mažesnis nei 2 x VNR	Gydymą fostamatinibu reikia pertraukti. Kas 72 valandas reikia kartoti TKVĮ Jeigu AST ir ALT aktyvumas sumažėjo, TKVĮ reikia kartoti, kol ALT ir AST aktyvumas bus nebe padidėjęs (mažesnis nei 1,5 x VNR) ir bendras BL išliks mažesnis nei 2 x VNR; gydymą fostamatinibu reikia atnaujinti, vartojant kitą mažesnę paros dozę (žr. 1 lentelę). Jeigu AST/ ALT aktyvumas išlieka 5 x VNR arba didesnis 2 savaites ar ilgiau, gydymą fostamatinibu reikia visiškai nutraukti.
AST/ALT aktyvumas – 3 x VNR arba didesnis ir bendras BL mažesnis nei 2 x VNR	Gydymą fostamatinibu reikia visiškai nutraukti.
Padidėjęs nekonjuguotas (netiesioginis) BL, nesant kitų TKVĮ nukrypimų nuo normos	Gydymą fostamatinibu reikia tęsti, dažnai atliekant atitinkamus tyrimus, kadangi dėl UGT1A1 slopinimo pavieniais atvejais gali padidėti nekonjuguoto (netiesioginio) BL kiekis.
Viduriavimas	
Viduriavimas	Viduriavimą reikia gydyti taikant pagalbines priemones (pvz., keičiant mitybą, skiriant skysčių ir (arba) vaistinių preparatų nuo viduriavimo) vos jam prasidėjus, kol simptomas (-ai) išnyks. Jeigu simptomas (-ai) tapo sunkus (-ūs) (3 arba aukštesnio laipsnio), gydymą fostamatinibu reikia laikinai nutraukti. Viduriavimui sumažėjus (iki 1 laipsnio), gydymą fostamatinibu reikia atnaujinti, vartojant kitą mažesnę paros dozę (žr. 1 lentelę).
Neutropenija	
Neutropenija	Jeigu absoliutus neutrofilų skaičius sumažėja (ANS mažesnis nei $1,0 \times 10^9/L$) ir išlieka sumažėjęs po 72 val., gydymą fostamatinibu reikia laikinai nutraukti, kol jis normalizuosis (ANS bus didesnis nei $1,5 \times 10^9/L$). Reikia atnaujinti gydymą fostamatinibu, vartojant kitą mažesnę paros dozę (žr. 1 lentelę).

ALT = alanino aminotferazė; AST = aspartato aminotferazė; BP = kraujospūdis; BL = bilirubinas; VNR = viršutinė normos riba; ANS = absoliutus neutrofilų skaičius

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, nebūtina koreguoti vaistinio preparato dozės.

Sutrikusi kepenų funkcija

Fostamatinibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų. Visą gydymo fostamatinibu laikotarpį reikia nuolat tikrinti pacientų, kuriems nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, kepenų veiklą. Gali tekti pakoreguoti dozavimo režimą, atsižvelgiant į trombocitų skaičių ir į tai, kaip vaistinis preparatas toleruojamas (žr. 1 ir 2 lenteles ir 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Vyresnio amžiaus pacientams vaistinio preparato dozės koreguoti nebūtina.

Vaikų populiacija

Fostamatinibo negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes atliekant neklinikinius tyrimus nustatyta nepageidaujamų reakcijų aktyviai augantiems kaulams (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Fostamatinibas skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia gerti du kartus per parą, nuryjant visą tabletę, pavalgius arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Pasireiškus skrandžio sutrikimui, tabletes galima gerti valgio metu.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai; Nėštumas (žr. 4.6. skyrių).

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Informacija parengta remiantis placebo kontroliuojamos LIT sergančių pacientų populiacijos duomenimis, nebent būtų nurodyta kitaip.

Pagalbinės medžiagos:

Kiekvienoje TAVLESSE 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 23 mg natrio, tai atitinka 1,2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Kiekvienoje TAVLESSE 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 34 mg natrio, tai atitinka 1,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Hipertenzija

Atlikus įvairių dozių tyrimus su sveikais savanoriais, nustatyta, kad R406 (pagrindinio aktyviojo fostamatinibo metabolito) poveikis kraujospūdžiui priklauso nuo vaistinio preparato dozės ir skiriasi kiekvieno paciento atveju. Atliekant placebo kontroliuojamą tyrimą su LIT sergančiais pacientais, fostamatinibu gydomų pacientų grupėje nustatyta padidėjusio kraujospūdžio, įskaitant hipertenziją, atvejų. Hipertenzinė krizė išsivystė vienam (1 proc.) pacientui. Pacientai, kuriems hipertenzija buvo pasireiškus anksčiau, gali būti jautresni hipertenziniam fostamatinibo poveikiui. Atliekant klinikinius tyrimus, poveikis kraujospūdžiui išnyko per savaitę po gydymo fostamatinibu nutraukimo.

Taikant gydymą fostamatinibu, paciento kraujospūdį reikia tikrinti kas dvi savaites, kol jis bus stabilus, vėliau – kas mėnesį, arba paskirti gydymą nuo hipertenzijos arba jį pakoreguoti, kad būtų užtikrinta nuolatinė kraujospūdžio kontrolė. Jeigu, nepaisant atitinkamo gydymo, padidėjęs kraujospūdis nesumažėja, gydytojas turi apsvarstyti galimybę pertraukti gydymą fostamatinibu, sumažinti jo dozę arba visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos ir hepatotoksiškumo pavojus

Atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, laboratoriniais tyrimais nustatyta, kad didžiausias ALT/AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR); toks padidėjimas nustatytas 9 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų, bet nenustatytas nė vienam placebo vartojusiam pacientui.

Negausūs duomenys leidžia manyti, kad pacientams, kuriems nustatyti geno UGT1A1 polimorfizmai, pvz., Žilbero (Gilbert) sindromas, yra didesnė hiperbilirubinemijos rizika, todėl tokius pacientus gydytojas turi dažnai tikrinti (žr. 4.2 skyrių).

Visų pacientų atveju transaminazių aktyvumas sumažėjo daugiausia iki pradinio lygio per 2–6 savaites po dozės pakoregavimo. Gydymo laikotarpiu gydytojas turi kas mėnesį atlikti tyrimus kepenų veiklai įvertinti. Jeigu ALT arba AST aktyvumas padidėja daugiau nei 3 x VNR, gydytojas turi suvaldyti hepatotoksiškumą pertraukiant gydymą fostamatinibu, sumažinant jo dozę arba visiškai nutraukiant

gydymą šiuo vaistiniu preparatu. Jeigu tuo pat metu bendras bilirubinas padidėja iki daugiau nei 2 x VNR, gydymą fostamatinibu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Bendras kraujo tyrimas

Gydytojas turi kas mėnesį atlikti bendrą kraujo tyrimą, įskaitant trombocitų skaičiaus tyrimą, kol bus pasiektas stabilus trombocitų skaičius (ne mažiau kaip 50 000/ μ L). Vėliau gydytojas turi toliau reguliariai atlikti bendrą kraujo tyrimą, įskaitant neutrofilų skaičiaus tyrimus.

Viduriavimas

Viduriavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija į gydymą fostamatinibu, bet stiprus viduriavimas pasireiškė tik 1 proc. pacientų. Reikia stebėti, ar pacientas neviduriuoja, ir vos pasireiškus pirmiems simptomams, taikyti palaikomąsias gydymo priemones (pvz., keisti mitybą, skirti skysčių ir (arba) vaistinių preparatų nuo viduriavimo). Pradėjus stipriai viduriuoti (viduriavimui sustiprėjus iki 3 ar aukštesnio laipsnio), reikia pertraukti gydymą fostamatinibu, sumažinti vaistinio preparato dozę arba visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija

Neutropenija pasireiškė 7 proc. fostamatinibu gydomų pacientų, febrilinė neutropenija – 1 proc. pacientų. Pacientai, kuriems yra neutropenija, gali būti imlesni infekcijoms.

