

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 126.2 mg ta' fostamatinib disodium hexahydrate ekwivalenti għal 100 mg ta' fostamatinib

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola ta' 100 mg fiha 23 mg ta' sodium (minn eċċipjenti u fostamatinib disodium hexahydrate).

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 189.3 mg ta' fostamatinib disodium hexahydrate ekwivalenti għal 150 mg ta' fostamatinib.

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola ta' 150 mg fiha 34 mg ta' sodium (minn eċċipjenti u fostamatinib disodium hexahydrate). Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita ta' madwar 9.0 mm, tonda, bikonvessa, b'kulur oranġjo skur imnaqqxa b'"100" fuq naħa waħda u "R" fuq in-naħa l-oħra.

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita ta' madwar 7.25 mm x 14.5 mm, ovali, bikonvessa, b'kulur oranġjo ċar imnaqqxa b'"150" fuq naħa waħda u "R" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

TAVLESSE huwa indikat għat-trattament ta' tromboċitopenija immuni kronika (ITP) f'pazjenti adulti li ma rawx effett bi trattamenti oħra (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-trattament b'fostamatinib għandu jinbada u jibqa' taħt is-supervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku.

### Požoloġija

Ir-reqwiziti ta' dożaġġ ta' fostamatinib għandhom jiġu individwalizzati skont l-għadd ta' pjastrini tal-pazjent. Għandha tintuża d-doża l-aktar baxxa ta' fostamatinib biex jinkiseb u jinżamm għadd ta' pjastrini ta' mill-inqas 50,000/ $\mu$ L. L-aġġustamenti tad-doża huma bbażati fuq ir-rispons tal-għadd ta' pjastrini u t-tollerabbiltà (ara tabella 2).

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' fostamatinib hija ta' 100 mg darbtejn kuljum.

Wara li jinbeda fostamatinib, id-doża tista' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum wara 4 ġimgħat skont l-għadd ta' pjastrini u t-tollerabbiltà. M'għandhiex tinqabeż doża ta' kuljum ta' 300 mg.

### Doża maqbuża

Fil-każ ta' doża maqbuża ta' fostamatinib, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss tagħhom fil-ħin skedat regolari tagħha.

### Waqfien

It-trattament b'fostamatinib għandu jitwaqqaf wara 12-il ġimgħa ta' terapija b'fostamatinib jekk l-għadd ta' pjastrini ma jiżdiedx għal livell suffiċjenti biex tiġi evitata fsada klinikament importanti.

### Monitoraġġ u modifikazzjonijiet fid-doża

Il-modifikazzjoni fid-doża ta' fostamatinib hija rakkomandata skont it-tollerabbiltà u l-għadd ta' pjastrini. Il-ġestjoni ta' xi reazzjonijiet avversi tista' tkun teħtieġ interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża (ara tabella 1 u tabella 2).

Ematoloġija klinika, testijiet tal-pessjoni tad-demem u tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati regolarment matul terapija b'fostamatinib (ara sezzjoni 4.4.) u d-dożaġġ għandu jiġi aġġustat kif deskritt fit-tabella 1. Pereżempju, jekk pazjent ikun fuq id-doża massima fi żmien ta' reazzjoni avversa, l-ewwel tnaqqis fid-doża jkun minn 300 mg/jum għal 200 mg/jum.

**Tabella 1: Skeda ta' tnaqqis fid-doża**

Doża ta' Kuljum	Mogħtija bhala:	
	AM	PM
300 mg/jum	150 mg	150 mg
200 mg/jum	100 mg	100 mg
150 mg/jum	150 mg <sup>1</sup>	---
100 mg/jum <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

<sup>1</sup> Fostamatinib darba kuljum għandu jittiehed filgħodu.

<sup>2</sup> Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis fid-doża taħt 100 mg/jum, waqqaf fostamatinib.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi huma pprovduti f'tabella 2.

**Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi**

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Azzjoni rakkomandata</b>
<b>Ipertensjoni</b>	
Stadju 1: sistolika bejn 130-139 jew diastolika bejn 80-89 mmHg	Ibda jew żid id-doża ta' medikazzjoni antiipertensiva għall-pazjenti b'riskju kardjovaskulari akbar, u aġġusta kif meħtieġ sakemm il-pessjoni tad-dem (BP) tkun ikkontrollata. Jekk il-mira tal-BP ma tintlaħaqx wara 8 ġimgħat, naqqas fostamatinib għad-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).
Stadju 2: sistolika mill-inqas 140 jew diastolika mill-inqas 90 mmHg	Ibda jew żid id-doża ta' medikazzjoni antiipertensiva, u aġġusta kif meħtieġ sakemm il-BP tkun ikkontrollata. Jekk il-BP tibqa' 140/90 mmHg jew oġhla għal aktar minn 8 ġimgħat, naqqas fostamatinib għad-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1). Jekk il-BP tibqa' 160/100 mmHg jew oġhla għal aktar minn 4 ġimgħat minkejja terapija antiipertensiva aggressiva, interrompi jew waqqaf fostamatinib.
Kriżi ipertensiva: sistolika ta' aktar minn 180 u/jew diastolika ta' aktar minn 120 mmHg	Interrompi jew waqqaf fostamatinib. Ibda jew żid id-doża ta' medikazzjoni antiipertensiva, u aġġusta kif meħtieġ sakemm il-BP tkun ikkontrollata. Jekk il-BP tiritorna għal inqas mill-mira tal-BP, erga' ibda fostamatinib bl-istess doża ta' kuljum. Jekk il-BP ripetuta tkun 160/100 mmHg jew oġhla għal aktar minn 4 ġimgħat minkejja trattament antiipertensiv aggressiv, waqqaf fostamatinib.
<b>Epatotossicità</b>	
AST/ALT hija ta' 3 x ULN jew oġhla u inqas minn 5 x ULN	Jekk il-pazjent ikun sintomatiku (eż., dardir, rimettar, uġiġh addominali): Interrompi fostamatinib. Ivverifika mill-ġdid l-LFTs kull 72 siegħa sakemm il-valuri tal-ALT/AST ma jibqgħux għoljin (inqas minn 1.5 x ULN) u l-BL totali tibqa' inqas minn 2 x ULN. Kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).  Jekk il-pazjent ikun asintomatiku: Ivverifika mill-ġdid l-LFTs kull 72 siegħa sakemm l-ALT/AST ikun inqas minn 1.5 x ULN) u l-BL totali tibqa' inqas minn 2 x ULN. Ikkunsidra interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża ta' fostamatinib jekk l-ALT/AST u t-TBL jibqgħu f'din il-kategorija (AST/ALT huwa 3 sa 5 x ULN; u l-BL totali jibqa' inqas minn 2 x ULN). Jekk jiġi interrott, kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1) meta l-ALT/AST ma jkunux għadhom għoljin (inqas minn 1.5 x ULN) u l-BL totali tibqa' inqas minn 2 x ULN.
AST/ALT huwa ta' 5 x ULN jew oġhla u l-BL totali hija inqas minn 2 x ULN	Interrompi fostamatinib. Ivverifika mill-ġdid l-LTF kull 72 siegħa: Jekk l-AST u l-ALT jonqsu, ivverifika mill-ġdid sakemm l-ALT u l-AST ma jkunux għadhom għoljin (inqas minn 1.5 x ULN) u l-BL totali tibqa' inqas minn 2 x ULN; kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1). Jekk l-AST/ALT jippersistu f'5 x ULN jew oġhla għal ġimagħtejn jew aktar, waqqaf fostamatinib.
AST/ALT hija ta' 3 x ULN jew oġhla u l-BL totali hija akbar minn 2 x ULN	Waqqaf fostamatinib.

