

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Sk. 4.8. punktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 126,2 mg fostamatiniba dinātrija heksahidrāta, kas ir līdzvērtīgs 100 mg fostamatiniba (*fostamatinib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 100 mg tablete satur 23 mg nātrija (no palīgvielām un fostamatiniba dinātrija heksahidrāta).

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 189,3 mg fostamatiniba dinātrija heksahidrāta, kas ir līdzvērtīgs 150 mg fostamatiniba (*fostamatinib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 150 mg tablete satur 34 mg nātrija (no palīgvielām un fostamatiniba dinātrija heksahidrāta).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes

Aptuveni 9,0 mm apaļa, abpusēji izliekta, tumši oranža apvalkota tablete, kurai vienā pusē ir iespiedums “100” un otrā pusē — “R”.

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes

Aptuveni 7,25 mm × 14,5 mm ovāla, abpusēji izliekta, gaiši oranža apvalkota tablete, kurai vienā pusē ir iespiedums “150” un otrā pusē — “R”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TAVLESSE ir indicētas hroniskas imūnās trombocitopēnijas (ITP) ārstēšanai pieaugušajiem, kuri nereaģē uz citiem ārstēšanas veidiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar fostamatinibu ir jāuzsāk un jānodrošina tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hematoloģisku slimību ārstēšanā.

Devas

Nepieciešamo fostamatiniba devu izvēlas individuāli, ņemot vērā pacienta trombocītu skaitu. Ir jālieto zemākā fostamatiniba deva, lai sasniegtu un uzturētu vismaz 50 000/ μ l trombocītu skaitu. Devas pielāgo, ņemot vērā trombocītu skaita izmaiņas un panesamību (skatīt 2. tabulu).

Ieteicamā fostamatiniba sākumdeva ir 100 mg divas reizes dienā.

4 nedēļas pēc fostamatiniba lietošanas uzsākšanas devu var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā, ņemot vērā trombocītu skaita izmaiņas un panesamību. Nedrīkst pārsniegt dienas devu 300 mg.

Izlaistas devas

Ja ir izlaista fostamatiniba deva, pacientiem ir jālieto nākamā deva ierastajā laikā.

Pārtraukšana

Ārstēšana ar fostamatinibu ir jāpārtrauc pēc 12 nedēļu ilgas fostamatiniba terapijas, ja trombocītu skaits nepalielinās līdz līmenim, kas ir pietiekams klīniski nozīmīgas asiņošanas novēršanai.

Uzraudzība un devu pielāgošana

Fostamatiniba devas ir ieteicams pielāgot atbilstoši panesamībai un trombocītu skaitam. Dažu blakusparādību ārstēšanai var būt jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina deva vai jāizbeidz zāļu lietošana (skatīt 1. tabulu un 2. tabulu).

Terapijas laikā ar fostamatinibu ir regulāri jāuzrauga klīniskie hematoloģijas rādītāji, asinsspiediens un aknu funkcionālo testu rādītāji (skatīt 4.4. apakšpunktu), un devas ir jāpielāgo, kā norādīts 1. tabulā. Ja, piemēram, pacients lieto maksimālo devu laikā, kad rodas blakusparādība, pirmais devas samazinājums ir no 300 mg/dienā līdz 200 mg/dienā.

1. tabula. **Devu samazināšanas grafiks**

Dienas deva	Ievadišanas daudzums	
	Priekšpusdiena	Pēcpusdiena
300 mg/dienā	150 mg	150 mg
200 mg/dienā	100 mg	100 mg
150 mg/dienā	150 mg ¹	---
100 mg/dienā ²	100 mg ¹	---

¹ Ja fostamatinibu lieto vienreiz dienā, tas ir jālieto no rīta.

² Ja nepieciešams vēl vairāk samazināt devu zem 100 mg/dienā, izbeidziet fostamatiniba lietošanu.

2. tabulā ir sniegti devu pielāgošanas ieteikumi blakusparādību gadījumā.

2. tabula. Ieteicamā devu pielāgošana blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Ieteicamā darbība
Hipertensija	
1. posms: sistoliskais spiediens diapazonā 130-139 mmHg vai diastoliskais spiediens diapazonā 80-89 mmHg	Uzsākt antihipertensīvo zāļu lietošanu vai palielināt šo zāļu devu pacientiem ar paaugstinātu sirds un asinsvadu risku un pēc nepieciešamības pielāgot, līdz asinsspiediens tiek kontrolēts. Ja asinsspiediena mērķis netiek sasniegts pēc 8 nedēļām, samazināt fostamatinību devu uz nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu).
2. posms: sistoliskais spiediens vismaz 140 mmHg vai diastoliskais spiediens vismaz 90 mmHg	Uzsākt antihipertensīvo zāļu lietošanu vai palielināt šo zāļu devu un pielāgot devu, līdz asinsspiediens tiek kontrolēts. Ja vairāk nekā 8 nedēļas asinsspiediens ir 140/90 mmHg vai augstāks, samazināt fostamatinību devu uz nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu). Ja vairāk nekā 4 nedēļas asinsspiediens ir 160/100 mmHg vai augstāks, neskatoties uz spēcīgo antihipertensīvo terapiju, uz laiku pārtraukt vai izbeigt fostamatinība lietošanu.
Hipertensīvā krīze: sistoliskais spiediens virs 180 un/vai diastoliskais spiediens virs 120 mmHg	Pārtraukt vai izbeigt fostamatinība lietošanu. Uzsākt antihipertensīvo zāļu lietošanu vai palielināt šo zāļu devu un pielāgojiet devu, līdz asinsspiediens tiek kontrolēts. Ja asinsspiediens atkal ir zemāks par mērķa asinsspiedienu, atsākt lietot to pašu fostamatinība dienas devu. Ja vairāk nekā 4 nedēļas asinsspiediens atkārtoti ir 160/100 mmHg vai augstāks, neskatoties uz spēcīgo antihipertensīvo terapiju, izbeigt fostamatinība lietošanu.
Hepatotoksicitāte	
AST/ALT vērtība ir $3 \times \text{NAR}$ vai augstāka un zemāka nekā $5 \times \text{NAR}$	Ja pacientam ir simptomātiskas izpausmes (piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā): Pārtraukt fostamatinība lietošanu. Pārbaudīt LFT ik pēc 72 stundām, līdz ALT/AST vērtības vairs nav paaugstinātas (zem $1,5 \times \text{NAR}$) un kopējais BL ir zem $2 \times \text{NAR}$. Atsākt lietot fostamatinību ar nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu). Ja pacients ir asimptomātisks: Pārbaudīt LFT ik pēc 72 stundām, līdz ALT/AST vērtības ir zem $1,5 \times \text{NAR}$ un kopējais asinsspiediens ir zem $2 \times \text{NAR}$. Apsvērt fostamatinība lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu, ja ALT/AST un TBL vērtība nemainās šajā kategorijā (AST/ALT ir no 3 līdz $5 \times \text{NAR}$) un kopējais BL ir zem $2 \times \text{NAR}$. Ja lietošana tiek pārtraukta, atsākt lietot fostamatinību ar nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu), kad ALT/AST vērtība vairs nepaaugstinās (zem $1,5 \times \text{NAR}$) un kopējais BL ir zem $2 \times \text{NAR}$.
AST/ALT vērtība ir $5 \times \text{NAR}$ vai augstāka, un kopējais BL ir zem $2 \times \text{NAR}$	Pārtraukt fostamatinība lietošanu. Pārbaudīt LFT ik pēc 72 stundām. Ja AST un ALT vērtība samazinās, atkārtoti pārbaudīt, līdz ALT un AST vērtība vairs nepaaugstinās (zem $1,5 \times \text{NAR}$) un kopējais BL ir zemāks nekā $2 \times \text{NAR}$; atsākt lietot fostamatinību ar nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu). Ja AST/ALT vērtība saglabājas pie $5 \times \text{NAR}$ vai ir augstāka 2 vai vairāk nedēļas, izbeigt fostamatinība lietošanu.
AST/ALT vērtība ir $3 \times \text{NAR}$ vai augstāka, un kopējais BL ir lielāks nekā $2 \times \text{NAR}$	Pārtraukt fostamatinība lietošanu.