Gydytojas turi kas mėnesį tikrinti absoliutų neutrofilų skaičių. Gydytojas turi suvaldyti toksinį poveikį pertraukiant gydymą fostamatinibu, sumažinant jo dozę arba visiškai nutraukiant gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių).

Infekcijos

Atliekant klinikinius tyrimus, nustatyta infekcijų, įskaitant pneumoniją ir kvėpavimo takų infekcijas, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo laikotarpiu reikia stebėti pacientus dėl galimų infekcijų. Pacientui susirgus infekcine liga, gydytojas turi įvertinti tęsiamo gydymo fostamatinibu naudos ir rizikos santykį.

Kaulinio audinio atsinaujinimas

Kadangi atlikus *in vitro* tyrimus nustatyta, kad fostamatinibas veikia ne tik blužnies tirozino kinazę (BTK), bet ir kitas tirozino kinazes, kurios dalyvauja kaulų metabolizme (pvz., kraujagyslių endotelio augimo faktorių receptorių, RET), vis dar nenustatyta, kokį netikslinį poveikį šis vaistinis preparatas gali daryti kaulinio audinio atsinaujinimui arba formavimuisi, ypač sergant osteoporoze ar patyrus kaulų lūžį arba jauniems suaugusiesiems, kurių epifizinės plokštelės dar nesukaulėjusios. Todėl rekomenduojama atidžiau stebėti šiuos pacientus. Gyjant lūžusiam kaului, gydytojas turi įvertinti tęsiamo gydymo fostamatinibu naudos ir rizikos santykį.

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis fostamatinibui

Tuo pačiu metu vartojant stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg kartą per parą 8 dienas) ir vienkartinę 150 mg fostamatinibo dozę, R406 plotas po kreive (toliau – AUC) sumažėjo 75 proc., o C_{max} – 59 proc.

Tuo pačiu metu vartojant fostamatinibą ir stiprius CYP3A4 induktorius, sumažėja R406 ekspozicija, todėl vaistinio preparato veiksmingumas gali sumažėti. Todėl nerekomenduojama fostamatinibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais.

Tuo pačiu metu vartojant fostamatinibą ir stiprius CYP3A4 inhibitorius, padidėja R406 (pagrindinio aktyviojo metabolito) ekspozicija, dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika. Kai fostamatinibas vartojamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia fostamatinibo toksinis poveikis, dėl kurio gali tekti sumažinti vaistinio preparato dozę (žr. 2 lentelę). Jeigu gydymą stipriais inhibitoriais numatoma taikyti trumpesnę laiką, kaip antai gydymą priešgrybeliniais arba antibakteriniais vaistiniais preparatais, būtų pagrįsta vaistinio preparato dozę sumažinti nuo pat papildomo gydymo pradžios. Būtų pagrįsta, vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius, fostamatinibą vartoti du kartus rečiau (pvz., pereiti nuo 150 mg du kartus per parą prie 150 mg kartą per parą arba nuo 100 mg du kartus per parą prie 100 mg kartą per parą). Praėjus 2–3 paroms po gydymo stiprių CYP3A4 inhibitoriumi nutraukimo, gydytojas turi apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą ta fostamatinibo doze, kurią pacientas vartojo iki pradėdamas kartu vartoti tą inhibitorių.

Tuo pačiu metu vartojant stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (200 mg kartą per parą 3,5 dienos) ir vienkartinę 80 mg fostamatinibo dozę (0,53 x 150 mg dozė), R406 AUC padidėjo 102 proc., o C_{max} – 37 proc.

Kiti vaistiniai preparatai, kurie vartojami kartu su fostamatinibu gali stipriai slopinti CYP3A4, yra:

bocepreviras, kobicistatas, konivaptanas, danopreviras ir ritonaviras, elvitegraviras ir ritonaviras, greipfrutų sultys, indinaviras ir ritonaviras, itrakonazolas, ketokonazolas, lopinaviras ir ritonaviras, paritapreviras ir ritonaviras ir (arba) dasabuviras), posakonazolas, ritonaviras, sakvinaviras ir ritonaviras, telapreviras, tipranaviras ir ritonaviras, troleandomicinas, vorikonazolas, klaritromicinas, diltiazemas, idelalisibas, nefazodonas, nelfinaviras.

Tuo pačiu metu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių verapamilį (80 mg tris kartus per parą 4 paras) ir vienkartinę 150 mg fostamatinibo dozę, R406 AUC padidėjo 39 proc., o C_{max} – 6 proc.

Padidėjęs skrandžio pH neturi įtakos R406 ekspozicijai

Fostamatinibą vartojant kartu su 150 mg ranitidino (H₂ blokatoriumi, dėl kurio poveikio padidėja skrandžio pH), kliniškai svarbaus poveikio R406 ekspozicijai nenustatyta.

Fostamatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratas

Tuo pačiu metu vartojant fostamatinibą, gali padidėti kai kurių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, sisteminė ekspozicija. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A4 substratai, nepasireiškia toksinis poveikis, dėl kurio gali tekti sumažinti tokių vaistinių preparatų dozę, kai jie vartojami kartu su fostamatinibu.

Tuo pačiu metu vartojant simvastatiną (vieną 40 mg dozę) ir fostamatinibą (100 mg du kartus per parą), simvastatino AUC padidėjo 64 proc., C_{max} – 113 proc., o simvastatino rūgšties AUC ir C_{max} – atitinkamai 66 ir 83 proc.

Tuo pačiu metu vartojant midazolamą (vieną 7,5 mg dozę) ir fostamatinibą (100 mg du kartus per parą), midazolamo AUC padidėjo 23 proc., o C_{max} – 9 proc.

Tuo pačiu metu vartojant sudėtinį hormoninį kontraceptiką, kuriame yra 0,03 mg etinilestradiolio, ir fostamatinibą (100 mg du kartus per parą), AUC padidėjo 28 proc., o C_{max} – 34 proc.

Krūties vėžio atsparumo baltymo ir P-gp substratai

Tuo pačiu metu vartojant fostamatinibą, gali padidėti P-gp substratų (pvz., digoksino) ir krūties vėžio atsparumo baltymo substratų (pvz., rozuvastatino) koncentracija. Kai vaistinių preparatų vartojamas kartu su fostamatinibu, reikia stebėti, ar nepasireiškia šių vaistinių preparatų toksinis poveikis, dėl kurio gali tekti sumažinti jų dozę. Rozuvastatino atveju reikia apsvarstyti galimybę pereiti prie kitokio

gydymo, o digoksino atveju gali būti reikalingas papildomas vaistinio preparato gydomojo poveikio stebėjimas.

Tuo pačiu metu vartojant rozuvastatiną (vieną 20 mg dozę) ir fostamatinibą (100 mg du kartus per parą), rozuvastatino AUC padidėjo 95 proc., o C_{max} – 88 proc.

Tuo pačiu metu vartojant digoksiną (0,25 mg kartą per parą) ir fostamatinibą (100 mg du kartus per parą), digoksino AUC padidėjo 37 proc., o C_{max} – 70 proc.

CYP2C8 substratas

Tuo pačiu metu vartojamas fostamatinibas neturi įtakos vaistinių preparatų, kurie yra CYP2C8 substratai, ekspozicijai. Koreguoti vaistinių preparatų, kurie yra CYP2C8 substratai, dozės nebūtina.

Tuo pačiu metu vartojant pioglitazoną (vieną 30 mg dozę) ir fostamatinibą (100 mg du kartus per parą), pioglitazono AUC padidėjo 18 proc., o C_{max} – 17 proc. Hidroksipioglitazono AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 10 ir 9 proc.

Poveikis varfarinui

Kadangi BTK slopinimas gali daryti poveikį trombocitų agregacijai, kai kartu su fostamatinibu vartojanti antikoagulantų, kurių siauras terapinis indeksas, pvz., varfarino, pagal poreikį reikia stebėti paciento kraujo krešėjimą (pvz., įvertinti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. INR).

Fostamatinibo poveikis tuo pačiu metu vartojamiems Janus kinazių inhibitoriams, trombopoetino receptorių agonistams, rituksimabui ir kitiems imunomodulatoriams neištirtas.

In vitro tyrimai

Fostamatinibas *in vitro* slopina žmogaus eflukso nešiklį P-gp.