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Azzjoni rakkomandata</b>
BL mhux ikkonjugata għolja (indiretta) fin-nuqqas ta' anormalitajiet oħra tal-LFT	Kompli fostamatinib b'monitoraġġ frekwenti minhabba li ż-żieda iżolata f'BL mhux ikkonjugata (indiretta) tista' tkun minhabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1.
<b>Dijarea</b>	
Dijarea	Immaniġġja d-dijarea permezz ta' miżuri ta' sostenn (eż., bidliet fid-dieta, idratazzjoni u/jew medikazzjoni kontra d-dijarea) kmieni wara l-bidu sakemm is-sintomu(i) jkun(u) solvut(i). Jekk is-sintomu(i) jsir(u) sever(i) (Grad 3 jew aktar), interrompi temporanjament fostamatinib. Jekk id-dijarea titjeb għal hafifa (Grad 1), kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).
<b>Newtropsenja</b>	
Newtropsenja	Jekk jonqos l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC inqas minn $1.0 \times 10^9/L$ ) u jibqa' baxx wara 72 siegħa, interrompi temporanjament fostamatinib sakemm jiġi rizolt (ANC oghla minn $1.5 \times 10^9/L$ ). Kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).

ALT = alanina aminotransferazi; AST = aspartataminotransferazi; BP = pressjoni tad-demem; BL = bilirubina; ULN = limitu ta' fuq tan-normal; ANC = għadd assolut ta' newtrofili

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliwi*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Fostamatinib ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat, għandu jsir il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied matul terapija b'fostamatinib. Jista' jkun meħtieġ l-aġġustament tal-kors tad-doża skont l-għadd ta' pjastrini u t-tollerabbiltà (ara tabella 1 u tabella 2, u sezzjoni 4.4).

##### *Anzjani*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Fostamatinib m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena minhabba reazzjonijiet avversi fuq għadam li qed jikber attivament osservati fi studji mhux kliniċi (ara sezzjoni 5.3).

##### Metodu ta' kif għandu jingħata

Fostamatinib huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu darbtejn kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Fil-każ ta' taqlib fl-istonku, il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel.

### **4.3. Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

#### 4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-informazzjoni hija bbażata fuq il-popolazzjoni ITP ikkontrollata bil-plaċebo, sakemm ma jkunx speċifikat.

##### Eċċipjenti:

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita fihom 23 mg ta' sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 1.2 % tat-teħid massimu ta' kuljum rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita fihom 34 mg ta' sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 1.7 % tat-teħid massimu ta' kuljum rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

##### Ipertensjoni

Fuq il-firxa ta' dozi studjati f'voluntiera b'saħħithom, l-effett ta' R406 (il-metabolit attiv ewlieni ta' fostamatinib) fuq il-BP jidher li huwa dipendenti fuq id-doża u jvarja fost l-individwi. Fil-popolazzjoni ITP ikkontrollata bil-plaċebo, għet irrappurtata pressjoni tad-demmi miżjuda, inkluż l-iżvilupp tal-ipertensjoni, f'pazjenti ttrattati b'fostamatinib. Kriżi ipertensiva seħħet f'pazjent 1 (1 %). Pazjenti b'ipertensjoni li kienet teżisti minn qabel jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għall-effetti ipertensivi ta' fostamatinib. Fi studji kliniċi, l-effetti tal-pressjoni tad-demmi għadew fi żmien ġimgha mit-twaqqif tat-trattament.

Il-pressjoni tad-demmi tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata kull ġimagħtejn sakemm tkun stabbli, imbagħad kull xahar, u tiġi aġġustata jew tinbeda terapija antiipertensiva biex tiġi żgurata ż-żamma tal-kontroll tal-pressjoni tad-demmi matul it-terapija b'fostamatinib. Jekk pressjoni tad-demmi miżjuda tibqa' tippersisti minkejja t-terapija xierqa, it-tabib għandu jikkunsidra l-interruzzjoni, it-tnaqqis jew il-waqfien tad-doża ta' fostamatinib (ara sezzjoni 4.2).

##### Anormalitajiet tat-test tal-funzjoni tal-fwied u riskju ta' epatotossicità

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, l-ittestjar fil-laboratorju wera livelli massimi tal-ALT/AST aktar minn 3 x l-ogħla limitu normali (ULN) f'9 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib u l-ebda pazjent li ngħataw plaċebo.

Data skarsa tissuggerixxi zieda fir-riskju ta' iperbilirubinemija f'pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi ta' UGT1A1, eż. Gilbert, it-tabib għandu jimmonitorja dawn il-pazjenti ta' spiss (ara sezzjoni 4.2).

Għall-pazjenti kollha, b'mod ġenerali it-transaminases irkupraw għal-livelli tal-linja bażi fi żmien ġimagħtejn sa 6 ġimghat ta' modifikazzjoni fid-doża. It-tabib għandu jimmonitorja t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kull xahar waqt il-trattament. Jekk iż-zieda fl-ALT jew l-AST tiżdied aktar minn 3 x l-ULN, it-tabib għandu jimmaniġġja l-epatotossicità permezz ta' interruzzjoni, tnaqqis jew waqfien tat-trattament. Żidiet konkomitanti fil-bilirubina totali akbar minn 2 X ULN għandhom iwasslu għat-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

##### Għadd sħiħ tad-demmi (CBCs)

It-tabib għandu jimmonitorja s-CBCs, inkluż l-għadd ta' pjastrini, kull xahar sakemm jinkiseb għadd ta' pjastrini stabbli (tal-inqas ta' 50,000/ $\mu$ L). Wara dan, it-tabib għandu jkompli jissorvelja s-CBCs, inkluż in-newtrofili, b'mod regolari.

##### Dijarea

Id-dijarea hija r-reazzjoni avversa l-aktar komuni bit-trattament ta' fostamatinib, iżda d-dijarea severa seħħet f'1 % tal-pazjenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp tad-dijarea u għandhom jiġu mmaniġġjati bl-użu ta' miżuri ta' kura ta' sostenn (eż., bidliet fid-dieta, idratazzjoni

u/jew medicina kontra d-dijarea) kmieni wara l-bidu tas-sintomi. Jekk id-dijarea ssir severa (Grad 3 jew oghla), l-ghoti ta' fostamatinib għandu jiġi interrott, imnaqqas, jew imwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

### Newtopenija

In-newtopenija seħhet f'7 % tal-pazjenti ttrattati b'fostamatinib; in-newtopenija bid-deni seħhet f'1 % tal-pazjenti. Il-pazjenti b'newtopenija jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet.

It-tabib għandu jimmonitorja l-għadd ta' newtrofilu assolut kull xahar. It-tabib għandu jimmaniġġja t-tossicità b'interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif ta' fostamatinib (ara sezzjoni 4.2).

### Infezzjonijiet

Ġew irrappurtati infezzjonijiet, inklużi pulmonite u infezzjonijiet fl-apparat respiratorju waqt provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal infezzjoni waqt it-trattament. Ir-riskju u l-benefiċċju li titkompla terapija waqt infezzjoni għandhom jiġu evalwati mit-tabib.