Nevēlamā blakusparādība	Ieteicamā darbība
Paaugstināts nekonjugēts (netiešs) BL citu LFT patoloģiju neesamības gadījumā	Turpināt lietot fostamatinību, bet bieži veicot pārbaudes, jo nekonjugēta (netieša) BL izolētais paaugstinājums var būt UGT1A1 inhibēšanas dēļ.
Caureja	
Caureja	Drīz pēc simptoma(-u) parādīšanās ārstēt caureju, veicot atbalsta pasākumus (piemēram, mainot uzturu, lietojot hidrācijas un/vai pretcaurejas zāles), līdz simptoms(-i) izzūd. Ja simptoms(-i) kļūst smagāki (3. pakāpe vai augstāka), uz laiku pārtrauciet fostamatinība lietošanu. Ja caureja mazinās līdz vieglai pakāpei (1. pakāpe), atsākt lietot fostamatinību ar nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu).
Neitropēnija	
Neitropēnija	Ja absolūtais neitrofilu skaits samazinās (ANC zem $1,0 \times 10^9/l$) un saglabājas zems pēc 72 stundām, uz laiku pārtraukt fostamatinība lietošanu, līdz tas ir novērstas (ANC lielāks nekā $1,5 \times 10^9/l$). Atsākt lietot fostamatinību ar nākamo mazāko dienas devu (skatīt 1. tabulu).

ALT = alanīnaminotransferāze; AST = aspartātaminotransferāze; BP = asinsspiediens; BL = bilirubīns; NAR = normas augšējā robeža; ANC = absolūtais neitrofilu skaits

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Fostamatinību nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem fostamatinība terapijas laikā ir jāveic aknu darbības rādītāju uzraudzība. Var būt nepieciešama devu režīma pielāgošana atbilstoši trombocītu skaitam un panesamībai (skatīt 1. tabulu un 2. tabulu, kā arī 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Vecākiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Fostamatinību nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo neklīniskajos pētījumos ir novērotas blakusparādības aktīvi augošiem kauliem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Fostamatinibs ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Tabletes veselā veidā ir jālieto divas reizes dienā kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kuņģa darbības traucējumu gadījumā tabletes var lietot ēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Informācija ir pamatota ar ITP placebo kontrolēto populāciju, ja nav norādīts citādi.

Palīgvielas

TAVLESSE 100 mg apvalkotā tablete satur 23 mg nātrija, kas atbilst 1,2 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem, kas ir 2 g nātrija.

TAVLESSE 150 mg apvalkotā tablete satur 34 mg nātrija, kas atbilst 1,7 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem, kas ir 2 g nātrija.

Hipertensija

Devu diapazonam, kas pētīts veselīgiem brīvprātīgajiem, secināts, ka R406 (fostamatinība lielākais aktīvais metabolīts) iedarbība uz asinsspiedienu ir atkarīga no devas un atšķiras starp pētītajām personām. ITP placebo kontrolētai populācijai tika ziņots par paaugstinātu asinsspiedienu, tostarp hipertensijas attīstību, pacientiem, kuri tika ārstēti ar fostamatinību. Hipertensīvā krīze radās vienam (1 %) pacientam. Pacienti ar hipertensiju anamnēzē var būt jutīgāki pret fostamatinība hipertensīvo ietekmi. Klīniskajos pētījumos asinsspiediena izmaiņas normalizējās nedēļu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Pacienta asinsspiediens ir jāuzrauga ik pēc divām nedēļām, līdz tas stabilizējas, pēc tam reizi mēnesī, un antihipertensīvā terapija ir jāpielāgo vai jāuzsāk, lai fostamatinība terapijas laikā kontrolētu asinsspiedienu. Ja asinsspiediens joprojām ir augsts, neskatoties uz atbilstošo terapiju, ārstam ir jāapsver fostamatinība lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai fostamatinība lietošanas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības rādītāju patoloģijas un hepatotoksicitātes risks

Placebo kontrolētos pētījumos laboratorijas testi uzrādīja maksimālo ALT/AST līmeni, 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR) 9 % pacientu, kuri saņēma fostamatinību, bet līmenis netika pārsniegts nevienam pacientam, kurš saņēma placebo.

Neliels datu daudzums uzrāda palielinātu hiperbilirubinēmijas risku pacientiem ar UGT1A1 ģenētisku polimorfismu, piemēram, Žilbēra sindromu; ārstam šie pacienti ir jānovēro biežāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visiem pacientiem transamināžu līmenis parasti atjaunojās uz sākotnējo līmeni 2 līdz 6 nedēļu laikā pēc devu pielāgošanas. Ārstēšanas laikā ārstam reizi mēnesī ir jāuzrauga aknu darbības rādītāji. Ja ALT vai AST vērtība palielinās par vairāk nekā $3 \times \text{NAR}$, ārstam ir jāārstē hepatotoksicitāte, pārtraucot terapiju, samazinot devu vai izbeidzot terapiju. Ja vienlaicīga kopējais bilirubīna līmenis palielinās vairāk nekā $2 \times \text{NAR}$, terapija ir jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pilna asinsaina (PAA)

Ārstam reizi mēnesī ir jāuzrauga PAA, tostarp trombocītu skaits, līdz ir sasniegts stabils trombocītu skaits (vismaz $50\,000/\mu\text{l}$). Pēc tam ārstam ir regulāri jāturpina uzraudzīt PAA, tostarp neitrofilu skaits.

Caureja

Caureja ir visbiežāk sastopamā blakusparādība fostamatinība terapijas laikā, bet smaga caureja rodas 1 % pacientu. Ir jānovēro, vai pacientiem neattīstās caureja, un agrīni pēc simptoma parādīšanās caureja ir jāārstē, veicot atbalsta pasākumus (piemēram, mainot uzturu, lietojot hidrācijas un/vai pretcaurejas zāles). Ja caureja kļūst smaga (3. pakāpe vai augstāka), fostamatinība lietošana ir jāpārtrauc, deva ir jāsamazina vai fostamatinība lietošana ir jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija

Neitropēnija radās 7 % pacientu, kuri ārstēti ar fostamatinību; febrilā neitropēnija radās 1 % pacientu. Pacienti ar neitropēniju var būt uzņēmīgāki pret infekcijām.

Ārstam reizi mēnesī ir jāuzrauga absolūtais neitrofilu skaits. Ārstam ir jāārstē toksicitāte, pārtraucot fostamatiniba lietošanu, samazinot devu vai izbeidzot fostamatiniba lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par infekcijām, tostarp pneimoniju un elpceļu infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā jāuzrauga, vai pacientam nerodas infekcija. Ārstam ir jānovērtē terapijas turpināšanas ieguvuma un riska attiecība infekcijas gadījumā.

Kaulu pārveidošanās

Tā kā *in vitro* tika uzrādīta ne tikai fostamatiniba mērķa liesas tirozīnkināze (SYK), bet arī citas tirozīnkināzes, kas ir iesaistītas kaulu metabolismā (piemēram, VEGFR, RET), joprojām nav noskaidrota iespējamā netiešā ietekme uz kaulu pārveidošanos vai veidošanos, it īpaši pacientiem ar osteoporozī, pacientiem ar lūzumiem vai jauniem pieaugušajiem, kuriem vēl nav notikusi epifizeālās augšanas zonas slēgšanās. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama ciešāka uzraudzība. Ārstam ir jānovērtē terapijas turpināšanas ieguvuma un riska attiecība kaulu lūzumu dzīšanas laikā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Citu zāļu ietekme uz fostamatinību

Rifampicīna, kas ir spēcīgs CYP3A4 induktoriem (600 mg reizi dienā 8 dienas), lietošana vienlaicīgi ar vienu 150 mg fostamatiniba devu dienā samazina R406 AUC par 75 % un C_{max} par 59 %.

Fostamatiniba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem samazina R406 iedarbību, kas var samazināt efektivitāti. Tāpēc nav ieteicama fostamatiniba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem.

Fostamatiniba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem samazina R406 (lielākais aktīvais metabolīts) iedarbību, kas var palielināt blakusparādību risku. Jānovēro, vai pacientam nerodas fostamatiniba toksicitāte, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kuras gadījumā var būt jāsamazina deva (skatīt 2. tabulu). Ārstējot ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, pretēnīšu vai antibakteriālām zālēm, īsu laika posmu, devas samazinājums var būt pamatots no papildterapijas sākuma. Fostamatiniba divkārtīgs devas samazinājums (piemēram, no 150 mg divas reizes dienā līdz 150 mg vienu reizi dienā vai no 100 mg divas reizes dienā līdz 100 mg vienu reizi dienā) CYP3A4 inhibitora klātbūtnē ir pamatots. 2 līdz 3 dienas pēc inhibitora lietošanas pārtraukšanas ārstam ir jāapsver tās fostamatiniba devas lietošanas atsākšanas, kas tika lietota iepriekš vienlaicīgi ar spēcīgo CYP3A4 inhibitoru.