CYP3A4 ir UGT1A9 dalyvauja metabolizuojant R406. R406 yra P-gp substratas, bet nėra kitų pagrindinių nešiklių (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 ir BCRP) substratas. R406 gali slopinti CYP3A4 ir BCRP ir gali indukuoti CYP2C8 aktyvumą. R406 nėra CYP2C8 ir UGT2B7 inhibitorius.

R406 yra UGT1A1 inhibitorius. Dėl UGT1A1 slopinimo gali padidėti nekonjuguotas bilirubinas, nesant kitų TKVĮ nukrypimų nuo normos. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia vaistinių preparatų, kuriuos ekstensyviai metabolizuoja UGT1A1, toksinis poveikis.

Nors nustatyta, kad R406 nesukelia slopinamojo poveikio UGT2B7 *in vitro* ir R406 laikomas silpnu UGT1A1 inhibitoriumi *in vivo*, poveikio kitoms gliukuroniltransferazėms (UGT) nenustatyta. Todėl kartu vartojamų fostamatinibo ir acetaminofeno farmakokinetinės sąveikos potencialas vis dar nenustatytas.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir kontracepcija

Gydymo laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Remiantis su gyvūnais atliktų fostamatinibo tyrimų rezultatais ir atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą, nėščiosios vartojamas fostamatinibas gali pakenkti vaisiui. Nėščios moterys turi būti informuotos apie galimą pavojų vaisiui.

Atliekant klinikinius tyrimus pastojusios moterys pagimdė sveikus naujagimius, taip pat buvo užregistruota negyvagimių, spontaninio aborto ir persileidimo atvejų (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Jeigu vartodama fostamatinibą pacientė pastotų, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti. Fostamatinibo draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar fostamatinibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Iš turimų farmakodinaminių ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenų matyti, kad fostamatinibo metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydymo fostamatinibo laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie fostamatinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais metu nustatytais sumažėjusiais vaikingumo rodikliais, fostamatinibas gali pakenkti moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

Atlikus tyrimus su gyvūnais, nepageidaujamo poveikio patinų vaisingumui nenustatyta. Kadangi nėra jokių mutageninio ar klastogeninio potencialo įrodymų, nėra pagrindo nerimauti dėl apsigimimų, kuriuos galėtų sukelti vyro vartojamas fostamatinibas.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fostamatinibas neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus. Pajutę galvos svaigimą pacientas turi vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Atliekant LIT placebo kontroliuojamus tyrimus, pasireiškė šios rimtos nepageidaujamos reakcijos: febrilinė neutropenija, viduriavimas, pneumonija ir hipertenzija; kiekviena iš jų pasireiškė 1 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų. Be to, fostamatinibą vartojantiems pacientams pasireiškė šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: dispnėja ir hipertenzija (kiekviena iš jų pasireiškė 2 proc. pacientų), taip pat neutropenija, artralgija, skausmas krūtinės srityje, viduriavimas, galvos svaigimas, inkstų akmenligė, galūnių skausmas, dantų skausmas, sinkopė ir hipoksija (kiekviena iš jų pasireiškė 1 proc. pacientų).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos nustatytos atliekant placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus; jos nurodytos pagal pagrindinę sisteminę organų klasę (SOK), vartojant MedDRA tinkamiausią terminą. Kiekvienoje SOK nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnumą ir pateikiamos pagal rimtumą mažėjimo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

SOK pagal MedDRA	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Nedažnas	Pneumonija
	Dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kvėpavimo trakto infekcija, bronchitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Neutropenija, febrilinė neutropenija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos svaigimas
	Dažnas	Dizgeuzija, galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Hipertenzinė krizė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, dažnas tuštinimasis
	Dažnas	Skausmas viršutinėje juosmens dalyje, skausmas juosmens srityje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, eriteminis išbėrimas, makulinis išbėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Skausmas krūtinės srityje, nuovargis, į gripą panašūs simptomai
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs kraujospūdis (KS), diastolinio KS nukrypimas nuo normos, padidėjęs diastolinis KS, padidėjęs sistolinis KS, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos
	Dažnas	Sumažėjęs neutrofilų skaičius

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dažniausios su fostamatinibu siejamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo hipertenzija, kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos, viduriavimas, neutropenija ir infekcijos.

Hipertenzija

Atliekant ankstyvojo etapo fostamatinibo tyrimus su sveikais tiriamaisiais, tiriamiesiems nustatytas kraujospūdžio padidėjimas priklausė nuo vaistinio preparato dozės (žr. 4.4 skyrių). Šiems tiriamiesiems išsivystę hipertenziniai reiškiniai praėjo per kelias paras po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.

Atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus su LIT sergančių pacientų populiacija, su hipertenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 27,5 proc. fostamatinibą vartojusių pacientų ir 12,5 proc. pacientų, kurie vartojo placebo. Su hipertenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo daugiausia lengvos arba vidutinio sunkumo, dviem fostamatinibą vartojusiems pacientams ir 1 placebo vartojusiam tiriamajam pasireiškė sunki hipertenzija. Kaip apie rimtą nepageidaujamą reakciją buvo pranešta apie hipertenzinę krizę, kuri pasireiškė vienam (1 proc.) fostamatinibą vartojusiam pacientui. Pakoreguoti dozę (ją sumažinti arba pertraukti gydymą) reikėjo 4 fostamatinibą vartojusiems pacientams ir nė vienam placebo vartojusiam tiriamajam. Dėl su hipertenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą teko vienam placebo vartojusiam tiriamajam ir nė vienam fostamatinibą vartojusiam pacientui.

Maždaug 20 proc. fostamatinibą vartojusių pacientų prireikė bent vienos intervencijos dėl su hipertenzija susijusių reiškinų – padidinti vaistinių preparatų nuo hipertenzijos dozę ir (arba) skirti naują vaistinį preparatą nuo hipertenzijos.

Kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos ir hepatotoksiškumo pavojus

Atliekant I fazės tyrimus su sveikais tiriamaisiais, fostamatinibu gydomų tiriamųjų grupėje nustatyta nedidelio arba vidutinio kepenų fermentų (ALT ir AST) aktyvumo padidėjimo atveju; šis nepageidaujamas reiškinys buvo dažnesnis vartojant tiriamas didesnes vaistinio preparato dozes (per burną vartojant 250 mg du kartus per parą). Šie pakitimai buvo lengvi ir visi jie buvo grįžtami (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamoje LIT sergančių pacientų populiacijoje su transaminazių aktyvumo padidėjimu susijusios nepageidaujamos reakcijos (padidėjęs ALT ir AST aktyvumas) nustatytos atitinkamai 11 ir 9 proc. fostamatinibą vartojusių pacientų. Visais atvejais transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, koreguoti vaistinio preparato dozę (sumažinti dozę arba pertraukti gydymą) teko 8 pacientams. Dėl transaminazių aktyvumo padidėjimo (padidėjusio ALT aktyvumo) buvo nutrauktas vieno paciento gydymas fostamatinibu; nutraukus gydymą, šis reiškinys praėjo.

Placebu kontroliuojamoje LIT sergančių pacientų populiacijoje laboratoriniais tyrimais nustatyta, kad didžiausias ALT/AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR); toks padidėjimas nustatytas 9 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų, bet nenustatytas nė vienam placebą vartojusiam pacientui. Didžiausias ALT ir (arba) AST aktyvumas, nustatytas vienam fostamatinibą vartojančiam pacientui, buvo > 10 x VNR. Transaminazių aktyvumas sumažėjo iki pradinio lygio per 2–4 savaites po dozės pakoregavimo. Laiko iki transaminazių aktyvumo padidėjimo mediana (intervalas) buvo 58 paros (43–127 paros), o kiekvieno reiškinio trukmės mediana (intervalas) buvo 14,5 paros (6–28 paros).