### Immudellar mill-gdid tal-għadam

Minhabba li fostamatinib intwera *in vitro* li mhux biss jimmira SYK iżda wkoll tyrosine kinases oħra li huma involuti fil-metaboliżmu tal-għadam (eż., VEGFR, RET), kwalunkwe effett potenzjali mhux immirat fuq l-immudellar mill-gdid jew il-formazzjoni tal-għadam jibqa' mhux determinat, speċjalment f'pazjenti b'osteoporozzi, pazjenti bi ksur jew adulti żgħażaġh fejn il-fużjoni epifizeali għadha ma seħhitx. Għaldaqstant huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib f'dawn il-pazjenti. Ir-riskju u l-benefiċċju li titkompla t-terapija matul il-fejqa ta' ksur fl-għadam għandu jiġi evalwat bir-reqqa mit-tabib.

## **4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq fostamatinib

L-użu konkomitanti ta' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4 (600 mg darba kuljum għal 8 ijiem) ma' doża waħda ta' 150 mg ta' fostamatinib naqqas l-AUC ta' R406 b'75 % u  $s-C_{max}$  b'59 %.

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma' induttori qawwija ta' CYP3A4 inaqqas l-esponiment għal R406, li jista' jirriżulta f'effikaċja mnaqqa. Għaldaqstant, l-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma' induttori qawwijn ta' CYP3A4 mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 iżid l-esponiment għal R406 (il-metabolit attiv ewlieni), li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal tossiċitajiet ta' fostamatinib li jistgħu jeħtieġu tnaqqis fid-doża (ara t-tabella 2) meta mogħtija fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għal trattament b'inibitur qawwi ta' CYP3A4 ta' perjodi iqsar, eż. trattament antifungali jew antibatteriku, tnaqqis fid-doża jista' jiġi ġġustifikat mill-bidu tat-trattament addizzjonali. Tnaqqis doppju fil-frekwenza tad-doża (jiġifieri minn 150 mg darbtejn kuljum għal 150 mg darba kuljum jew 100 mg darbtejn kuljum għal 100 mg darba kuljum) ta' fostamatinib fil-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 huwa ġustifikat. It-tabib għandu jikkunsidra li jerga' jibda d-doża ta' fostamatinib li ntużat qabel l-użu konkomitanti ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 għal jumejn sa 3 ijiem wara t-twaqqif tal-inibitur.

L-użu konkomitanti ta' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4 (200 mg darbtejn kuljum għal 3.5 ijiem) ma' doża waħda ta' 80 mg ta' fostamatinib (0.53 darba id-doża ta' 150 mg) żied l-AUC ta' R406 b'102 % u  $s-C_{max}$  b'37 %.

Prodotti mediċinali oħra b'potenzjal qawwi ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 meta jingħataw flimkien ma' fostamatinib huma:

*boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir u ritonavir, elvitegravir u ritonavir, meraq tal-grejpfrut, indinavir u ritonavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir u ritonavir, paritaprevir u ritonavir u (ombitasvir u/jew dasabuvir), posaconazole, ritonavir, saquinavir u ritonavir, telaprevir, tipranavir u ritonavir, troleandomycin, voriconazole, clarithromycin, diltiazem, idelalisib, nefazodone, nelfinavir*

L-użu konkomitanti ta' verapamil, inibitur moderat ta' CYP3A4 (80 mg tliet darbjet kuljum għal 4 ijiem) ma' doża waħda ta' 150 mg ta' fostamatinib żied l-AUC ta' R406 (il-metabolit attiv ewlieni) b'39 % u s-C<sub>max</sub> b'6 %.

#### *Żieda fil-pH gastriku ma taffettwax l-esponiment ta' R406*

L-għoti flimkien ta' fostamatinib ma' 150 mg ranitidine, imblokkatur ta' H<sub>2</sub> li jżid il-pH gastriku ma kellux impatt klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' R406.

#### *Effetti ta' fostamatinib fuq prodotti mediċinali oħra*

##### *Substrat ta' CYP3A4*

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' xi prodotti mediċinali tas-substrat CYP3A4. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċitajiet ta' prodotti mediċinali tas-substrat ta' CYP3A4, li jistgħu jehtieġu tnaqqis fid-doża meta jingħataw fl-istess hin ma' fostamatinib.

L-użu konkomitanti ta' simvastatin (doża waħda ta' 40 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' simvastatin b'64 % u s-C<sub>max</sub> b'113 % u l-AUC ta' simvastatin acid b'66 % u s-C<sub>max</sub> bi 83 %.

L-użu konkomitanti ta' midazolam (doża waħda ta' 7.5 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' midazolam bi 23 % u s-C<sub>max</sub> b'9%.

L-użu konkomitanti ta' kontraċettiv ormonali kkombinat li fih 0.03 mg etinilestradjol ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC bi 28 % u s-C<sub>max</sub> b'34 %.

##### *BCRP u substrat ta' P-gp*

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' substrati ta' P-gp (eż. digoxin) u substrati ta' BCRP (eż. rosuvastatin). It-tossiċitajiet ta' dawn il-mediċini għandhom jiġu mmonitorjati peress li jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża meta jingħataw fl-istess hin ma' fostamatinib. Għal rosuvastatin, għandha tiġi kkunsidrata bidla għal trattament ieħor u għal digoxin, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ addizzjonali tal-mediċina terapewtika.

L-użu konkomitanti ta' rosuvastatin (doża waħda ta' 20 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' rosuvastatin b'95 % u s-C<sub>max</sub> bi 88 %.

L-użu konkomitanti ta' digoxin (0.25 mg darba kuljum) fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' digoxin b'37 % u s-C<sub>max</sub> b'70%.

##### *Substrat ta' CYP2C8*

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma jaffettwax l-esponiment ta' mediċini tas-substrat ta' CYP2C8. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' mediċina tas-substrat ta' CYP2C8.

L-użu konkomitanti ta' pioglitazone (doża waħda ta' 30 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' pioglitazone bi 18 % u naqqas is-C<sub>max</sub> bi 17 %. L-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' hydroxyl-pioglitazone naqsu b'10 % u b'9 %, rispettivament.



### *Effett fuq il-warfarina*

Peress li l-inibizzjoni ta' SYK jista' jkollha effetti potenzjali fuq l-aggregazzjoni tal-pjastrini, l-attività antikoagulanti (eż. INR), fejn rilevanti, għandha tiġi mmonitorjata meta jingħataw flimkien antikoagulanti b'indici terapewtiku dejjaq bħall-warfarina, ma' fostamatinib.

L-ghoti flimkien ma' inibitur ta' JAK, TPO-RAs, rituximab u agenti ta' modulazzjoni immuni oħra ma ġiex investigat.

### *Studji in vitro*

Fostamatinib huwa inibitur tat-trasportatur tal-effluss tal-P-gp uman *in vitro*.

CYP3A4 u UGT1A9 huma involuti fil-metabolizmu ta' R406. R406 huwa substrat ta' P-gp iżda mhux ta' trasportaturi ewlenin oħra (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2, u BCRP). R406 jista' jinibixxi CYP3A4 u BCRP, u jista' jindući attività ta' CYP2C8. R406 mhuwiex inibitur ta' CYP2C8 u UGT2B7.

R406 huwa inibitur ta' UGT1A1. L-inibizzjoni ta' UGT1A1 tista' tirriżulta f'żieda fil-bilirubina mhux ikkonjugata fin-nuqqas ta' anormalitajiet oħrajn tal-LFT. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għat-tossicità għal mediċini li jiġu metabolizzati b'mod estensiv minn UGT1A1.

Għalkemm R406 ma juri l-ebda attività inibitorja kontra UGT2B7 *in vitro* u huwa kkunsidrat bħala inibitur dgħajef ta' UGT1A1 *in vivo*, l-effett fuq UGTs oħra ma ġiex determinat. Għalhekk, il-potenzjal ta' PK DDI għal għoti flimkien ma' acetaminophen jibqa' mhux determinat.