Ketokonazola, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors (200 mg divas reizes dienā 3,5 dienas), lietošana vienlaicīgi ar vienu 80 mg fostamatiniba (0,53 reizes 150 mg) devu dienā palielināja R406 AUC par 102 % un C_{max} par 37 %.

Citas zāles ar spēcīgu CYP3A4 inhibēšanas potenciālu, ja lieto vienlaicīgi ar fostamatinību, ir šādas:

boceprevīrs, kobicistāts, konivaptāns, danoprevīrs un ritonavīrs, elvitegravīrs un ritonavīrs, greipfrūtu sula, indinavīrs un ritonavīrs, itrakonazols, ketokonazols, lopinavīrs un ritonavīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs un (ombitasvīrs un/vai dasabuvīrs), posakonazols, ritonavīrs, sakvinavīrs un ritonavīrs, telaprevīrs, tipranavīrs un ritonavīrs, troleandomicīns, vorikonazols, klaritromicīns, diltiazēms, idelalisibs, nefazodons, nelfinavīrs

Verapamīla, kas ir vidējs CYP3A4 inhibitors (80 mg trīs reizes dienā 4 dienas), lietošana vienlaicīgi ar vienu 150 mg fostamatiniba devu palielināja R406 (lielākais aktīvais metabolīts) AUC par 39 % un C_{\max} par 6 %.

Kuņģa pH palielinājums neietekmē R406 iedarbību

Fostamatiniba lietošana vienlaicīgi ar 150 mg ranitidīna, H2 blokatora, kas palielina kuņģa pH, neatstāja klīniski nozīmīgu ietekmi uz R406 iedarbību.

Fostamatiniba ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāts

Fostamatiniba vienlaicīga lietošana var palielināt dažu CYP3A4 substrātu sistēmisku iedarbību. Pacienti ir jāuzrauga, vai nerodas CYP3A4 substrāta toksicitāte, kuras gadījumā var būt jāsamazina deva, ja līdztekus lieto fostamatinību.

Sivmastatīna (viena deva 40 mg) vienlaicīga lietošana ar fostamatiniba 100 mg divas reizes dienā palielināja sivmastatīna AUC par 64 % un C_{\max} par 113 %, un sivmastatīna skābes AUC par 66 % un C_{\max} par 83 %.

Midazolama (viena deva 7,5 mg) vienlaicīga lietošana ar fostamatiniba 100 mg divas reizes dienā palielināja midazolama AUC par 23 % un C_{\max} par 9 %.

Kombinētās hormonālās kontracepcijas, kas satur 0,03 mg etinilestradiola, vienlaicīga lietošana ar fostamatiniba 100 mg divas reizes dienā palielināja AUC par 28 % un C_{\max} par 34 %.

BCRP un P-gp substrāts

Fostamatiniba vienlaicīga lietošana var paaugstināt P-gp substrātu (piemēram, digoksīna) un BCRP substrātu (piemēram, rosuvastatīna) koncentrāciju. Šo zāļu toksicitāte ir jāuzrauga, jo var būt vajadzīgs devas samazinājums, ja tās lieto vienlaicīgi ar fostamatinību. Rosuvastatīna gadījumā ir jāapsver pāriešana uz citu terapiju, bet digoksīnam var būt nepieciešama papildu terapeitisko zāļu uzraudzība.

Rosuvastatīna (viena deva 20 mg) vienlaicīga lietošana ar fostamatiniba 100 mg divas reizes dienā palielināja rosuvastatīna AUC par 95 % un C_{\max} par 88 %.

Digoksīna (0,25 mg reizi dienā) vienlaicīga lietošana ar fostamatiniba 100 mg divas reizes dienā palielināja digoksīna AUC par 37 % un C_{\max} par 70 %.

CYP2C8 substrāts

Fostamatiniba vienlaicīga lietošana neietekmē CYP2C8 substrāta zāļu iedarbību. CYP2C8 substrāta zāļu deva nav jāpielāgo.

Pioglitazona (viena deva 30 mg) vienlaicīga lietošana ar fostamatiniba 100 mg divas reizes dienā palielināja pioglitazona AUC par 18 % un samazināja C_{\max} par 17 %. Hidroksilpioglitazona AUC un C_{\max} samazinājās attiecīgi par 10 % un 9 %.

Ietekme uz varfarīnu

Tā kā SYK inhibēšana var atstāt ietekmi uz trombocītu agregāciju, antikoagulantu darbība (piemēram, INR), kad nepieciešams, ir jāuzrauga, ja vienlaicīgi ar fostamatinību tiek lietoti antikoagulanti ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, varfarīns.

JAK inhibitora, TPO-RA, rituksimaba un citu imūnmodulējošu līdzekļu vienlaicīga lietošana nav pētīta.

In vitro pētījumi

Fostamatinibs ir cilvēka P-gp transportproteīna *in vitro* inhibitors.

CYP3A4 un UGT1A9 ir iesaistīti R406 metabolismā. R406 ir P-gp, bet ne citu lielāko transportvielu (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 un BCRP) substrāts. R406 var inhibēt CYP3A4 un BCRP, kā arī var ierosināt CYP2C8 darbību. R406 nav CYP2C8 un UGT2B7 inhibitors.

R406 ir UGT1A1 inhibitors. UGT1A1 inhibēšana var izraisīt palielinātu nekonjugētā bilirubīna līmeni, ja nav citu LFT patoloģiju. Pacienti ir jāuzrauga attiecībā uz tādu zāļu toksicitāti, kas tiek plaši metabolizētas ar UGT1A1.

Lai gan R406 neuzrāda nekādu inhibējošu darbību pret UGT2B7 *in vitro* un tiek uzskatīts par vāju UGT1A1 inhibitoru *in vivo*, iedarbība uz citiem UTG nav noteikta. Līdz ar to FK DDI potenciāls vienlaicīgai ievadīšanai ar acetaminofēnu paliek nenoteikts.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Terapijas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto efektīvas kontracepcijas zāles.

Grūtniecība

Pamatojoties uz atradnēm no pētījumiem ar dzīvniekiem un fostamatiniba darbības mehānismu, fostamatinibs, ja to lieto grūtniece, var radīt kaitējumu auglim. Grūtnieces ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Klīnisko pētījumu laikā piedzima gan veseli mazuļi, gan arī piedzima nedzīvi mazuļi/bija spontānie aborti un neiznēsātas grūtniecības (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Ja fostamatiniba lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, terapija ir jāizbeidz. Fostamatinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fostamatinibs/metabolīti izdalās mātes pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem uzrāda fostamatinibu metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc terapijas ar fostamatinibu laikā, un to nedrīkst atsākt vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Dati par fostamatiniba iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atradnēm par samazinātu grūtniecību skaitu pētījumos ar dzīvniekiem, fostamatinibs var ietekmēt sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pētījumos ar dzīvniekiem nav uzrādīta nevēlama ietekme uz tēviņu fertilitāti. Ņemot vērā, ka nav pierādījumu par mutagēnu vai klastogēnu potenciālu, nav bažu par tēviņu nodotiem iedzimtiem defektiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav paredzams, ka fostamatinibs ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientam, jūtot reiboni, ir jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

ITP placebo kontrolētos pētījums nopietnas zāļu blakusparādības bija febrilā neitropēnija, caureja, pneimonija un hipertensīvā krīze, kas katra radās 1 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu. Citas smagas blakusparādības, kas tika novērotas pacientiem, kuri lietoja fostamatinibu, bija dispnoja un hipertensija (abas 2 %); neitropēnija, sāpes locītavās, sāpes krūtīs, caureja, reibonis, nefrolitiāze, sāpes ekstremitātēs, zobu sāpes, sinkope un hipoksija (visas 1 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir noskaidrotas placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un sakārtotas atbilstoši primārajai orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) katram MedDRA ieteiktajam terminam. Blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma katrā OSK un uzrādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

3. tabula. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

MedDRA OSK	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Pneimonija
	Bieži	Augšējo elpceļu infekcija, elpceļu infekcija, bronhīts, apakšējo elpceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusa infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Neitropēnija, febrilā neitropēnija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis
	Bieži	Garšas izmaiņas, galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija
	Retāk	Hipertensīvā krīze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, bieža vēdera izeja
	Bieži	Sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, eritematozi izsitumi, plankumveida izsitumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Sāpes krūtīs, nogurums, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināta alanīnaminotransferāze, paaugstināta aspartātaminotransferāze, paaugstināts asinsspiediens, izteikti paaugstināts diastoliskais asinsspiediens, paaugstināts diastoliskais asinsspiediens, paaugstināts sistoliskais asinsspiediens, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, aknu darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas
	Bieži	Samazināts neitrofilu skaits

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas saistītas ar fostamatinibu, bija hipertensija, aknu darbības rādītāju patoloģijas, caureja, neitropēnija un infekcijas.