Viduriavimas

Virškinamojo trakto (VT) negalavimai, ypač neinfekcinio viduriavimo reiškiniai, buvo tarp dažniausių fostamatinibu gydomiems pacientams nustatytų nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta vykdant klinikinių tyrimų programą. Neinfekcinio viduriavimo reiškiniai laikomi aiškiai susijusiais su gydymu fostamatinibu (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamoje LIT sergančių pacientų populiacijoje neinfekcinis viduriavimas buvo dažniausias VT negalavimas, apie kurį pranešta, jis nustatytas 31 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų. Neinfekcinio viduriavimo reiškiniai dažniausiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dauguma tiriamųjų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo viduriavimas, vartojo vaistinių preparatų nuo viduriavimo (loperamidą) simptomams palengvinti. Placebu kontroliuojamu laikotarpiu stiprus viduriavimas pasireiškė 1 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų. Dozė pakoreguota (gydymas pertrauktas arba vaistinio preparato dozė sumažinta) maždaug 55 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų; tačiau placebu kontroliuojamu laikotarpiu dėl su viduriavimu susijusių nepageidaujamų reiškinų vienam fostamatinibą vartojančiam tiriamajam teko visiškai nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą.

Placebu kontroliuojamu laikotarpiu maždaug 25 proc. fostamatinibą vartojančių pacientų neinfekcinis viduriavimas pasireiškė per pirmas 12 gydymo savaitių. Fostamatinibą vartojančių pacientų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo arba stiprus viduriavimas, grupėje laiko iki pirmo vidutinio arba stipraus viduriavimo epizodo mediana buvo 57 paros, o šių reiškinų trukmės mediana buvo maždaug 15 parų.

Neutropenija

Atliekant pradinį I fazės tyrimą su žmonėmis, nustatyta, kad vartojant didesnes fostamatinibo dozes (iki 300 mg du kartus per parą), biologiškai aktyvi fostamatinibo sudedamoji dalis sukėlė reikšmingą neutrofilų skaičiaus sumažėjimą; nutraukus gydymą, neutrofilų skaičius greitai atsistatė (žr. 4.4 skyrių). Greitas neutrofilų skaičiaus atsistatymas leidžia manyti, kad šį nepageidaujamą reiškinį labiau lėmė poveikis subrendusioms ląstelėms, o ne poveikis kamieninėms ląstelėms. Toks poveikis neutrofilams nustatytas visų klinikinių tyrimų programų metu.

Placebu kontroliuojamoje LIT sergančių pacientų populiacijoje su neutropenija susijusios nepageidaujamos reakcijos nustatytos 7 proc. fostamatinibo grupės pacientų ir nė vienam placebo grupės pacientui. Dauguma su neutropenija susijusių nepageidaujamų reakcijų nebuvo susijusios su infekcija ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Sunki neutropenija nustatyta 2 pacientams; vienam iš jų pasireiškė rimta nepageidaujama reakcija – febrilinė neutropenija, kuri buvo susieta su nežinoma infekcija. Pagal protokolą dėl neutropenijos modifikuoti dozę teko trims pacientams; vienam pacientui dėl neutropenijos teko nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Visais atvejais, išskyrus vieną, su neutropenija susiję nepageidaujami reiškiniai išnyko iki tyrimo pabaigos.

Placebu kontroliuojamoje LIT sergančių pacientų populiacijoje dviem fostamatinibą vartojantiems pacientams (ir nė vienam placebo vartojančiam pacientui) neutrofilų skaičius sumažėjo iki $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$. Septyniems fostamatinibą vartojantiems pacientams ir vienam placebo vartojančiam pacientui neutrofilų skaičius sumažėjo iki $\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/L$. Nė vienam pacientui neutrofilų skaičius nesumažėjo iki $< 0,5 \times 10^9/L$.

Infekcijos

Placebu kontroliuojamoje LIT sergančių pacientų populiacijoje su infekcijomis susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 30 proc. fostamatinibą vartojusių pacientų ir 20 proc. pacientų, kurie vartojo placebo (žr. 4.4 skyrių). Su kvėpavimo traktu susijusios infekcijos sudarė 60 proc. fostamatinibo grupėje ir 40 proc. placebo grupėje nustatytų nepageidaujamų reiškinių. Vykdamas fostamatinibo klinikinių tyrimų programą, negauta pranešimų apie sisteminės oportunistines infekcijas. Infekcijos, kaip rimtos nepageidaujamos reakcijos, buvo nedažnos. Iš sunkių infekcijos reiškinių nustatyta pneumonija ir į gripą panašūs simptomai (po 1 atvejį fostamatinibo grupėje), taip pat sepsis (1 pacientas placebo grupėje). Vienas fostamatinibo grupės pacientas nutraukė gydymą tiriamuoju vaistiniu preparatu dėl infekcijos (pneumonijos). Neutropenija retai buvo susijusi su infekcija.

Senyvu pacientų populiacija

Iš visų fostamatinibo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, 16,4 proc. buvo 65 metų ir vyresnio amžiaus, 2,4 proc. buvo 75 metų ir vyresnio amžiaus. Apskritai, nepageidaujamų reakcijų atvejų skaičius buvo didesnis vyresnio amžiaus pacientų populiacijoje.

65 metų ir vyresnio amžiaus pacientų grupėje 6 (21 proc.) pacientai patyrė rimtus nepageidaujamus reiškinius, o 5 (18 proc.) pacientai patyrė nepageidaujamus reiškinius, dėl kurių jų gydymas buvo nutrauktas; jaunesnių nei 65 metų amžiaus pacientų grupėje rimti nepageidaujami reiškiniai ir nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, nustatyti atitinkamai 7 (9 proc.) ir 5 (7 proc.) pacientams. Fostamatinibą vartojančių 65 metų ir vyresnio amžiaus pacientų grupėje hipertenzija pasireiškė 11 (39 proc.) pacientų, placebo grupėje – 2 (18 proc.) pacientams, o fostamatinibą ir placebo vartojusių jaunesnių nei 65 metų pacientų grupėje hipertenziją patyrė atitinkamai 17 (23 proc.) ir 4 (11 proc.) pacientai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9. Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus fostamatinibo nėra ir dialize pašalinamas R406 kiekis yra labai nedidelis. Klinikinių tyrimų programos metu nesukaupta jokios su perdozavimu susijusios patirties. Perdozavus vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia 4.2 skyriuje

aprašytų nepageidaujamų reakcijų požymiai ir simptomai, ir taikyti palaikomąsias priemones minėtoms reakcijoms šalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai vaistai, kiti sisteminio poveikio hemostatikai, ATC kodas – B02BX09.

Veikimo mechanizmas

Fostamatinibo aktyvumas veiksmingai pasireiškia veikiant jo pagrindiniam metabolitui R406; tai yra tirozino kinazės inhibitorius, kurio aktyvumas prieš blužnies tirozino kinazę (BTK) yra įrodytas. R406 slopina B ląstelių receptorių ir Fc fragmentą aktyvinančių receptorių, kurie atlieka pagrindinį vaidmenį antikūnų sukeliuose ląstelių reakcijose, signalų perdavimą. Fostamatinibo metabolitas R406 slopina antikūnų sukeltą trombocitų irimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Fostamatinibo veiksmingumas ir saugumas įrodyti atliekant du III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus (C788-047 ir C788-048) su suaugusiais pacientais, sergančiais anksčiau gydyta ilgalaike (sergama 3–12 mėnesių po diagnozės nustatymo) arba lėtine (sergama ilgiau nei 12 mėnesių po diagnozės nustatymo) LIT.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojami tyrimai

Iš viso 150 ilgalaike arba lėtine LIT sergančių pacientų, kurių atsakas į jiems anksčiau taikytą gydymą (kortikosteroidais, imunoglobulinais, splenektomija ir trombopoetino receptorių agonistais) buvo nepakankamas, buvo įtraukti į du visiškai vienodus dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus, kurie buvo atliekami skirtingose valstybėse.