## **4.6. Fertilità, tqala u treddigh**

### *Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni*

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effikaċi waqt it-trattament u għal tal-inqas xahar wara l-aħħar doża.

### *Tqala*

Fuq il-baži tas-sejbiet minn studji f'annimali u l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, fostamatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala. Nisa tqal għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Tqaliet li sehew waqt il-provi kliniċi wasslu għal trabi tat-twelid b'saħħithom kif ukoll għal trabi li twieldu mejta/aborti spontanji u korrimenti (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Jekk pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tiehu fostamatinib, it-terapija għandha titwaqqaf. Fostamatinib m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara 4.3 u 5.3).

### *Treddigh*

Mhux magħruf jekk fostamatinib/metaboliti humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' metaboliti ta' fostamatinib fil-ħalib tas-sider (ara 5.3) Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'fostamatinib u għal tal-inqas xahar wara l-aħħar doża.

### *Fertilità*

M'hemmx data dwar l-effett ta' fostamatinib fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbaži tas-sejba ta' rati ta' tqala mnaqqsa fi studji f'annimali, fostamatinib jista' jaffettwa l-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

Studji f'animali ma wrew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irġiel. Minhabba li ma hemm l-ebda evidenza għal potenzjal mutaġeniku jew klastoġeniku, ma hemm l-ebda tħassib għal difetti tat-twelid medjati mir-raġel.

#### 4.7. Effetti fuq il-hila biex issuq u tħaddem magni

Fostamatinib mhux mistenni jaffettwa l-hila biex issuq jew tħaddem magni. Il-pazjent għandu jevita li jsuq karożzi jew juża magni jekk iħossu stordut.

#### 4.8. Effetti mhux mixtieqa

##### *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*

Fi studji kkontrollati bil-plaċebo tal-ITP, ir-reazzjonijiet avversi serji għal mediċina kienu newtropsenja bid-deni, dijarea, pulmonite u kriżi ipertensiva, li kull waħda seħħet f'1 % tal-pazjenti li nġhataw fostamatinib. Barra minn hekk, reazzjonijiet avversi severi li ġew osservati f'pazjenti li nġhataw fostamatinib kienu jinkludu dispnea u ipertensjoni (it-tnejn 2 %); u newtropsenja, artralġja, uġiġħ fis-sider, dijarea, sturdament, nefrolitjażi, uġiġħ f'estremitajiet, uġiġħ fis-snien, sinkope u ipoksija (kollha 1 %).

##### *Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi*

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati mill-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo u organizzati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi primarja (SOC) għal kull terminu ppreferut f'MedDRA. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza fi hdan kull SOC, u pprezentati f'ordni ta' serjetà li tonqos. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 3: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi**

SOC ta' MedDRA	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Pulmonite
	Komuni	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni fl-apparat respiratorju, bronkite, infezzjoni tal-apparat respiratorju t'isfel, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju ta' fuq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Newtropsenja, newtropsenja bid-deni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Sturdament
	Komuni	Disġewżja, uġiġħ ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni	Ipertensjoni
	Hafna	Kriżi ipertensiva
Disturbi gastro-intestinali	Mhux komuni	Kriżi ipertensiva
	Komuni hafna	Dijarea, dardir, moviment frekwenti tal-imsaren
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, uġiġħ addominali
	Komuni	Raxx, raxx eritematuż, raxx makulari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Uġiġħ fis-sider, għeja, mard bhall-influwenza
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-pessjoni tad-demem (BP), BP dijastolika anormali, żieda fil-BP dijastolika, żieda fil-BP sistolika, żieda fl-enzimi tal-fwied, test tal-funzjoni tal-fwied anormali

SOC ta' MedDRA	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
	Komuni	Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili

#### *Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula*

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar irrapportati b'mod komuni assoċjati ma' fostamatinib kienu ipertensjoni, anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied, dijarea, newtopenija u infezzjonijiet.

#### *Ipertensjoni*

Iż-żidiet fil-pressjoni tad-demmi kienu dipendenti fuq id-doża fi studji minn kmieni b' fostamatinib f'individwi b'saħħithom (ara sezzjoni 4.4). L-avvenimenti tal-ipertensjoni kienu reversibbli jiem wara t-twaqqif tad-doża f'dawn l-individwi.

Fil-popolazzjoni ikkontrollata bil-plaċebo tal-ITP, ġew irrapportati reazzjonijiet avversi relatati mal-ipertensjoni għal 27.5 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib u 12.5 % tal-pazjenti li ngħataw il-plaċebo fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo. Ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-ipertensjoni kienu fil-biċċa l-kbira ħfief jew moderati fis-severità, b'żewġ pazjenti li ngħataw fostamatinib u individwu wieħed li ngħata l-plaċebo li kien qed jesperjenza ipertensjoni severa. Il-kriżijiet ipertensivi ġew irrapportati bhala reazzjoni avversa serja u seħħew f'pazjent wieħed (1 %) li ngħata fostamatinib. Kienet meħtieġa modifikazzjoni fid-doża (tnaqqis jew interruzzjoni) għal 4 pazjenti li ngħataw fostamatinib u l-ebda pazjent li ngħata l-plaċebo. Il-medicina ta' studju giet irtirata minħabba reazzjoni avversa relatata mal-ipertensjoni f'pazjent wieħed li ngħata l-plaċebo u fl-ebda pazjent li ngħata fostamatinib.

Madwar 20 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib kienu jeħtieġu tal-inqas intervent wieħed għal avvenimenti relatati mal-ipertensjoni: żieda fil-medikazzjonijiet antiipertensivi u/jew medikazzjoni antiipertensiva ġdida.

#### *Anormalitajiet tat-test tal-funzjoni tal-fwied u riskju ta' epatotossicità*

Żidiet ħfief sa moderati fl-enzimi tal-fwied (ALT u AST) ġew osservati f'individwi ttrattati b' fostamatinib fi studji tal-fażi 1 f'voluntiera b'saħħithom, li jseħħu b'mod aktar frekwenti f'doži oġġla ttestjati (250 mg orali darbtejn kuljum). Dawn il-bidliet kienu ħfief u kollha kienu reversibbli (ara sezzjoni 4.4).

Fil-popolazzjoni ikkontrollata bil-plaċebo tal-ITP, reazzjonijiet avversi ta' żieda fit-transaminase (żieda fl-ALT u żieda fl-AST) ġew irrapportati fi 11 % u 9 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib. Iż-żidiet kollha fit-transaminase kienu ħfief jew moderati fis-severità u kienet meħtieġa modifikazzjoni fid-doża (tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tad-doża) fi 8 pazjenti. Pazjent wieħed waqqaf fostamatinib minħabba żieda fit-transaminase (żieda fl-ALT); dan l-avveniment għadda wara t-twaqqif tat-trattament.

Fil-popolazzjoni kkontrollata bil-plaċebo tal-ITP, l-ittestjar fil-laboratorju wera livelli massimi tal-ALT/AST aktar minn 3 x l-oġġla limitu tan-normal (ULN) f'9 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib u fl-ebda pazjent li ngħata plaċebo. Il-livelli massimi tal-ALT u/jew AST kienu > 10 x ULN f'pazjent wieħed li ngħata fostamatinib. Iż-żidiet fit-transaminase rkupraw għal-livelli tal-linja bażi fi żmien ġimagħtejn sa 4 ġimgħat ta' modifikazzjoni fid-doża. Iż-żmien medjan (medda) għall-bidu ta' żieda fit-transaminase kien ta' 58 jum (43 sa 127), u d-durata medjana (medda) ta' kull avveniment kienet ta' 14.5 jiem (6 sa 28 jum).