Hipertensija

Iepriekšējos pētījumos ar fostamatinibu veselām pētāmajām personām asinsspiediena paaugstināšanās bija atkarīga no devas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šīm pētāmajām personām hipertensijas notikumi atrisinājās dažu dienu laikā pēc devas lietošanas pārtraukšanas.

ITP placebo kontrolētā populācijā ar hipertensiju saistītās blakusparādības tika ziņotas 27,5 % pacientu, kuri placebo kontrolētos pētījumos saņēma fostamatinibu, un 12,5 % pacientu, kuri saņēma placebo. Ar hipertensiju saistītās blakusparādības galvenokārt bija vieglas līdz vidēji smagas. Diviem pacientiem, kuri saņēma fostamatinibu, un vienam pacientam, kurš saņēma placebo, bija smaga hipertensija. Par hipertensīvo krīzi ziņoja kā par nopietnu blakusparādību, kas radās vienam (1 %) pacientam, kurš saņēma fostamatinibu. Devas pielāgošana (jāsamazina vai jāpārtrauc tās lietošana) bija nepieciešama 4 pacientiem, kuri saņēma fostamatinibu, un nevienam placebo grupā. Pētījuma zāļu lietošana ar hipertensiju saistītās blakusparādības dēļ tika pārtraukta 1 pacientam, kurš saņēma placebo, un nevienam pacientam, kurš saņēma fostamatinibu.

Aptuveni 20 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu, bija nepieciešama vismaz 1 ievaušanās saistībā ar hipertensijas notikumiem: palielināja antihipertensīvo zāļu devu un/vai sāka lietot jaunas antihipertensīvās zāles.

Aknu darbības rādītāju patoloģijas un hepatotoksicitātes risks

1. fāzes pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri tika ārstēti ar fostamatinibu, novēroja vieglu līdz vidēju aknu enzīmu (ALT un AST) līmeņa paaugstinājumu, kas bija biežāks pie lielākām pārbaudītajām devām (250 mg iekšķīga lietošana divas reizes dienā). Šis izmaiņas bija nelielas un visas izzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ITP placebo kontrolētā populācijā transamināžu paaugstināšanās blakusparādības (paaugstināta ALT un paaugstināta AST) tika ziņotas 11 % un 9 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu. Visi transamināžu paaugstināšanās gadījumi bija viegli līdz vidēji smagi, un deva bija jāpielāgo (jāsamazina vai jāpārtrauc tās lietošana) 8 pacientiem. Viens pacients pārtrauca fostamatiniba lietošanu transamināžu paaugstināšanās dēļ (paaugstināta ALT); šis notikums izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

ITP placebo kontrolētā populācijā laboratorijas testi uzrādīja maksimālo ALT/AST līmeni, 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR) 9 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu, bet līmenis netika pārsniegts nevienam pacientam, kurš saņēma placebo. Maksimālais ALT un/vai AST līmenis bija $> 10 \times \text{NAR}$ 1 pacientam, kurš saņēma fostamatinibu. Transamināžu līmenis atjaunojās uz sākotnējo līmeni 2 līdz 4 nedēļu laikā pēc devu pielāgošanas. Vidējais (diapazona) laiks līdz transamināžu paaugstinātam līmenim bija 58 dienas (no 43 līdz 127), un vidējais (diapazona) ilgums katram notikumam bija 14,5 dienas (no 6 līdz 28 dienām).

Caureja

Sūdzības saistībā ar kuņģa-zarnu traktu, it īpaši neinfekciozās caurejas notikumi, bija starp visbiežāk ziņotajām blakusparādībām pacientiem, kuri ārstēti ar fostamatinibu klīniskās izstrādes programmā. Tiek uzskatīts, ka neinfekciozās caurejas notikumi noteikti ir saistīti ar fostamatiniba terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ITP placebo kontrolētā populācijā neinfekciozā caureja bija visbiežāk ziņotā sūdzība saistībā ar kuņģa-zarnu traktu, kas radās 31 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu. Neinfekciozās caurejas notikumi visbiežāk bija viegli līdz vidēji smagi. Vairums pacientu ar vidēja smaguma caureju saņēma pretcaurejas zāles (loperamīdu), lai mazinātu simptomus. Par smagu caureju ziņoja 1 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu placebo kontrolētā periodā. Par devu pielāgošanu (lietošanas pārtraukšanu vai samazināšanu) ziņoja saistībā ar aptuveni 5 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu, tomēr pētījuma zāļu lietošana saistībā ar caurejas nevēlamo notikumu tika pārtraukta vienam pacientam, kurš lietoja fostamatinibu placebo kontrolētā periodā.

Aptuveni 25 % pacientu, kuri saņēma fostamatinibu, bija neinfekcioza caureja pirmo 12 terapijas nedēļu laikā placebo kontrolētā periodā. Starp pacientiem, kuri saņēma fostamatinibu un kuriem bija vidēja līdz smaga caureja, vidējais laiks līdz pirmajam vidējas vai smagas caurejas gadījumam bija 57 dienas un vidējais notikumu ilgums bija aptuveni 15 dienas.

Neitropēnija

Sākotnējā 1. fāzes pētījumā cilvēkiem tika novērots, ka pie lielākām fostamatiniba devām (līdz 300 mg divas reizes dienā) fostamatiniba bioloģiski aktīvā sastāvdaļa ievērojami samazināja neitrofilu skaitu, kas ātri atjaunojās pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atvēršanās ātrums liecina, ka nodalījums tiek ietekmēts vairāk nekā progenitori. Šī ietekme uz neitrofilu tika novērota visās klīniskajās programmās.

ITP placebo kontrolētā populācija neitropēnijas blakusparādības tika ziņotas 7 % pacientu fostamatiniba grupā un nevienam pacientam placebo grupā. Vairums neitropēnijas blakusparādību nebija saistītas ar infekciju un bija vieglas līdz vidēji smagas. Par nopietnu neitropēniju ziņoja 2 pacientiem; 1 no šiem gadījumiem bija nopietna febrilās neitropēnijas blakusparādība, kas tika saistīta ar nezināmu infekciju. Trim pacientiem neitropēnijas gadījumā bija jāpielāgo deva atbilstoši protokolam, un 1 pacientam pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta neitropēnijas dēļ. Visas neitropēnijas blakusparādības, izņemot 1, bija izzudušas līdz pētījuma beigām.

ITP placebo kontrolētā populācijā 2 pacientiem, kuri saņēma fostamatinību, samazinājās neitrofilu skaits diapazonā no $\geq 0,5$ līdz $< 1,0 \times 10^9/l$, bet šāds samazinājums netika novērots nevienam pacientam, kurš saņēma placebo. Septiņiem pacientiem, kuri saņēma fostamatinību un 1 pacientam, kurš saņēma placebo, samazinājās neitrofilu skaits diapazonā no $\geq 1,0$ līdz $< 1,5 \times 10^9/l$. Nevienam pacientam neitrofilu skaits nesamazinājās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infekcijas

Placebo kontrolētā ITP populācijā ar infekciju saistītās blakusparādības tika ziņotas 30 % pacientu, kuri saņēma fostamatinību, un 20 % pacientu, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu). Infekcijas, kas bija saistītas ar elpceļiem, sastādīja 60 % no blakusparādībām fostamatiniba grupā un 40 % no notikumiem placebo grupā. Fostamatiniba programmā netika ziņots par sistēmiskām oportūniskām infekcijām. Nopietnas infekciju blakusparādības bija retāk. Smagi infekciju notikumi bija pneimonija un gripai līdzīga slimība (1 pacientam fostamatiniba grupā) un sepse (1 pacientam placebo grupā). Viens pacients fostamatiniba grupā pārtrauca pētījuma zāļu lietošanu infekcijas (pneimonijas) dēļ. Neitropēnija reti bija saistīta ar infekciju.