Atliekant kiekvieną iš šių tyrimų, atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:1 pacientams buvo paskirtas 24 savaičių trukmės gydymas fostamatinibu arba placebo; randomizacija buvo susluoksniuota pagal anksčiau atliktą splenektomiją ir pagal trombocitopenijos sunkumą. Buvo leidžiama tuo pačiu metu taikyti nusistovėjusį LIT gydymą (gliukokortikoidais [iki 20 mg prednizono ekvivalento per parą], azatioprinu arba danazolu), taip pat leista prireikus taikyti gelbstimąjį gydymą. Visi pacientai iš pradžių vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą po 100 mg du kartus per parą (arba atitinkamą placebo). Atsižvelgiant į trombocitų skaičių ir į tai, kaip vaistinis preparatas toleruojamas, 4-ą savaitę arba vėliau 86 proc. vaistinio preparato dozė buvo padidinta iki 150 mg du kartus per parą (arba skirtas atitinkamas placebo).

Į placebo kontroliuojamus tyrimus įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (nuo 20 iki 88 metų; C788-047– tyrimo dalyvių amžiaus mediana buvo 57 metai, C788-048 –49,5 metų); dauguma tiriamųjų buvo moterys (61 proc.) ir baltosios rasės (93 proc.). Anksčiau vartotų vaistinių preparatų nuo LIT skaičius skyrėsi (skaičiaus mediana 3, nuo 1 iki 14 vaistinių preparatų), dažniausiai taikytas gydymas kortikosteroidais (94 proc.), imunoglobulinais (53 proc.) ir trombopoetino receptorių agonistais (48 proc.). Daugumai pacientų diagnozuota LIT buvo lėtine (93 proc.), laiko nuo LIT diagnozavimo mediana buvo 8,5 metų, 35 proc. buvo atlikta splenektomija. Prieš pradėdant gydymą, trombocitų skaičiaus mediana buvo 16 000/μL (beveik pusės [45 proc.] – mažesnis nei 15 000/μL), 47 proc. buvo taikomas nusistovėjęs LIT gydymas. Iš 102 LIT sergančių pacientų, kurie vartojo fostamatinibą, 28 (27 proc.) buvo 65 metų ir vyresnio amžiaus, 11 (11 proc.) buvo 75 metų ir vyresnio amžiaus.

Atliekant tyrimą C788-047, randomizuoti 76 pacientai: 51 pacientas priskirtas fostamatinibo grupei, 25 –placebo grupei. Atliekant tyrimą C788-048, randomizuoti 74 pacientai: 50 pacientas priskirtas fostamatinibo grupei, 24 –placebo grupei. Fostamatinibo veiksmingumas buvo pagrįstas pagrindine

vertinamąją baigtimi – stabiliu trombocitų atsaku (ne mažiau kaip 50 000/μL per bent 4 iš šešių 14–24-ą savaitę įvykusių vizitų). Tyrimų C788-047 ir C788-048 rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai.

Tyrimų rezultatai	Statistiniai parametrai	Tyrimas C788-047		Tyrimas C788-048		Sujungti tyrimai		Pacientai, kurių liga atspari gydymui 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)
Stabilus trombocitų atsakas ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	95 % PI	(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 reikšmė	p ³ = 0,0471		Nereikšminga		p ³ = 0,0071		P ³ = 0,0287	
Tinkami tyrimui C788-049 ⁴ 12-ą savaitę ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Užbaigė tyrimą (24 savaitės)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Apima visus pacientus, kurių trombocitų skaičius buvo matuojamas, ir neapima pacientų, kurių trombocitų skaičius matuotas pavartojus pagalbinių greito poveikio vaistų po 10-os savaitės.

² Stabilus trombocitų atsakas buvo perspektyviai apibrėžtas kaip ne mažesnis kaip 50 000/μL trombocitų skaičius per 4 iš šešių 14–24-ą savaitę įvykusių vizitų.

³ p reikšmė naudojant Fišerio tikslųjį kriterijų

⁴ C788-049: atviro modelio pagrindinio tyrimo tęsinys

⁵ Pacientai, kuriems po 12 savaičių nepasireiškė atsakas į gydymą, galėjo dalyvauti atviro modelio pagrindinio tyrimo tęsinyje.

⁶ Pacientų, kurių liga yra atspari gydymui, populiacija yra pacientų, kuriems anksčiau buvo taikomi trys ar daugiau gydymo nuo LIT kursai, pogrupis

Fosta = fostamatinibas; PBO = placebo; Nereikšminga = nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo atšakų

Per 6 savaites pradinis atsakas į gydymą (trombocitų skaičius \geq 50 000/μL) nustatytas daugumai (11 iš 17) pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, per 12 savaičių – visiems pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas į gydymą.

Pacientų, kuriems pasireiškė stabilus atsakas į gydymą, trombocitų skaičiaus mediana padidėjo iki 95 000/μL (nustatyta per vizitus, kurie įvyko pradėjus gydymą), didžiausias trombocitų skaičius siekė 150 000/μL. Gelbstimojo gydymo prirėikė atitinkamai 30 ir 45 proc. fostamatinibą arba placebo vartojusių pacientų.

Atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, kraujavimo epizodai pasireiškė atitinkamai 29 ir 37 proc. fostamatinibo ir placebo atšakų pacientų. Placebo grupėje vidutinio sunkumo arba sunkūs su kraujavimu susiję nepageidaujami reiškiniai (16,3 proc. plg. su 9,9 proc.) ir rimti nepageidaujami reiškiniai (10,2 proc. plg. su 5 proc.) buvo maždaug dvigubai dažnesni nei fostamatinibo grupėje. Tik vienam fostamatinibu gydytam pacientui nustatytas sunkus su kraujavimu susijęs reiškinys (kontūzija), o placebo gydytų pacientų grupėje nustatyti trys sunkių reiškinų atvejai (virškinamojo trakto hemoragija, menoragija ir petechijos). Apskritai, vartojant fostamatinibą, su kraujavimu susijusių nepageidaujamų reiškinų buvo mažiau, nei vartojant placebo; skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi.

Pogrūpio analizės

Buvo toliau tiriama, kaip reaguoja TAVLESSE gydomų pacientų trombocitų skaičius, kaip nurodyta 5 lentelėje. Pateikiami tiek jungtinės tyrimų (C788-047 ir C788-048) populiacijos, tiek pacientų, kurių liga buvo atspari gydymui, apibrėžiamų kaip pacientų, kuriems anksčiau buvo taikomi trys ar daugiau gydymo nuo LIT kursai, pogrupis, populiacijos rezultatai. Pagal visus trombocitų skaičiaus parametrus sujungtų tyrimų populiacijos atveju gauti rezultatai panašūs į pacientų, kurių liga atspari gydymui, populiacijos rezultatus.

5 lentelė. Trombocitų skaičiaus parametrų suvestinė pagal pogrupį: sujungtų tyrimų (C788-047 ir C788-048) populiacija ir pacientų, kurių liga atspari gydymui, populiacija

Parametrai	Jungtinė tyrimų populiacija Fostamatinibas N=101	Pacientų, kurių liga atspari gydymui, populiacija Fostamatinibas N=72
Pasireiškė trombocitų atsakas ($\geq 50\ 000/\mu\text{L}$) 12-ą savaitę, n (%)		
Taip	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Ne	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Pokytis, palyginti su trombocitų skaičiumi prieš pradedant gydymą ($/\mu\text{L}$) 12-ą savaitę		
Mediana	4000	3000
Intervalas	(-15 000; 220 000)	(-5000; 159 000)
Trombocitų skaičiaus mediana ($/\mu\text{L}$) per tam tikrą laiką		
Mediana	22 000	16 750
Intervalas	(1000; 254 500)	(1000; 105 500)

Tyrimo tęsinys

Tyrimas C788-049 yra atviro modelio tyrimo tęsinys. Šiame tyrime galėjo dalyvauti tyrimuose C788-047 ir C788-048 dalyvavę pacientai, kurie užbaigė 24 savaičių trukmės gydymą, arba kuriems po 12 savaičių nepasireiškė atsakas į gydymą. Pacientams nebuvo atskleista, kas jiems buvo paskirta vartoti ankstesnio tyrimo metu (fostamatinibas ar placebo), taigi, atliekant šį tyrimą pradinė dozė jiems buvo paskirta atsižvelgiant į galutinį trombocitų skaičių.

Į tyrimą C788-049 buvo įtraukti 123 pacientai, iš kurių 44 pacientams anksčiau atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo, 79-iems – fostamatinibas.