#### *Dijarea*

Ilmenti gastrointestinali, speċifikament avvenimenti ta' dijarea mhux infettiva, kienu fost ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati f'pazjenti ttrattati b' fostamatinib matul il-programm ta' żvilupp kliniku. Avvenimenti ta' dijarea mhux infettiva huma meqjusa definittivament relatati mat-trattament ta' fostamatinib (ara sezzjoni 4.4).

Fil-popolazzjoni tal-ITP ikkontrollata bil-placebo, id-dijarea mhux infettiva kienet l-ilment GI li għe rrapportat l-aktar b'mod komuni, li seħħ f'31 % ta' individwi li ngħataw fostamatinib. L-avvenimenti tad-dijarea mhux infettiva kienu ta' spiss l-aktar minn ħfief sa moderati fis-severità. Il-maġġoranza tal-individwi b'dijarea moderata ngħataw sustanzi kontra d-dijarea (loperamide) biex inaqqsu s-sintomi tagħhom. Dijarea severa għet irrappurtata f'1 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib matul il-perjodu kkontrollat bil-placebo. Modifikazzjoni fid-doża (interruzzjoni jew tnaqqis) għet irrappurtata għal madwar 5 % tal-individwi li ngħataw fostamatinib; madankollu l-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba avvenimenti avversi (AEs) ta' dijarea f'individwu wiehed ta' fostamatinib waqt il-perjodu kkontrollat bil-placebo.

Madwar 25 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib esperjenzaw dijarea mhux infettiva matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament matul il-perjodu kkontrollat bil-placebo. Fost il-pazjenti li ngħataw fostamatinib li kellhom dijarea moderata jew severa, iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza ta' dijarea moderata jew severa kien ta' 57 jum u t-tul medjan tal-avvenimenti kien ta' madwar 15-il jum.

### *Newtropsenja*

Fl-istudju inizjali tal-bniedem tal-Faži 1, għe osservat li b'doži ogħla ta' fostamatinib (sa 300 mg darbtejn kuljum), il-komponent bijoloġikament attiv ta' fostamatinib iproduċa tnaqqis sinifikanti fin-newtrofili, li kien riversibbli malajr mal-waqfien tat-terapija (ara sezzjoni 4.4). Il-ħeffa tal-irkupru ssuġġeriet effett ta' kompartiment aktar minn effett fuq il-proġenituri. Dan l-effett fuq in-newtrofili għe osservat fil-programmi kliniċi kollha.

Fil-popolazzjoni tal-ITP ikkontrollata bil-placebo, għew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' newtropsenja għal 7 % tal-pazjenti fil-grupp ta' fostamatinib u l-ebda pazjent fil-grupp tal-placebo. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ta' newtropsenja ma kinux assoċjati ma' infezzjoni u kienu ħfief jew moderati fis-severità. Newtropsenja severa għet irrappurtata f'żewġ pazjenti; waħda minn dawn kienet reazzjoni avversa serja ta' newtropsenja bid-deni li kienet attribwita għal infezzjoni mhux magħrufa. Tliet pazjenti kienu jeħtieġu modifikazzjoni fid-doża għal newtropsenja għal kull protokoll, u l-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba newtropsenja f'pazjent wiehed. Ir-reazzjonijiet avversi kollha ta' newtropsenja għajr waħda għaddew sa tmiem l-istudju.

Fil-popolazzjoni kkontrollata bil-placebo tal-ITP, żewġ pazjenti li ngħataw fostamatinib u l-ebda pazjent li ngħata l-placebo kellhom tnaqqis fin-newtrofili għal bejn  $\geq 0.5$  u  $< 1.0 \times 10^9/L$ . Seba' pazjenti li ngħataw fostamatinib u pazjent wiehed li ngħata l-placebo kellu tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili għal bejn  $\geq 1.0$  u  $< 1.5 \times 10^9/L$ . L-ebda pazjent ma kellu tnaqqis fin-newtrofili għal  $< 0.5 \times 10^9/L$ .

### *Infezzjonijiet*

Fil-popolazzjoni tal-ITP ikkontrollata bil-placebo, għew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' infezzjoni fi 30 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib u 20 % tal-pazjenti li ngħataw il-placebo (ara sezzjoni 4.4). Infezzjonijiet li jinvolvu s-sistema respiratorja kienu jammontaw għal 60 % tal-avvenimenti avversi fil-grupp ta' fostamatinib u 40 % tal-avvenimenti fil-grupp tal-placebo. Ma għet irrappurtata l-ebda infezzjoni opportunistika sistemika fil-programm ta' fostamatinib. Reazzjonijiet avversi serji għall-infezzjoni ma kinux komuni. Avvenimenti ta' infezzjoni severa kienu jinkludu l-pulmonite u mard simili għall-influwenza (pazjent wiehed kull wiehed fil-grupp ta' fostamatinib) u sepsis (pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo). Pazjent wiehed fil-grupp ta' fostamatinib waqqaf it-trattament tal-istudju minhabba infezzjoni (pulmonite). In-newtropsenja rarament għet assoċjata ma' infezzjoni.

### *Popolazzjoni tal-anzjani*

Min-numru totali ta' pazjenti fi studji kliniċi ta' fostamatinib, 16.4 % kellhom età ta' 65 sena u iktar, waqt li 2.4 % kellhom età ta' 75 sena u iktar. Ġeneralment, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi kienu ogħla fil-popolazzjoni anzjana.

F'pazjenti ta' età ta' 65 sena u aktar, 6 (21 %) pazjenti esperjenzaw avvenimenti avversi serji u 5 (18 %) esperjenzaw avvenimenti avversi li wasslu għall-irtirar tat-trattament waqt li f'pazjenti taħt l-età ta' 65 sena, 7 (9 %) u 5 (7 %) esperjenzaw avvenimenti avversi serji u avvenimenti avversi li wasslu għall-irtirar tat-trattament, rispettivament. F'pazjenti li għandhom età ta' 65 sena u aktar li ngħataw fostamatinib, 11 (39 %) -il pazjent esperjenzaw ipertensjoni kontra 2 (18 %) placebo meta mqabbla ma' 17 (23 %) f'pazjenti taħt l-età ta' 65 sena kontra 4 (11 %) placebo.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9. Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b' fostamatinib, u l-ammont ta' R406 li jitneħħa bid-dijalizi huwa negligibbli. Ma kien hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva fil-programm ta' żvilupp kliniku. Fil-każ ta' doża eċċessiva, it-tabib għandu jissorvelja lill-pazjent mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi kif deskritt fis-sezzjoni 4.2, u jitratta r-reazzjonijiet b'kura ta' sostenn.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemorraġiċi, emostatiċi sistemici oħra. Kodiċi ATC: B02BX09

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fostamatinib jimmedja l-attività tiegħu b'mod effikaċi permezz tal-metabolit ewlieni tiegħu, R406, li huwa inibitur tat-tyrosine kinase b'attività murija kontra l-milsa tat-tyrosine kinase (SYK). R406 jinibixxi trasduzzjoni tas-sinjali ta' riċetturi ta' ċellola B u riċetturi attivanti ta' Fc, li għandhom rwol ewlieni f'risponsi ċellolari medjati mill-antikorpi. Il-metabolit ta' fostamatinib R406 inaqqas il-qerda tal-pjastrini medjata mill-antikorpi.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' fostamatinib intweriet f'żewġ studji ta' Fażi III, randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-placebo (C788-047 u C788-048) f'pazjenti adulti b'ITP ittrattata preċedement persistenti (3-12-il xahar mid-dijanjożi) jew kronika (aktar minn 12-il xahar mid-dijanjożi).