Vecāka gadagājuma pacienti

No kopējā pacientu skaita fostamatiniba klīniskajos pētījumos 16,4 % pacientu bija 65 gadus veci un vecāki, bet 2,4 % bija 75 gadus un vecāki. Kopumā blakusparādību gadījumi vecāka gadagājuma pacientiem bija vairāk.

65 gadu vecu un vecāku pacientu grupā 6 (21 %) pacienti pieredzēja nopietnus nevēlamus notikumus un 5 (18 %) bija nevēlami notikumi, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta, bet pacientu grupā līdz 65 gadiem 7 (9 %) un 5 (7 %) bija attiecīgi nopietni nevēlami notikumi un nevēlami notikumi, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta. Grupā ar 65 gadu veciem un vecākiem pacientiem hipertensija radās 11 (39 %) pacientiem, kuri saņēma fostamatinību, un 2 (18 %) pacientiem, kuri saņēma placebo, salīdzinot ar 17 (23 %) pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem, fostamatiniba grupā un 4 (11 %) pacientiem placebo grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Fostamatiniba pārdozēšanai nav pieejams īpašs antidots, un R406 izvadītais apjoms dialīzes laikā ir nenozīmīgs. Klīniskās izstrādes programmā nav ziņu par pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā ārstam ir rūpīgi jānovēro, vai pacientam nav blakusparādību pazīmes un simptomi, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā, un jāārstē reakcijas ar atbalsta pasākumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, citi sistēmiskie hemostatiski līdzekļi. ATK kods: B02BX09

Darbības mehānisms

Fostamatinibs efektīvi realizē savu iedarbību ar galveno metabolītu, R406, kas ir tirozīnkināzes inhibitors ar pierādītu iedarbību pret SYK. R406 inhibē B šūnu receptoru un Fc aktivizējošo receptoru signālu pārraidi, kam ir liela nozīme antivielu ierosinātajā šūnu atbildes reakcijā. Fostamatiniba metabolīts R406 samazina antivielu ierosināto trombocītu iznīcināšanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte un drošums ir pierādīts divos III fāzes, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos (C788-047 un C788-048) pieaugušajiem pacientiem ar iepriekš ārstētu pastāvīgu (3–12 mēneši kopš diagnozes noteikšanas) vai hronisku (ilgāk par 12 mēnešiem kopš diagnozes noteikšanas) ITP.

Randomizēti, placebo kontrolēti pētījumi

Divos identiskos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos, kas tika veikti dažādās valstīs, kopumā tika uzņemti 150 pacienti ar pastāvīgu vai hronisku ITP, kuri nebija uzrādījuši pietiekamu atbildes reakciju uz iepriekšējo terapiju (kas ietver kortikosteroīdus, imūnglobulīnu, splenektomiju un/vai trombopoētīna receptora agonistus).

Katram pētījumam pacienti tika randomizēti ar attiecību 2:1 fostamatiniba vai placebo grupai 24 nedēļu terapijai; randomizācija tika stratificēta attiecībā pret iepriekš veikto splenektomiju un trombocitopēnijas smaguma pakāpi. Tika atļauta stabila vienlaicīga ITP terapija (glikokortikoīdi [mazāk par 20 mg prednizona ekvivalenta dienā], azatioprīns vai danazols), kā arī tika atļauta ārkārtas terapija, ja nepieciešams. Visi pacienti sākotnēji saņēma pētījuma zāles 100 mg divas reizes dienā (vai atbilstošo placebo devu). Ņemot vērā trombocītu skaitu un panesamību, deva tika palielināta līdz 150 mg divas reizes dienā (vai atbilstošo placebo devu) 86 % pacientiem 4. nedēļā vai vēlāk.

Pacientu, kuri tika uzņemti placebo kontrolētos pētījumos, vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: no 20 līdz 88 gadiem, C788-047 vecuma mediāna bija 57,0, bet C788-048 — 49,5 gadi), un vairums no pacientiem bija sievietes (61 %) un baltās rases (93 %). Iepriekšējās ITP terapijas bija dažādas (vidēji 3, diapazonā no 1 līdz 14), visbiežāk kortikosteroīdi (94 %), imūnglobulīni (53 %) un trombopoētīna receptora agonisti (TPO-RA) (48 %). Vairumam pacientu bija hroniska ITP (93 %) ar ITP diagnozes noteikšanas laika mediānu 8,5 gadi, un 35 % tika veikta splenektomija. Sākotnēji trombocītu skaita mediāna bija 16 000/μl (gandrīz pusei [45 %] mazāk par 15 000/μl), un 47 % bija stabila ITP terapija. No 102 pacientiem ar ITP, kuri saņēma fostamatinību, 28 (27 %) bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 11 (11 %) bija 75 gadus veci vai vecāki.

C788-047 pētījumā 76 pacienti tika randomizēti; 51 pacients fostamatiniba grupā un 25 placebo grupā. C788-048 pētījumā 74 pacienti tika randomizēti; 50 pacienti fostamatiniba grupā un 24 placebo grupā. Fostamatiniba efektivitāte tika balstīta uz stabilas trombocītu atbildes reakcijas primāro mērķa kritēriju

(vismaz 50 000/ μ l pēdējās 4 no 6 vizītēm laika posmā no 14. līdz 24. nedēļai). C788-047 un C788-048 pētījuma rezultāti ir redzami 4. tabulā.

4. tabula. Pētījumu rezultāti no placebo kontrolētajiem klīniskajiem pētījumiem

Pētījumu rezultāti	Statistikas parametri	Pētījums C788-047		Pētījums C788-048		Apkopotie pētījumi		Nereagējoša populācija 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)
Stabila trombocītu atbildes reakcija ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	TI 95 %	(5,7; 25,7)	(0, 0)	(7,4; 28,7)	(0, 12,2)	(9,5; 24,1)	(0, 6,0)	(5,9; 21,9)	(0,0, 0,0)
	p-vērtība	p ³ =0,0471		NS		p ³ =0,0071		p ³ =0,0287	
Piemērojams C788-049 ⁴ 12. nedēļā ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Pabeigts pētījums (24. nedēļā)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Iekļauj visus pacientus ar trombocītu skaitu un izslēdz pacientus, kuru trombocītu skaits tika mērīts pēc ārkārtas terapijas pēc 10. nedēļas.

² Stabila trombocītu atbildes reakcija tika prospektīvi definēta kā trombocītu skaits vismaz 50,000/ μ l pēdējās 4 no 6 vizītēm intervālā no 14. nedēļas līdz 24. nedēļai.

³ p vērtība no Fišera precīzā testa

⁴ C788-049: atklāta tipa pagarinājuma pētījums

⁵ Pacienti, kuri nereagēja uz terapiju pēc 12 nedēļām, bija piemēroti iekļaušanai atklāta tipa pagarinājuma pētījumā.

⁶ Uz ārstēšanu nereagējoša pacientu populācija tiek definēta kā pacientu apakšgrupa, kas iepriekš saņēma trīs vai vairākas ITP terapijas

Fosta = fostamatinibs; PBO = placebo; NS = neuzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību starp terapijas grupām

Sākotnējā terapeitiskā atbildes reakcija (trombocītu skaits \geq 50 000/ μ l) tika novērota 6 nedēļu laikā vairumam reagējušo pacientu (11 no 17 reagējušajiem pacientiem) un 12 nedēļu laikā no stabiliem reagējušajiem pacientiem.

Starp pacientiem, kuru atbildes reakcija bija stabila, trombocītu skaita mediāna palielinājās līdz 95 000/ μ l vizītēs pēc sākotnējās vizītes ar maksimālo skaitu 150 000/ μ l. Ārkārtas terapija bija nepieciešama 30 % un 45 % pacientiem, kuri attiecīgi saņēma fostamatinību vai placebo.