Placebą vartojusių pacientų perkėlimas į fostamatinibo grupę. Atliekant perspektyviai apibrėžtą analizę, buvo vertinamas 44 tiriamųjų, kurie ankstesnio tyrimo metu buvo gydomi placebo, stabilus atsakas į gydymą fostamatinibu (remiantis pirmų 24 tyrimo savaičių duomenimis), naudojant duomenis, kurie buvo surinkti vartojant placebo, kaip palyginamuosius duomenis šiam objektyviam rodikliui nustatyti. Dešimt iš šių tiriamųjų (22,7 proc.) (įskaitant vieną tiriamąjį, kuris ankstesnio tyrimo metu buvo įvertintas kaip tiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas į gydymą placebo) atitiko stabilaus atsako kriterijus. Taigi, skirtumas tarp atsako į gydymą fostamatinibu ir atsako į placebo siekė 20,5 proc. ((95 proc. PI: 8,5–32,4).

Tęsinys. Iš pacientų, kuriems tyrimų C788-047, C788-048 ir C788-049 metu pasireiškė stabilus atsakas į gydymą, 18 tiriamųjų trombocitų skaičius 12 mėnesių arba ilgiau išliko ne mažesnis kaip $50\ 000/\mu\text{L}$.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti fostamatinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais, kurių metu būtų gydoma trombocitopenija, diagnozuota lėtine imunine trombocitopenija (LIT) sergantiems pacientams, kurių atsakas į anksčiau taikytą gydymą (pvz., kortikosteroidais) buvo nepakankamas, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Išgertas provaistas fostamatinibas, galimai veikiant virškinimo trakte esantiems fermentams, greitai pavirsta aktyviuoju metabolitu R406.

Išgėrus fostamatinibo, vidutinis absoliutus R406 biologinis įsisavinamumas siekė 55 proc. ir labai įvairavo atskirais atvejais (svyravo nuo 30 iki 85 proc.). R406 T_{max} mediana buvo maždaug 1,5 val. (nuo 1 iki 4 valandų). Plazmoje rasti labai nedideli fostamatinibo kiekiai.

Išgėrus vieną 150 mg fostamatinibo dozę, vidutiniai R406 ekspozicijos įverčiai (\pm standartinis nuokrypis, SN) yra 550 (\pm 270) ng/ml pagal C_{max} ir 7080 (\pm 2670) ng/ml pagal AUC. R406 ekspozicija yra maždaug proporcinga dozei iki 200 mg du kartus per parą (1,3 karto didesnė už 150 mg dozę). Du kartus per parą vartojant 100–160 mg dozę (0,67–1,06 karto daugiau už 150 mg dozę), susikaupia maždaug 2–3 kartus daugiau R406.

Pasiskirstymas

Fostamatinibas stipriai jungiasi su plazmos baltymais (98,3 proc. žmogaus plazmoje) ir grįžtamai pasiskirsto į kraujo ląsteles. Vidutinis R406 pasiskirstymo tūris (\pm SN) nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai yra 256 (\pm 92) L.

Metabolizmas

Virškinamajame trakte šarminė fosfatazė metabolizuoja fostamatinibą į pagrindinį aktyvų metabolitą R406. R406 ekstensyviai metabolizuojamas, visų pirma vykstant CYP450 (CYP3A4) sukeliamai oksidacijai ir (UDP-gliukuroniltransferazės [UGT]1A9 atliekamam) gliukuronizavimui. R406 yra sisteminėje kraujotakoje dominuojanti dalis, taip pat nustatyta minimali visų R406 metabolitų ekspozicija.

Eliminacija ir šalinimas

Vidutinis galutinis R406 pusinės eliminacijos iš žmogaus organizmo laikas (\pm SN) yra maždaug 15 (\pm 4,3) valandų. Maždaug 20 proc. suleisto radioaktyvumo pateko į šlapimą, daugiausia R406 N-gliukuronido forma. Pirminio vaistinio preparato eliminacija per inkstus nedidelė. Likusi radioaktyvumo dalis (maždaug 80 proc.) pateko į išmatas, daugiausia 2 pagrindinių R406 metabolitų forma.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

R406 farmakokinetika yra tiesinė, o ekspozicija maždaug proporcinga dozei iki 200 mg du kartus per parą (1,3 karto didesnė už 150 mg dozę). Du kartus per parą vartojant 100–160 mg (0,67–1,06 karto daugiau už 150 mg dozę), susikaupia maždaug 2–3 kartus daugiau R406.

Sąveika su maistu

Fostamatinibą vartojant su kaloringu riebiu maistu (kai maždaug 150, 250 ir 500–600 kalorijų gaunama atitinkamai iš baltymų, angliavandenių ir riebalų), R406 AUC padidėjo 23 proc., C_{max} – 15 proc.; tai rodo, kad fostamatinibą galima vartoti ir valgant, ir nevalgus.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacinių farmakokinetikos analizių duomenimis, amžius, lytis, rasė ir (arba) etninė kilmė fostamatinibo poveikiui įtakos nedaro.

Fostamatinibo farmakokinetika tiriamųjų, kurių sutrikusi inkstų veikla (kreatinino klirensas 30 – < 50 ml/min, skaičiuojant pagal Cockcroft-Gault formulę, ir galutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui būtina dializė) arba kurių sutrikusi kepenų veikla (A, B ir C klasė pagal Child-Pugh klasifikaciją), organizme nesikeičia.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant du fostamatinibo 4 savaičių trukmės tyrimus su žiurkėmis (naudojant kalcio ir natrio druskas), kai kuriems didžiausių dozių grupių gyvūnams (kurie gydymo laikotarpiu vis dar buvo lytiškai nesubrendę [jauni]) nustatyta šlaunikaulio galvutės chondrodistrofija, kuri ligi galo neišnyko iki atsigavimo laikotarpio pabaigos.

Atliekant mėnesio trukmės tyrimą su lytiškai nesubrendusiais triušiais, po 30 ir 60 mg/kg per parą duodamas fostamatinibas sukėlė proksimalinio šlaunikaulio galo ir šlaunikaulio sąnario su blaudikauliu augimo plokštelių displaziją, taip pat sumažino šlaunikaulio ir krūtinkaulio kaulų čiulpu ląstelingumą. Naudojant visas fostamatinibo dozes (įskaitant 10 mg/kg per parą), patelių kiaušidėse nustatyta daugiau degeneravusių (nekrozavusių) folikulų. Augimo plokštelėse ir kiaušidėse nustatyti pakitimai patvirtina antiangiogeninį poveikį.

Atliekant 2 metų trukmės tyrimą su pelėmis, kurio metu jos buvo girdomos iki 500/250 mg/kg paros dozėmis, fostamatinibo kancerogeniškumo nenustatyta; po 45 mg/kg per parą žiurkėms girdomo fostamatinibo kancerogeniškumo taip pat nenustatyta. Atlikus bakterijų grįžtamosios mutacijos *in vitro* tyrimą (Ames testą), nenustatyta fostamatinibo ir jo pagrindinio aktyviojo metabolito (R406) mutageniškumo, o atlikus žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų *in vitro* tyrimą ir pelių kaulų čiulpu mikrobranduolių *in vivo* tyrimą, nenustatyta minėtų medžiagų klastogeniškumo.

Atlikus tyrimus su gyvūnais, nepageidaujamo poveikio patinų vaisingumui nenustatyta. Kadangi nenustatyta jokių mutageninio ar klastogeninio potencialo įrodymų, nėra pagrindo nerimauti dėl apsigimimų, kuriuos galėtų sukelti vyro vartojamas fostamatinibas. Atliekant geriamojo fostamatinibo poveikio vaisingumui tyrimą, iki 40 mg/kg per parą duodamos dozės nedarė neigiamos įtakos jokiems žiurkių patinų poravimosi (pvz., laiko iki poravimosi, gebėjimo daugintis), spermos (pvz., spermatozoidų skaičiaus ir judrumo) vertinimams ir organų svorio (pvz., abiejų sėklidžių svorio) parametrų. Naudojant šią dozę, R406 AUC yra maždaug 3,8 karto didesnis už AUC vartojant žmonėms rekomenduojamą didžiausią dozę (ŽRDD). Iki 11 mg/kg per parą duodamos dozės nedarė neigiamos įtakos nė vienam žiurkių patelių poravimosi ir vaisingumo parametrai. Duodant šią dozę, R406 AUC būtų panašus į AUC vartojant ŽRDD. Duodant 25 mg/kg per parą dozes, šiek tiek sumažėjo vaikingumo rodikliai ir padaugėjo išsimitimo po implantacijos atvejų. Duodant šią dozę, R406 AUC būtų 2,6 karto didesnis už AUC vartojant ŽRDD.