#### Studji randomizzati, ikkontrollati bil-placebo

Total ta' 150 pazjent b'ITP persistenti jew kronika, li kellhom rispons insuffiċjenti għal trattament preċedenti (li kien jinkludi kortikosteroidi, immunoglobulini, splenektomija, u/jew agonisti tar-riċettur tat-trombopoetina) ġew irregistrati f'żewġ studji identici, double-blind u kkontrollati bil-placebo li saru f'pajjiżi differenti.

Għal kull studju, il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 għal fostamatinib jew placebo għal 24 ġimgħa; ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata fir-rigward ta' splenektomija preċedenti u s-severità tat-tromboċitopenja. Giet permessa terapija stabbli f'daqqa għall-ITP (glukokortikoidi [inqas minn 20 mg prednisone ekwivalenti għal kull jum], azathioprine, jew danazol), u kienet permessa terapija ta' salvataġġ, jekk ikun meħtieġ. Il-pazjenti kollha inizjalment ingħataw mediċina tal-istudju b'100 mg darbtejn kuljum (jew placebo korrispondenti). Skont l-għadd tal-pjastrini u t-tollerabbiltà, seħħet zieda fid-doża għal 150 mg darbtejn kuljum (jew placebo korrispondenti) f'86 % tal-pazjenti fil-Ġimgħa 4 jew aktar tard.

Pazjenti rreġistrati fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo kellhom età medjana ta' 54 sena (medda: 20 sa 88 sena; l-età medjana f' C788-047 kienet ta' 57.0 u f' C788-048 kienet ta' 49.5 sena), u l-maġġoranza kienu nisa (61 %) u kienu bojod (93 %). It-trattamenti għall-ITP preċedenti kienu varjati (medjan ta' 3, medda ta' 1-14), bl-aktar komuni li jinkludu l-kortikosteroidi (94 %), immunoglobulini (53 %), u agonisti tar-riċettur tat-trombopoetina (TPO-RA) (48 %). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom ITP kronika (93 %), bi żmien medjan minn meta saret dijanjozi tal-ITP ta' 8.5 snin, u 35 % saritilhom splenektomija. Fil-linja bażi, l-għadd medjan tal-pjastrini kien ta' 16,000/ $\mu$ L (bi kwazi nofs [45 %] inqas minn 15,000/ $\mu$ L) u 47 % kienu fuq terapija tal-ITP stabbli. Mill-102 pazjenti b'ITP li ngħataw fostamatinib, 28 (27 %) kellhom età ta' 65 sena u aktar filwaqt li 11 (11 %) kellhom età ta' 75 sena u aktar.

Fl-Istudju C788-047, ġew randomizzati 76 pazjent; 51 għall-grupp ta' fostamatinib u 25 għall-grupp tal-plaċebo. Fl-Istudju C788-048, ġew randomizzati 74 pazjent; 50 għall-grupp ta' fostamatinib u 24 għall-grupp tal-plaċebo. L-effikaċja ta' fostamatinib kienet ibbażata fuq il-punt ta' tmiem primarju ta' rispons stabbli tal-pjastrini (mill-inqas 50,000/ $\mu$ L fuq mill-inqas 4 mis-6 żjarat bejn il-Ġimghat 14 sa 24). L-eżiti tal-istudju għal C788-047 u C788-048 jidheru f' tabella 4.

**Tabella 4: Eżiti tal-istudju minn studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo**

Eżiti tal-Istudju	Parametri Statistiċi	Study C788-047		Study C788-048		Studji miġbura		Popolazzjoni refrettarja <sup>6</sup>	
		Fosta (N=51)	PBO (N=25)	Fosta (N=50)	PBO (N=24)	Fosta (N=101)	PBO (N=49)	Fosta (N=72)	PBO (N=33)
Rispons tal-pjastrini stabbli <sup>1,2</sup>	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	CI 95%	(5.7, 25.7)	(0, 0)	(7.4, 28.7)	(0, 12.2)	(9.5, 24.1)	(0, 6.0)	(5.9, 21.9)	(0.0, 0.0)
	valur p	p <sup>3</sup> = 0.0471		NS		p <sup>3</sup> = 0.0071		p <sup>3</sup> = 0.0287	
Eligibbli għal C788-049 <sup>4</sup> fil-Ġimgha 12 <sup>5</sup>	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Studju komplut (Ġimgha 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

<sup>1</sup> Jinkludi lill-pazjenti kollha b'għadd ta' pjastrini u jeskludi pazjenti li l-għadd ta' pjastrini tagħhom tkejlju wara t-terapija ta' salvataġġ wara Ġimgha 10.

<sup>2</sup> Ir-rispons stabbli tal-pjastrini ġie definit b'mod prospettiv bħala għadd ta' pjastrini ta' mill-inqas 50,000/ $\mu$ L fuq mill-inqas 4 mis-6 żjarat bejn Ġimghat 14 u 24.

<sup>3</sup> valur p mit-test Fisher Exact

<sup>4</sup> C788-049: studju ta' estensjoni open label

<sup>5</sup> Pazjenti li ma rrispondewx għat-trattament wara 12-il ġimgha kienu eligibbli biex jiġu rreġistrati fi studju ta' estensjoni open-label.

<sup>6</sup> Il-popolazzjoni tal-pazjenti refrettarji definita bħala s-sottogrupp ta' pazjenti li kienu rċevew tliet terapiji preċedenti oħra għal ITP jew aktar minn tlieta

Fosta = fostamatinib; PBO = plaċebo; NS = Ma wrietx differenza statistikament sinifikanti bejn il-fergħat ta' trattament

Ġie osservat rispons terapewtiku inizjali (l-għadd tal-pjastrini  $\geq$  50,000/ $\mu$ L) fi żmien 6 ġimghat għal ħafna mir-rispondenti (11 minn 17-il risponent) u fi żmien 12-il ġimgha għar-rispondenti stabbli kollha.

Fost il-pazjenti li kienu rispondenti stabbli, l-għadd medjan tal-pjastrini żdied għal 95,000/ $\mu$ L tul iż-żjarat ta' wara l-linja bażi b'massimu ta' 150,000/ $\mu$ L. Il-medikazzjoni ta' salvataġġ kienet meħtieġa minn 30 % u 45 % tal-pazjenti li ngħataw fostamatinib jew il-plaċebo, rispettivament.

Matul l-istudji kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza ta' fsada seħħet f' 29 % u 37 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' fostamatinib u l-plaċebo, rispettivament. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi (AEs) moderati jew severi relatati mal-fsada (16.3 % vs 9.9 %) u avvenimenti avversi serji (SAEs) (10.2 % vs 5.0 %) kienet bejn wiehied u iehor darbtejn oghla fil-grupp tal-plaċebo meta mqabbla mal-grupp ta' fostamatinib. Individwu wiehed biss ittrattat b'fostamatinib esperjenza avveniment relatat mal-fsada (kontuzjoni), filwaqt li tliet individwi ttrattati bil-plaċebo esperjenzaw avvenimenti severi (emorraġija

gastrointestinali, menorragija u tbenġil). Fil-qosor, kien hemm xejriet għal tnaqqis fl-AEs relatati mal-fsada b'fostamatinib meta mqabbel ma' placebo; id-differenzi bejn il-gruppi ma kinux statistikament sinifikanti.