Placebo kontrolētos pētījumos asiņošana radās 29 % un 37 % pacientu, kuri attiecīgi saņēma fostamatinību un placebo. Ar vidējas vai smagas asiņošanas gadījumiem-saistītie nevēlamie notikumi (16,3 % salīdzinājumā ar 9,9 %) un nopietni nevēlamie notikumi (10,2 % salīdzinājumā ar 5,0 %) bija divas reizes lielāks placebo grupā, ja salīdzina ar fostamatinību grupu. Tikai viens patients fostamatinība grupā pieredzēja smagu ar asiņošanu saistītu notikumu (kontūziju), bet trīs pacientiem placebo grupā bija nopietni notikumi (asiņošana kuņģa-zarnu traktā, menorāģija un petēhija). Kopumā tika novērotas tendences ar asiņošanu saistītam samazinātam nevēlamo notikumu skaitam fostamatinība grupā salīdzinājumā ar placebo; atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas.

Turpmākās analīzes

Trombocītu skaita izmaiņas pacientiem, kurus ārstēja ar Tavlesse, tika analizētas sīkāk, kā norādīts 5. tabulā. Rezultāti ir parādīti attiecībā uz apjautāto populāciju (no pētījumiem C788-047 un C788-048) un uz ārstēšanu nereagējošu pacientu grupu, kas ir definēta kā pacientu apakšgrupa, kas saņēma trīs vai vairāk iepriekšējās ITP terapijas. Attiecībā uz visiem trombocītu skaita rādītājiem kopējā aptaujātā populācija ir salīdzināma ar uz ārstēšanu nereagējošu pacientu populāciju.

5. tabula. Trombocītu skaita kopsavilkums pa apakšgrupām — kopējā pacientu populācija (C788-047 un C788-048) un uz ārstēšanu nereaģējošu pacientu populācija

Parametri	Atlasītā populācija Fostamatinibs N = 101	Uz ārstēšanu nereaģējošu pacientu populācija Fostamatinibs N = 72
Atlasītais respondents ar trombocītu reakciju ($\geq 50000/\mu\text{l}$) 12.nedēļā, n (%)		
Jā	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Nē	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Trombocītu skaita izmaiņas no pamatlīmeņa ($/\mu\text{l}$) 12. nedēļā		
Mediāna	4000	3000
Diapazons	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)
Trombocītu mediānas sakaits ($/\mu\text{l}$)		
Mediāna	22000	16750
Diapazons	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Pagarinātais pētījums

C788-049 ir atklāta tipa pagarinājuma pētījums. Pacienti no C788-047 un C788-048, kuri pabeidza 24 nedēļu terapiju un kuri nereaģēja uz terapiju pēc 12 nedēļām, bija piemēroti iekļaušanai šajā pētījumā. Pacientu aklinātais nozīmējums terapijas grupai tika saglabāts no iepriekšējā pētījuma (fostamatinibs vai placebo), līdz ar to pacientu sākumdeva šajā pētījumā tika balstīta uz viņu galējo trombocītu skaitu.

FIT-3 pētījumā tika iekļauti 123 pacienti, 44 pacienti, kuri iepriekš randomizēti placebo grupā, un 79 pacienti, kuri iepriekš randomizēti fostamatiniba grupā.

Placebo krusteniskais plāns: Prospektīvi definētā analizē 44 pacienti, kuri ārstēti ar placebo iepriekšējā pētījumā, tika novērtēti attiecībā uz stabilu atbildes reakciju uz fostamatinibu (no pirmajam pētījuma 24 nedēļām) ar viņu placebo datiem kā salīdzinājumu šim objektīvajam mērījumam. Desmit no šiem pacientiem (22,7 %) (ietverot vienu pacientu, kurš tika klasificēts kā uz placebo reaģējošs iepriekšējā pētījumā), atbilda stabilas atbildes reakcijas kritērijiem. Tādējādi atšķirība atbildes reakcijā uz fostamatinibu salīdzinājumā ar placebo bija 20,5 % (95 % TI = 8,5–32,4).

Pagarinājums: Starp pacientiem, kuri sasniedza stabilu reakciju FIT-1, FIT-2 un FIT 3 pētījumos, 18 pacientiem trombocītu skaits vismaz 50 000/ μl apjomā saglabājās 12 mēnešus vai ilgāk.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atcēlusi pienākumu iesniegt pētījumu ar fostamatinibu rezultātus visām pediatrijas populācijas apakšgrupām trombocitopēnijas ārstēšanai pacientiem ar hronisku imūno trombocitopēniju (ITP), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju (piemēram, kortikosteroīdiem) (skatīt 4.2. apakšpunktu informācijai par lietošanu pediatrijas populācijā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas priekšzāles fostamatinibs tiek strauji pārvērstas to aktīvajā metabolītā R406, iespējams, ar zarnu enzīmiem.

Pēc fostamatiniba iekšķīgas lietošanas R406 vidējā absolūtā biopieejamība bija 55 % ar augstu mainīgumu (diapazonā 30–85 %). R406 vidējā T_{max} bija aptuveni 1,5 stundas (diapazons: 1 līdz 4 stundas). Nenožīmīgi fostamatiniba līmeņi tika konstatēti plazmā.

Pēc vienas fostamatiniba 150 mg iekšķīgi lietojamās devas R406 vidējās (\pm standarta novirze [SN]) iedarbības aplēses ir 550 (± 270) ng/ml C_{max} un 7080 (± 2670) ng/ml AUC. R406 iedarbība ir aptuveni

proporcionāla devai līdz 200 mg divas reizes dienā (1,3 reizes 150 mg devas). R406 uzkrājas aptuveni divkārtīgi vai trīskārtīgi līdz divām 100–160 mg devām dienā (0,67 līdz 1,06 reizes 150 mg deva).

Izkliede

Fostamatinibs lielā apmērā piesaistās plazmas proteīniem (98,3 % cilvēka plazmā) un atgriezeniski izkļiedējas asins šūnās. Izkļiedes vidējais (\pm SN) apjoms stabila stāvokļa R406 ir 256 (\pm 92) l.

Metabolisms

Fostamatinibs tiek metabolizēts zarnās ar sārmaino fosfatāzi kā galvenais aktīvais metabolīts R406. R406 tiek plaši metabolizēts, galvenokārt caur CYP450 vadītiem oksidācijas (ar CYP3A4) un glikuronidācijas (ar UDP glikuronoziltransferāzi [UGT]1A9) ceļiem. R406 ir sistēmiskās cirkulācijas dominējošā daļa, un pakļaušana kādam no R406 metabolītiem bija minimāla.

Eliminācija/ekskrēcija

Cilvēkiem R406 vidējais (\pm SN) terminālais pusperiods ir aptuveni 15 (\pm 4,3) stundas. Aptuveni 20 % no ievadītās radioaktivitātes izdalījās urīnā, galvenokārt R406 N-glikuronīda formā. Pamatvielas izdalīšanās nierēs bija zema. Atlikusī radioaktivitāte (~80 %) tika izdalīta fēcēs, galvenokārt ar 2 galvenajiem R406 metabolītiem.

Linearitāte/nelinearitāte

R406 farmakokinētika ir lineāra, un iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai līdz 200 mg divas reizes dienā (1,3 reizes 150 mg devas). R406 uzkrājas aptuveni divkārtīgi vai trīskārtīgi līdz divām 100–160 mg devām dienā (0,67 līdz 1,06 reizes 150 mg deva).

Mijiedarbība ar uzturu

Fostamatiniba lietošana ar augstu kaloriju un augstu tauku satura uzturu (iegūstot aptuveni 150, 250, un 500–600 kalorijas no proteīna, ogļhidrātiem un attiecīgi taukiem) palielināja R406 AUC par 23 % un C_{max} par 15 %, norādot uz to, ka fostamatinību var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

Īpašas populācijas

Populācijas farmakokinētikas analīzes uzrāda, ka fostamatinibs netiek mainīts atkarībā no vecuma, dzimuma, rases/etniskās piederības.

Fostamatiniba farmakokinētika netiek mainīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[CL_{Cr}] = 30$ līdz < 50 ml/min, aprēķināts ar Kokrofta-Golta vienādojumu un nieru slimību gala stadijā, kad nepieciešama dialīze) vai aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū klasifikācijas A, B un C grupa).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Divos fostamatiniba 4 nedēļu pētījumos žurkām (ar kalcija un nātrija sāļiem) tika novērota femorālās galviņas hondrodistrofija dažiem dzīvniekiem visaugstāko devu grupās (kas vēl terapijas laikā bija nepieaugušas/jaunas), un šis stāvoklis netika pilnībā novērsts līdz atvēršanās perioda beigām.