Atliekant poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimus, vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms organogenezės laikotarpiu vartotas fostamatinibas sukėlė nepageidaujamą poveikį embriono (vaisiaus) vystymuisi, įskaitant embriono (vaisiaus) žūtį (išsimitimą po implantacijos), augimo pakitimus (mažesnę vaisiaus svorį) ir struktūrines anomalijas (pakitimus ir formavimosi ydas), kai veikliosios medžiagos ekspozicija motininėse patelėse organizme atitinkamai maždaug 0,3 ir 10 kartų viršijo veikliosios medžiagos ekspoziciją žmogaus organizme, vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę.

Nustatyti šiek tiek sumažėję vaikingumo rodikliai ir didesnis išsimitimo po implantacijos atvejų skaičius. Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad gestacijos laikotarpiu duodamas fostamatinibas gali padidinti embriono žūties, augimo sulėtėjimo riziką ir paskatinti specifines inkstų formavimosi ydas (įskaitant agenezę) ir susijusių urogenitalinių (pvz., šlapimtakių) audinių formavimosi ydas, taip pat pagrindinių kraujagyslių ir skeleto vystymosi pakitimus (formavimosi ydas). Šie reiškiniai atitinka duomenis apie žinomus fostamatinibo taikinius, įskaitant BTK (taikynys), VEGFR-2 (netiesioginis veikimas) ir RET kinazę (netiesioginis veikimas). Remiantis ikiklinikiniais tyrimais, nutraukus fostamatinibo vartojimą, ši veiklioji medžiaga neturėtų daryti jokio latentinio poveikio moterų vaisingumui.

Ištyrus vaikingas žiurkių ir triušių pateles, nustatyta, kad R406 prasiskverbia pro placentą. Apskritai, R406 koncentracija motininės patelės plazmoje buvo didesnė nei R406 koncentracija vaisiaus plazmoje.

R406 koncentracija graužikų patelių piene buvo 5–10 kartų didesnė nei jų plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis

Natrio-vandenilio karbonatas

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Povidonas (K30)

Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas

Makrogolis (3350)

Talkas

Geltonasis geležies oksidas

Raudonasis geležies oksidas

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3. Tinkamumo laikas

5 metai

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su nuplėšiama aliuminio folijos plomba ir vaikų sunkiai atidaromu baltu polipropileno (PP) dangteliu, kuriame yra dvi baltos matinės spalvos DTPE sausiklių dėžutės su silikageliu.

Pakuotės dydis – 30 ar 60 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/19/1405/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. sausio 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės
fostamatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 126,2 mg fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrato, o tai atitinka 100 mg fostamatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Neišimkite sausiklių.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1405/001 (100 mg plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

TAVLESSE 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės
fostamatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 126,2 mg fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrato, o tai atitinka 100 mg fostamatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Neišimkite sausiklių.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1405/001 (100 mg plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės
fostamatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 189,3 mg fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrato, o tai atitinka 150 mg fostamatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Neišimkite sausiklių.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1405/002 (150 mg plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

TAVLESSE 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės
fostamatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 189,3 mg fostamatinibo dinatrio druskos heksahidrato, o tai atitinka 150 mg fostamatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Neišimkite sausiklių.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti buteliuką sandarų.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1405/002 (150 mg plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės

fostamatinibo dinatrio druska heksahidratas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAVLESSE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAVLESSE
3. Kaip vartoti TAVLESSE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAVLESSE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TAVLESSE ir kam jis vartojamas

Kas yra TAVLESSE

TAVLESSE sudėtyje yra veikliosios medžiagos fostamatinibo. Ši medžiaga specifiskai veikia fermentą, vadinamą blužnies tirozino kinaze, kuri atlieka svarbų vaidmenį ardant trombocitus. Taip TAVLESSE apriboja imuninės sistemos sukeltą trombocitų ardymą ir didina trombocitų skaičių organizme. Tai padeda sumažinti stipraus kraujavimo riziką.

Kam TAVLESSE vartojamas

TAVLESSE skiriamas suaugusiems, kuriems dėl lėtinės imuninės trombocitopenijos (LIT) sumažėjęs trombocitų skaičius, jeigu anksčiau taikytas LIT gydymas buvo nepakankamai veiksmingas. LIT yra autoimuninė liga, kuria sergant organizmo imuninė sistema „atakuoja“ ir naikina kraujyje esančius trombocitus. Trombocitai būtini tam, kad susidarytų krešuliai ir sustotų kraujavimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant TAVLESSE

TAVLESSE vartoti negalima

- jeigu yra alergija fostamatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti TAVLESSE, pasikalbėkite su savo gydytoju arba vaistininku apie visas savo ligas, ypač jeigu:

- Jūsų kraujospūdis padidėjęs,
- yra kepenų veiklos sutrikimų,
- esate nėščia arba planuojate pastoti,

- žindote arba planuojate žindyti.

Nedelsdami praneškite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu vartojant šį vaistą, Jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų:

- padidėtų kraujospūdis (hipertenzija). TAVLESSE gydomiems žmonėms dažnai pirmą kartą arba dar labiau padidėja kraujospūdis ir šis nepageidaujamas reiškinys gali būti sunkus. Gydomo šiuo vaistu laikotarpiu gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kraujospūdį. Prireikus gydytojas gali paskirti Jums vaistą nuo kraujospūdžio arba Jūsų šiuo metu vartojamą vaistą nuo kraujospūdžio pakeisti kitu. Praneškite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums pasireikštų galvos skausmas, sumišimas, galvos svaigimas, skausmas krūtinės srityje arba dusulys;
- jeigu Jūsų oda ir akys pagelstų (gelta) arba pradėtų skaudėti ir patintų pilvas, patintų kojos ir kulkšnys, imtų niežėti odą, patamsėtų šlapimas, pašviesėtų išmatos, jose atsirastų kraujo arba jos įgautų deguto spalvą, jaustumėtės nuolat pavargęs (-usi), Jus pykintų arba vemtumėte ir sumažėtų apetitas. Vartojant šį vaistą, dažnai pasikeičia kepenų veiklos kraujo tyrimų rezultatai. Tai gali būti kepenų veiklos sutrikimų simptomai. Jums gali sutrikti kepenų veikla ir tie sutrikimai gali būti sunkūs. Gydomo šiuo vaistu laikotarpiu Jūsų gydytojas reguliariai atliks Jūsų kraujo tyrimus, kad patikrintų, kaip veikia Jūsų kepenys;
- jeigu pradėtumėte viduriuoti. Šiuo vaistu gydomi pacientai dažnai viduriuoja ir toks viduriavimas gali būti stiprus. Jeigu gydymo šiuo vaistu laikotarpiu Jūs pradėtumėte viduriuoti, praneškite apie tai savo gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pakeisti savo mitybą, gerti daugiau vandens arba skirti vaistų viduriavimo simptomams palengvinti;
- jeigu pradėtumėte stipriai karščiuoti (rimtos infekcijos požymis), justumėte šaltkrėtį, pykinimą arba apskritai pasijustumėte blogai. Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti baltųjų ląstelių skaičių Jūsų kraujyje, ir Jums gali būti pasakyta, kad Jūsų kraujyje sumažėjo baltųjų kraujo ląstelių (išsivystė neutropenija). Vartojant šį vaistą, baltųjų kraujo ląstelių skaičius sumažėja dažnai ir šis sutrikimas gali būti sunkus. Dėl to Jums gali būti didesnė infekcijos, įskaitant rimtas infekcijas, rizika.