#### *Analizi tas-subsett*

Ir-risponsi tal-għadd ta' pjastrini għal pazjenti kkurati b'TAVLESSE ġew analizzati aktar kif muri fit-tabella 5. Ir-risultati huma murija kemm għall-popolazzjoni miġbura (minn Studji C788-047 u C788-048) kif ukoll għall-popolazzjoni ta' pazjenti refrattarji li ġew iddefiniti bħala s-sottogrupp ta' pazjenti li kienu rċevew tliet terapiji preċedenti ohra għal ITP jew aktar minn tlieta. Għall-parametri kollha tal-għadd tal-pjastrini, ir-risultati għall-popolazzjoni miġbura huma komparabbli mal-popolazzjoni ta' pazjenti refrattarji.

**Tabella 5: Sommarju tal-parametri tal-għadd tal-pjastrini b'sottogrupp – popolazzjoni ta' pazjenti miġbura (C788-047 u C788-048) u popolazzjoni ta' pazjenti refrattarji**

Parametri	Popolazzjoni Miġbura Fostamatinib N=101	Popolazzjoni ta' Pazjenti Refrattarji Fostamatinib N=72
Individwi b'Rispons ta' Pjastrini ( $\geq 50000/\mu\text{L}$ ) fil-Ġimgha 12, n (%)		
Iva	23 (22,8%)	14 (19,4%)
Le	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Bidla mil-Linja Bazi fl-Għadd ta' Pjastrini ( $/\mu\text{L}$ ) fil-Ġimgha 12		
Medjan	4000	3000
Medda	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)
Għadd Medjan ta' Pjastrini ( $/\mu\text{L}$ ) Tul iż-Żmien		
Medjan	22000	16750
Medda	(1000, 254500)	(1000, 105500)

#### *Studju ta' Estensjoni*

Il-prova C788-049 hija studju ta' estensjoni open label. Pazjenti minn C788-047 u C788-048 li lesteu 24 ġimgha ta' trattament, jew li ma rrispondewx għat-trattament wara 12-il ġimgha, kienu eligibbli biex jirreġistraw f'dan l-istudju. Il-pazjenti baqgħu blinded għall-assenjament tat-trattament tagħhom mill-istudju preċedenti (fostamatinib jew placebo), u b'hekk id-doża tal-bidu tagħhom f'dan l-istudju kienet ibbażata fuq l-għadd ta' pjastrini finali tagħhom.

Għall-prova C788-049, ġew irreġistrati 123 pazjent, 44 pazjent kienu randomizzati minn qabel għal placebo u 79 pazjent ġew randomizzati minn qabel għal fostamatinib.

*Plaċebo Inkroċjat:* F'analizi definita b'mod prospettiv, l-44 individwu ttrattati bil-plaċebo fl-istudju preċedenti ġew evalwati għal rispons stabbli għal fostamatinib (mill-ewwel 24 ġimgha tal-istudju) bid-data tal-plaċebo tagħhom bħala l-komparatur għal din il-miżura oġġettiva. Għaxra minn dawn l-individwi (22.7 %) (inkluż individwu wiehed li ġie kklassifikat bħala risponent tal-plaċebo fl-istudju preċedenti) issodisfaw il-kriterji għal rispons stabbli. Għalhekk, id-differenza fir-rispons minn fostamatinib meta mqabbel mal-plaċebo kienet ta' 20.5 % (95 % CI = 8.5-32.4).

*Estensjoni:* Fost il-pazjenti li kisbu rispons stabbli fil-provi C788-047, C788-048 u C788-049, 18-il individwu żammew l-għadd ta' pjastrini ta' mill-inqas 50,000/ $\mu\text{L}$  għal 12-il xahar jew aktar.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-risultati tal-istudji b'fostamatinib f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tromboċitopenja għal pazjenti b'tromboċitopenja immuni kronika (ITP), li kellhom rispons insuffiċjenti għal trattament preċedenti (eż. kortikosteroidi), (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2. Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara l-ġhotti orali, il-promediċina fostamatini b' tigi kkonvertita malajr fil-metabolit attiv tagħha R406, preżumibbilment permezz ta' enzimi fil-musrana.

Wara l-ġhotti orali ta' fostamatini b, il-bijodisponibbiltà assoluta medja ta' R406 kienet ta' 55 % b' varjabbiltà għolja (medda 30 – 85 %). It- $T_{max}$  medjana ta' R406 hija bejn wieħed u ieħor 1.5 sigħat (medda: 1 sa 4 sigħat). Instabu livelli negligibbli ta' fostamatini b fil-plażma.

Wara doża orali waħda ta' 150 mg ta' fostamatini b, l-istimi ta' esponiment medji ( $\pm$  devjazzjoni standard [SD]) ta' R406 huma 550 ( $\pm$  270) ng/mL għas- $C_{max}$  u 7080 ( $\pm$  2670) ng/mL għall-AUC. L-esponiment ta' R406 huwa bejn wieħed u ieħor b' mod proporzjonali għad-doża sa 200 mg darbtejn kuljum (1.3 darbiet id-doża ta' 150 mg). R406 jakkumula bejn wieħed u ieħor darbtejn sa tliet darbiet ma' dożaġġ ta' darbtejn kuljum ta' 100–160 mg (0.67 sa 1.06 darbiet id-doża ta' 150 mg).

### Distribuzzjoni

Fostamatini b huwa marbut hafna mal-proteini tal-plażma (98.3 % fil-plażma tal-bniedem) u jinfirex b' mod riversibbli fiċ-ċelloli tad-dem. Il-volum medju ( $\pm$  SD) ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' R406 huwa 256 ( $\pm$  92) L.

### Metaboliżmu

Fostamatini b jiġi metabolizzat fil-musrana permezz ta' alkaline phosphatase għall-metabolit attiv ewlieni, R406. R406 jiġi metabolizzat b' mod estensiv, primarjament permezz ta' mogħdijiet ta' ossidazzjoni medjata ta' CYP450 (minn CYP3A4) u ta' glukuronizzazzjoni (minn glukoronosiltrasferazi ta' UDP [UGT]1A9). R406 huwa porzjon predominanti fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, u kien hemm esponiment minimu għal kwalunkwe metabolit ta' R406.

### Eliminazzjoni/Eskrezzjoni

Fil-bnedmin, il-half-life terminali medja ( $\pm$  SD) ta' R406 hija bejn wieħed u ieħor 15 ( $\pm$  4.3)-il siegħa. Madwar 20 % tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-awrina, primarjament fil-forma ta' N-glucuronide ta' R406. L-eliminazzjoni mill-kliwi tal-mediċina ewlenija kienet baxxa. Ir-radjuattività li jifdal (~80 %) giet irkuprata fl-ippurgar, irrapprezentata prinċipalment minn żewġ metaboliti ewlenin ta' R406.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' R406 hija lineari u l-esponiment huwa bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża sa 200 mg darbtejn kuljum (1.3 darbiet id-doża ta' 150 mg). R406 jakkumula bejn wieħed u ieħor darbtejn sa tliet darbiet ma' dożaġġ ta' darbtejn kuljum ta' 100-160 mg (0.67 sa 1.06 darbiet id-doża ta' 150 mg).