1 mēneša pētījumā jauniem trušiem fostamatinibs radīja kaula augšanas zonas displāziju proksimālā augšstilba un augšstilba-apakšstilba locītavā un samazinātu kaulu smadzeņu šūnu veidošanos augšstilbā vai krūšu kaulā ar devu 30 un 60 mg/kg/dienā. Paaugstināts deģenerētu/nekrotisku olnīcas pūslīšu skaits radās mātītēm visos fostamatiniba devu līmeņos (tostarp 10 mg/kg/dienā). Kaula augšanas zonām un olšūnām novērotās izmaiņas ir atbilstīgas antiangiogēnai ietekmei.

Fostamatinibs nebija kancerogēns 2 gadu pētījumā pelēm, kad dienas iekšķīgi lietojamā deva līdz 500/250 mg/kg/dienā tika ievadīta ar zondi, un tas nebija kancerogēns žurkām, ja 45 mg/kg/dienā ievadīti iekšķīgi ar zondi. Fostamatinibs un tā galvenais aktīvais metabolīts (R406) nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā vai klastogēns *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testā, vai *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav uzrādīta nevēlama ietekme uz tēviņu fertilitāti. Ņemot vērā, ka nav pierādījumu par mutagēnu vai klastogēnu potenciālu, nav bažu par tēviņu nodotiem iedzimtiem defektiem. Fertilitātes pētījumā ar iekšķīgi lietojamu fostamatinibu visi pārošanās (piemēram, pārošanās laiks, vaislas efektivitāte), spermatozoīdu novērtējumu (piemēram, skaits un motilitāte) un orgānu svara (piemēram, sēklinieku pāra svars) parametri žurku tēviņiem ar devām 40 mg/kg/dienā netika ietekmēti. Šī deva uzrāda R406 AUC, kas ir aptuveni 3,8 reizes lielāks par MRHD. Visi pārošanās un fertilitātes parametri žurku mātītēm ar devām 11 mg/kg/dienā netika ietekmēti. Šī deva uzrāda R406 AUC, kas ir līdzīga MRHD. Neliels grūtniecības skaitu samazinājums un pēcimplantācijas zaudējumu palielinājums tika novērots ar devu 25 mg/kg/dienā. Šī deva uzrāda R406 AUC, kas ir 2,6 reizes vairāk par MRHD.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos fostamatiniba lietošana grūsnām žurku un trušu mātītēm organoģenēzes laikā izraisīja nevēlamus attīstības iznākumus, kas ietvēra augļa mirstību (pēcimplantācijas zaudējums), augšanas parametru izmaiņas (mazāks augļa svars) un strukturālās patoloģijas (variācijas un malformācijas), pakļaujot mātītes iedarbībai (AUC), kas aptuveni 0,3 un attiecīgi 10 reizes pārsniedz iedarbību uz cilvēku maksimālajā ieteicamajā cilvēka devā (MRHD).

Žurku mātītēm tika novērots neliels grūtniecības skaitu samazinājums un pēcimplantācijas zaudējumu palielinājums. Neklīniskajos pētījumos tika noskaidrots, ka fostamatiniba lietošana grūsnības laikā var palielināt embrija zaudēšanas, kavētas attīstības un specifisku nieru malformāciju (tostarp aģenēzes) risku un saistītu uroģenitālo (piemēram, urīnvada) audu malformāciju risku, kā arī galveno asinsvadu un skeleta attīstības variācijas/malformācijas. Ietekme ir atbilstīga zināmiem fostamatiniba mērķiem, tostarp SYK (mērķis), VEGFR-2 (papildu mērķis) un RET-kināzi (papildu mērķis). Pamatojoties uz neklīniskiem pētījumiem, netiek prognozēts, ka pēc fostamatiniba lietošanas pārtraukšanas varētu rasties jebkādas latentas problēmas ar mātīšu grūsnību.

Grūsnām žurku un trušu mātītēm tika konstatēts, ka R406 šķērso placentu. Kopumā R406 koncentrācija mātīšu plazmā bija lielāka nekā R406 koncentrācija augļa plazmā.

Grauzējiem mātīšu pienā R406 tika konstatēts koncentrācijā, kas ir 5 līdz 10 reizes augstāka nekā mātīšu plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts

Nātrija hidroģēnkarbonāts

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Povidons (K30)

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts

Titāna dioksīds

Makrogols (3350)

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds

Sarkanais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Derīguma termiņš

5 gadus

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar alumīnija folija blīvējumu, kas paredzēts kā aizsarglīdzeklis pret atvēršanu, un ar baltu polipropilēna (PP) bērniem neatveramu vāciņu, kopā ar divām baltām, necaurspīdīgām ABPE mitrumu uzsūcošām kārbīņām (desikantiem), kas satur silikagelu.

Iepakojums lielums: 30 un 60 apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes
EU/1/19/1405/002

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 09. janvāris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši tad, ja saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes
fostamatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 126,2 mg fostamatiniba dinātrija heksahidrāta, kas ir līdzvērtīgs 100 mg fostamatiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Neizņemt desikantus

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1405/001 (100 mg apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TAVLESSE 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes
fostamatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 126,2 mg fostamatiniba dinātrija heksahidrāta, kas ir līdzvērtīgs 100 mg fostamatiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Neizņemt desikantus

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1405/001 (100 mg apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ KARTONA IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes
fostamatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 189,3 mg fostamatiniba dinātrija heksahidrāta, kas ir līdzvērtīgs 150 mg fostamatiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Neizņemt desikantus

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1405/002 (150 mg apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

TAVLESSE 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes
fostamatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 189,3 mg fostamatiniba dinātrija heksahidrāta, kas ir līdzvērtīgs 150 mg fostamatiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Neizņemt desikantus

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1405/002 (150 mg apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes

fostamatinib disodium hexahydrate

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Sk. 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TAVLESSE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TAVLESSE lietošanas
3. Kā lietot TAVLESSE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TAVLESSE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TAVLESSE un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir TAVLESSE

TAVLESSE satur aktīvo vielu fostamatinību. Zāļu iedarbības mērķis ir enzīms ar nosaukumu liesas tirozīnkināze, kam ir liela nozīme trombocītu iznīcināšanā. Šādā veidā TAVLESSE ierobežo trombocītu iznīcināšanu, ko veic imūnsistēma, un palielina trombocītu skaitu organismā. Tas palīdz samazināt nopietnas asiņošanas risku.

Kādam nolūkam TAVLESSE lieto

TAVLESSE lieto, lai ārstētu pacientus ar zemu trombocītu skaitu, ko rada hroniska imūnā trombocitopēnija (ITP), kad ITP iepriekšējā ārstēšana nav atbilstīgi iedarbojusies. ITP ir autoimūna slimība, kad organisma imūnsistēma uzbrūk trombocītiem asinīs un iznīcina tos. Trombocīti ir nepieciešami, lai palīdzētu izveidot recekļus un apturētu asiņošanu.

2. Kas Jums jāzina pirms TAVLESSE lietošanas

Nelietojiet TAVLESSE šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret fostamatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms TAVLESSE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par visām savām veselības problēmām, it īpaši, ja Jums:

- ir augsts asinsspiediens;
- ir aknu darbības traucējumi;
- ir grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecības iestāšanos;
- barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas kāds no tālāk norādītajiem simptomiem:

- ja Jums ir augsts asinsspiediens (hipertensija). Augsta asinsspiediena rašanās vai pasliktināšanās ir bieži sastopama cilvēkiem, kuri tiek ārstēti ar TAVLESSE, un var būt smagā formā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs asinsspiedienu. Ja nepieciešams, ārsts var nozīmēt Jums asinsspiedienu pazeminošas zāles vai mainīt pašreizējās zāles, lai ārstētu asinsspiedienu. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir galvassāpes, apjukums, reibonis, sāpes krūtīs vai elpas trūkums;
- ja Jūsu āda vai acis ir dzeltenīgas (dzelte), vai Jums ir sāpes vēderā vai tā pietūkums, kāju un potīšu pietūkums, niezoša āda, neparasti tumšs urīns, bāla izkārnījumu krāsa vai asiņaini vai darvas krāsas izkārnījumi, hronisks nogurums, slikta pašsajūta vai sāpes kuņģī un apetītes zudums. Izmaiņas aknu darbības asins analīžu rādītājos ir bieži sastopamas, lietojot šīs zāles. Tie var būt aknu darbības traucējumu simptomi. Aknu darbība traucējumi var rasties un var būt nopietni. Jūsu ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi aknas darbojas, kamēr tiek lietotas šīs zāles;
- ja Jums ir caureja. Tā ir bieži sastopama cilvēkiem, kuri tiek ārstēti ar šīm zālēm, un var būt smaga. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir caureja, kamēr lietojat šīs zāles. Jūsu ārsts var ieteikt uztura izmaiņas, dzert vairāk ūdens vai nozīmēt pretcaurejas zāles, lai ierobežotu simptomus.
- ja Jums ir stiprs drudzis (nopietnas infekcijas pazīme), drebuļi, slikta pašsajūta vai vispārīga pašsajūtas pasliktināšanās. Jūsu ārsts regulāri veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu balto asins šūnu skaitu, un var jūs informēt par balto asins šūnu skaita samazināšanos (neitropēniju). Balto asins šūnu skaita samazinājums ir bieži sastopams, lietojot šīs zāles, un var būt nopietns. Tas var palielināt infekcijas risku, tostarp nopietnas infekcijas.

Bērni un pusaudži

TAVLESSE nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Šajā vecuma grupā TAVLESSE nav pētītas.

Citas zāles un TAVLESSE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Lietojot TAVLESSE vienlaikus ar citām zālēm, var tikt ietekmēts veids, kā citas zāles iedarbojas, un citas zāles var ietekmēt TAVLESSE iedarbību.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- ketokonazols, šīs zāles parasti lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- rimfampicīns, šīs zāles parasti lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- simvastatīns un rosuvastatīns, šīs zāles parasti lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- digoksīns, šīs zāles parasti lieto, lai ārstētu dažādus sirds stāvokļus, piemēram, priekškambaru mirdzēšanu, priekškambaru plandīšanos un sirds mazspēju;
- midazolams, šīs zāles parasti lieto nomierināšanai vai trauksmes ārstēšanai.
- antikoagulanti, šīs zāles parasti lieto asins recekļu veidošanās novēršanai;
- nelfinavīrs, šīs zāles parasti lieto HIV infekciju ārstēšanai;
- verapamils, šīs zāles parasti lieto, lai ārstētu dažādus sirds stāvokļus, piemēram, augstu asinsspiedienu;
- ranitidīns, šīs zāles parasti lieto dedzinošas sajūtas krūšu apvidū ārstēšanai;
- etinilestradiols, šīs zāles parasti lieto kontracepcijai;
- pioglitazons, šīs zāles parasti lieto 2. tipa diabēta ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

TAVLESSE nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Zāles var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam vai radīt iedzimtus defektus.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ir jālieto uzticama kontracepcija, kamēr lietojat TAVLESSE, un tā jāturpina lietot vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas lietošanas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā.

Barošana ar krūti

TAVLESSE nav ieteicams lietot, kamēr baro ar krūti. TAVLESSE terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas nedrīkst barot ar krūti.

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Fertilitāte

Fostamatinibs var ietekmēt sievietes spēju ieņemt un dzemdēt bērnu. Ja Jums par to ir bažas, konsultējieties ar ārstu. Nav ietekmes uz vīriešu fertilitāti.

Fostamatinibs satur nātriju

Fostamatiniba 100 mg viena apvalkotā tablete satur 23 mg nātrija (pārtikas/vārāmās sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 1,2 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Fostamatiniba 150 mg viena apvalkotā tablete satur 34 mg nātrija (pārtikas/vārāmās sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 1,7 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot TAVLESSE

Cik daudz lietot

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms terapijas sākšanas ārsts noteiks trombocītu skaitu.

TAVLESSE ieteicamā deva ir 100 mg divas reizes dienā (viena 100 mg tablete).

Tomēr ārsts pārbaudīs trombocītu skaitu terapijas ar TAVLESSE laikā un var pielāgot devu pēc nepieciešamības.

Pēc terapijas ar TAVLESSE uzsākšanas devu var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā (viena tablete 150 mg) atkarībā no trombocītu skaita izmaiņām un panesamības. Nedrīkst pārsniegt dienas devu 300 mg (divas 150 mg tabletes).

Ja nereaģēsiet uz terapiju ar fostamatinibu, ārsts pārtrauks terapiju.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai augsts asinsspiediens, ārsts var sākotnēji nozīmēt mazāku devu.

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības (piemēram, augsts asinsspiediens, aknu darbības traucējumi, caureja vai balto asins šūnu skaita samazināšanās), ārsts var samazināt devu vai uz laiku pārtraukt vai vispār izbeigt terapiju.

Kā lietot TAVLESSE

Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni.

TAVLESSE var lietot ar uzturu vai ēdienreizi starplaikā.

Kuņģa darbības traucējumu gadījumā lietojiet tabletes ar uzturu.

Ja Jums ir vemšana

Ja kādā brīdī pēc TAVLESSE lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu tableti. Lietojiet nākamo devu ierastajā plānotajā laikā.

Ja esat lietojis TAVLESSE vairāk nekā noteikts

Ja lietojāt pārāk daudz TAVLESSE, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot TAVLESSE

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā plānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot TAVLESSE

Ir svarīgi lietot TAVLESSE tik ilgi, kamēr ārsts Jums to izraksta. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts nav tā norādījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

TAVLESSE var radīt nopietnas blakusparādības. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām – vai nu pirmo reizi, vai kāda no tām pasliktinās (skatīt arī 2. punktu):

- stiprs drudzis. Drudzis ir saistīts ar zemu balto asins šūnu līmeni (febrilo neitropēniju) vai infekciju;
- caureja;
- plaušu infekcija un iekaisums (pneimonija). Simptomi ir elpas trūkums, sāpes krūtīs un izmainītas krāsas gļotas;
- dzelte, sāpes vēderā vai tā pietūkums, kāju un potīšu pietūkums, niezoša āda, neparasti tumšs urīns, bāla izkārnījumu krāsa vai asiņaini vai darvas krāsas izkārnījumi, hronisks nogurums, slikta dūša vai vemšana un apetītes zudums. Tie var būt aknu darbības traucējumu simptomi;
- pārmērīgi augsts asinsspiediens, kas var izraisīt insultu (hipertensīvā krīze). Simptomi ir galvassāpes, apjukums un reibonis.

Citas blakusparādības

Papildus iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām var rasties arī citas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, caureja, slikta dūša vai vemšana un bieža vēdera izeja;
- paaugstināts asinsspiediens;
- normām neatbilstoši asins analīžu rezultāti, kas attiecas uz aknu darbību;
- reibonis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems balto asins šūnu skaits jeb neitropēnija;
- sāpes kuņģī;
- sāpes krūtīs;
- nogurums;
- gripai līdzīgi simptomi;
- deguna vai rīkles infekcijas, piemēram, sāpes kaklā vai parasta saaukstēšanās;

- elpceļu infekcija, piemēram, bronhīts;
- garšas izmaiņas;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai pamanāt kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TAVLESSE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TAVLESSE satur

- Aktīvā viela ir fostamatiniba dinātrija heksahidrāts.
TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes
TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes
- Citas sastāvdaļas ir:
 - mannīts, nātrija hidroģēnkarbonāts, nātrija cietes glikolāts (A tips), povidons (K30), magnija stearāts
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols (3350), talks, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds

TAVLESSE ārējais izskats un iepakojums

TAVLESSE 100 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir apaļa, abpusēji izliekta, ar tumši oranžu apvalku. Tirdzniecībā pieejamajām tabletēm vienā pusē ir iespiedums “R” un otrā pusē – “100”.

Pieejamas pudelītē, kas satur 30 un 60 apvalkotās tabletes. Katrai pudelītei ir 2 mitruma uzsūcēji (desikanti).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

TAVLESSE 150 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir ovāla, abpusēji izliekta, ar gaiši oranžu apvalku. Tirdzniecībā pieejamajām tabletēm vienā pusē ir iespiedums “R” un otrā pusē – “150”.

Pieejamas pudelītē, kas satur 30 un 60 apvalkotās tabletes. Katrai pudelītei ir 2 mitruma uzsūcēji (desikanti).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{mēnesis GGGG}>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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