Vaikams ir paaugliams

TAVLESSE negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų pacientams. Šioje amžiaus grupėje TAVLESSE tyrimų neatlikta.

Kiti vaistai ir TAVLESSE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kartu su tam tikrais kitais vaistais vartojamas TAVLESSE gali daryti įtaką kitų vaistų veikimui, o kiti vaistai gali daryti įtaką TAVLESSE veikimui.

Visų pirma pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate bent vieną iš šiame sąraše nurodytų vaistų:

- ketokonazolą (šiuo vaistu paprastai gydomos grybelinės infekcijos);
- rifampiciną (šiuo vaistu paprastai gydomos bakterinės infekcijos);
- simvastatiną ir rozuvastatiną (šiais vaistais paprastai mažinamas padidėjęs cholesterolio kiekis);
- digoksiną (šiuo vaistu paprastai gydomos įvairios širdies ligos, kaip antai prieširdžių virpėjimas, prieširdžių plazdėjimas ir širdies nepakankamumas);
- midazolamą (šis vaistas paprastai skiriamas sedacijai arba nerimui gydyti);
- antikoagulantus (šie vaistai paprastai vartojami siekiant išvengti trombų susidarymo);
- nelfinavirą (šiuo vaistu paprastai gydoma ŽIV infekcija);
- verapamilį (šiuo vaistu paprastai gydomi įvairūs širdies veiklos sutrikimai, pvz., padidėjęs kraujospūdis);
- ranitidiną (šiuo vaistu paprastai gydomas rėmuo);
- etinilestradiolį (šis vaistas paprastai vartojamas siekiant išvengti nėštumo);
- pioglitazoną (šiuo vaistu paprastai gydomas II tipo diabetas).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

TAVLESSE negalima vartoti nėštumo metu. Vaistas gali pakenkti dar negimusiam Jūsų vaikui arba sukelti apsigimimus.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu Jūs esate vaisinga moteris, Jūs turite naudoti patikimas kontracepcijos priemones, kol vartojate TAVLESSE, ir toliau taikyti jas ne mažiau kaip mėnesį po paskutinės vaisto dozės išgėrimo.

Jeigu Jūs pastojote vartodama šį vaistą, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Žindymas

TAVLESSE nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Jūs turite nežindyti gydymo TAVLESSE laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingumas

Fostamatinibas gali pakenkti moters galimybėms pastoti ir susilaukti vaikų. Jeigu Jūs dėl to nerimaujate, pasitarkite su savo gydytoju. Poveikio vyrams nėra.

TAVLESSE sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje TAVLESSE 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 23 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Kiekvienoje TAVLESSE 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 34 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,7 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti TAVLESSE

Kiek TAVLESSE vartoti

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš pradėdamas gydymą, Jūsų gydytoją ištirs trombocitų skaičių Jūsų kraujyje.

Rekomenduojama TAVLESSE dozė yra 100 mg du kartus per parą (viena 100 mg tabletė).

Tačiau gydymo TAVLESSE laikotarpiu Jūsų gydytojas tikrins trombocitų skaičių Jūsų kraujyje ir prireikus gali pakeisti Jums paskirtą vaisto dozę.

Pradėjus gydymą TAVLESSE, atsižvelgiant į trombocitų skaičių ir į tai, kaip vaistas toleruojamas, jo dozė gali būti padidinta iki 150 mg (vienos 150 mg tabletės) du kartus per parą. Negalima viršyti 300 mg (dviejų 150 mg tablečių) paros dozės.

Jeigu Jums nepasireikš jokio atsako į gydymą fostamatinibu, Jūsų gydytojas nutrauks gydymą šiuo vaistu.

Jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla arba padidėjęs Jūsų kraujospūdis, gydytojas gali pradėti Jūsų gydymą nuo mažesnės dozės.

Jeigu Jums pasireikš rimtas šalutinis poveikis (pvz., padidėjęs kraujospūdis, kepenų veiklos sutrikimai, viduriavimas arba sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius), gydytojas gali sumažinti Jums paskirtą vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Kaip vartoti TAVLESSE

Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu.

TAVLESSE galima vartoti valgio metu arba kitu laiku.

Jeigu yra skrandžio sutrikimas, tabletes reikia gerti valgant.

Jeigu Jus pykina

Jeigu kuriuo nors metu pavartojus TAVLESSE Jus vemtumėte, negerkite dar vienos tabletės. Kitą vaisto dozę išgerkite kitu įprastai numatytu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę TAVLESSE dozę?

Pavartojus per didelę TAVLESSE dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką arba nuvykti į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti TAVLESSE

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą vaisto dozę išgerkite kitu įprastai numatytu laiku.

Nustojus vartoti TAVLESSE

Svarbu, kad TAVLESSE vartotumėte tiek laiko, kiek Jums paskyrė Jūsų gydytojas. Negalima nutraukti TAVLESSE vartojimo, nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

TAVLESSE gali sukelti sunkų šalutinį poveikį. Nedelsdami praneškite savo gydytojui, jeigu Jums pirmą kartą pasireikštų bent vienas toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis arba jis pasunkėtų (taip pat žr. 2 skyrių):

- stiprus karščiavimas. Karščiavimas siejamas su sumažėjusia baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi (febrilinė neutropenija) arba infekcija;
- viduriavimas;
- plaučių infekcija ir uždegimas (pneumonija). Simptomai pasireiškia dusuliu, skausmu krūtinės srityje ir atsikosėjimu pakitusios spalvos gleivėmis;
- gelta, pilvo skausmas ir patinimas, kojų ir kulkšnių patinimas, odos niežėjimas, neįprastai tamsios spalvos šlapimas, blyškios arba deguto spalvos išmatos, kraujas išmatose, nuolatinis nuovargis, pykinimas arba vėmimas, sumažėjęs apetitas. Tai gali būti kepenų veiklos sutrikimų simptomai;
- smarkiai padidėjęs kraujospūdis, kuris gali sukelti insultą (hipertenzinė krizė). Jo požymiai – galvos skausmas, sumišimas, galvos svaigimas.

Kitas šalutinis poveikis

Be pirmiau minėto sunkaus šalutinio poveikio, Jums taip pat gali pasireikšti kitas šalutinis poveikis.

Labai dažas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- virškinamojo trakto sutrikimai, kaip antai viduriavimas, pykinimas arba vėmimas ir dažnas tuštinimasis;
- padidėjęs kraujospūdis;
- kepenų veiklos sutrikimus parodančių kraujo tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos;
- galvos svaigimas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius arba neutropenija;
- pilvo skausmas;
- skausmas krūtinės srityje;
- nuovargis;
- į gripą panašūs simptomai;
- nosies ir gerklės infekcijos, kaip antai skaudama gerklė ir sloga;
- trachėjos infekcija, kaip antai bronchitas;
- skonio pojūčio pokyčiai;
- išbėrimas;
- galvos skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu kuris nors šalutinio poveikio reiškinys taptų sunkus arba pastebėtumėte šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TAVLESSE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TAVLESSE sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fostamatinibo dinatrio druska heksahidratas.
TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės
TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - manitolis, natrio-vandenilio karbonatas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, povidonas (K30), magnio stearatas.
 - Plėvelė: polivinilo alkoholis, titano oksidas, makrogolis (3350), talkas, geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas.

TAVLESSE išvaizda ir kiekis pakuotėje

TAVLESSE 100 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė apvali, iš abiejų pusių išgaubta, padengta tamsiai oranžine plėvele. Paruodamų tablečių vienoje pusėje įspausta didžioji raidė R, kitoje pusėje – skaičius 100.

Tiekama buteliukuose po 30 ar 60 plėvele dengtų tablečių. Kiekviename buteliuke yra po 2 sausiklius. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

TAVLESSE 150 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė ovali, iš abiejų pusių išgaubta, padengta šviesiai oranžine plėvele. Paruodamų tablečių vienoje pusėje įspausta didžioji raidė R, kitoje pusėje – skaičius 150.

Tiekama buteliukuose po 30 ar 60 plėvele dengtų tablečių. Kiekviename buteliuke yra po 2 sausiklius. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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