### Interazzjoni tal-ikel

L-ġhotti ta' fostamatini b ma' ikla b' ammont għoli ta' kaloriji, b' kontenut għoli ta' xaħam (li jkollha madwar 150, 250, u 500–600 kalorija mill-proteina, karboidrati, u xaħam, rispettivament) żied l-AUC ta' R406 bi 23 % u s- $C_{max}$  bi 15 %, li jindika li fostamatini b jista' jinghata mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

### Popolazzjonijiet speċjali

Analizijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni jindikaw li fostamatini b ma jinbidilx skont l-età, is-sess, ir-razza/l-etnicità.



Il-farmakokinetika ta' fostamatinib ma tinbidilx f'individwi b'indeboliment tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina [CLCr] = 30 sa < 50 mL/min, stmata mill-ekwazzjoni Cockcroft Gault u mard renali fi stadju ahhari li jirrikjedi dijaliżi), jew indeboliment tal-fwied (Child-Pugh Klassi A, B u C).

### 5.3. Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'żewġ studji tal-firien ta' 4 ġimgħat b' fostamatinib (bil-kalcju u sodium salts), ġiet osservata kondrodistrofija tar-ras femorali f'xi annimali fil-gruppi tad-doża l-aktar għolja (li kienu għadhom ġovanili/żgħar matul l-intervall tat-trattament) u ma kinux kompletament riversibbli sa tmiem il-perjodu ta' rkupru.

Fi studju ta' xahar fi fniek ġovanili, fostamatinib iproduċa displasja ta' tkabbir tal-parti fil-femur prossimali u fil-ġog femorali-tibjali u naqqas iċ-ċellularità tal-mudullun fil-femur u fl-isternum b'30 u 60 mg/kg/jum. Żieda fid-deġenerazzjoni/follikoli tal-ovarji nekrotiċi seħħet fin-nisa fil-livelli kollha tad-doża ta' fostamatinib (inklużi 10 mg/kg/jum). Il-bidliet innotati fil-partijiet tat-tkabbir u fl-ovarji huma konsistenti ma' effett antiangjoġeniku.

Fostamatinib ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' sentejn fil-ġrieden meta ngħata kuljum b'gavage orali f'doži sa 500/250 mg/kg/jum, u ma kienx karċinoġeniku fil-firien meta ngħata b'gavage orali f'45 mg/kg/jum. Fostamatinib u l-metabolit attiv ewlieni tiegħu (R406) ma kinux mutaġeniċi f'assaġġ ta' mutazzjoni riversa batterika *in vitro* (Ames) jew klastoġeniċi f'assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomali tal-limoficiċiti tal-bniedem *in vitro* jew assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien *in vivo*.

Studji f'annimali ma wrew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irġiel. Minhabba li ma hemm l-ebda evidenza għal potenzjal mutaġeniku jew klastoġeniku, ma hemm l-ebda tħassib għal difetti tat-twelid medjati mir-raġel. Fi studju tal-fertilità b' fostamatinib orali, il-parametri kollha tat-tgħammir (eż., il-hin għat-tgħammir, il-profiċjenza tat-tgħammir), il-valutazzjonijiet tal-isperma (eż. l-għadd u l-motilità), u l-piż tal-organu (eż., il-piż tat-testikoli f'pari) fil-firien irġiel ma ġewx affettwati minn doži għoljin daqs 40 mg/kg/jum. Din id-doża twassal għal AUC ta' R406 bejn wiehded u iehor 3.8 darbiet dak tal-MRHD. Il-parametri kollha tat-tgħammir u tal-fertilità fil-firien nisa ma ġewx affettwati minn doži għoljin daqs 11 mg/kg/jum. Din id-doża twassal għal AUC ta' R406 simili għal dak tal-MRHD. Deher tnaqqis żgħir fir-rati ta' tqala u żieda fit-telf ta' wara l-impjant b'25 mg/kg/jum. Din id-doża twassal għal AUC ta' R406 2.6 darbiet dik tal-MRHD.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali, l-għoti ta' fostamatinib lil firien u fniek tqal matul organoġenezi wassal għal riżultati ta' żvilupp avversi inklużi mortalità tal-embrijun u l-fetu (telf ta' wara l-impjant), bidliet fit-tkabbir (piżijiet aktar baxxi tal-fetu), u anormalitajiet strutturali (varjazzjonijiet u malformazzjonijiet) fl-esponiment matern (AUCs) bejn wiehded u iehor 0.3 u 10 darbiet l-esponiment tal-bniedem bid-doża umana massima rakkomandata (MRHD) rispettivament.

Ġie osservat tnaqqis żgħir fir-rati ta' tqala u żieda fit-telf ta' wara l-impjant fil-firien nisa. Studji mhux kliniċi stabbilixxew li l-għoti ta' fostamatinib matul it-tqala jista' jżid ir-riskju ta' telf embrijoniku, dewmien fl-iżvilupp, u jippromwovi malformazzjonijiet speċifiċi tal-kliewi (inkluż l-aġenezi) u tessuti urogenitali assoċjati (eż. l-ureter), kif ukoll varjazzjonijiet/malformazzjonijiet fil-važi ewlenin u żvilupp skeletriku. Dawn l-effetti huma konsistenti ma' miri magħrufa ta' fostamatinib, inkluż Syk (mira), VEGFR-2 (mhux fuq il-mira) u Ret-kinase (mhux fuq il-mira). Abbażi ta' studji mhux kliniċi, kwalunkwe problema latenti bil-fertilità tan-nisa mhijiex mistennija wara li jiġi rtirat fostamatinib.

F'firien u fniek tqal, R406 instab li jaqsam il-plaċenta. B'mod ġenerali, il-konċentrazzjonijiet ta' R406 tal-plażma materna kienu oghla mill-konċentrazzjonijiet ta' R406 tal-plażma fetali.

Fir-rodituri, instab R406 fil-halib tal-omm f'konċentrazzjonijiet ta' 5 sa 10 darbiet oghla milli fil-plażma materna.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1. Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol

Sodium hydrogen carbonate

Sodium starch glycolate, (tip A)

Povidone (K30)

Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol)

Titanium dioxide

Macrogol (3350)

Talc

Iron oxide isfar

Iron oxide aħmar

### **6.2. Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

### **6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

### **6.5. In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) abjad b'siġill li ma jistax jiġi mbaġħbas tal-fojl tal-aluminju u tapp abjad tal-polypropylene (PP) rezistenti għat-tfal, flimkien ma' żewġ kontenituri ta' dessikant bojod opaki tal-HDPE li fihom il-ġell tas-silika.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 u 60 pillola miksijin b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **6.6. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita  
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita  
EU/1/19/1405/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Jannar 2020

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

## ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita  
fostamatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 126.2 mg ta' fostamatinib disodium hexahydrate ekwivalenti għal  
100 mg ta' fostamatinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali  
Tneħħix id-dessikanti

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1405/001 (100 mg pilloli miksijin b'rita)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

TAVLESSE 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita  
fostamatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 126.2 mg ta' fostamatinib disodium hexahydrate ekwivalenti għal  
100 mg ta' fostamatinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali  
Tneħhix id-dessikanti

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1405/001 (100 mg pilloli miksijin b'rita)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TAL-PAKKETT TA' BARRA**  
**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita  
fostamatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 189.3 mg ta' fostamatinib disodium hexahydrate ekwivalenti għal 150 mg ta' fostamatinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali  
Tneħħix id-dessikanti

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1405/002 (150 mg pilloli miksijin b'rita)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

TAVLESSE 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita  
fostamatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 189.3 mg ta' fostamatinib disodium hexahydrate ekwivalenti għal 150 mg ta' fostamatinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali  
Tneħħix id-dessikanti

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1405/002 (150 mg pilloli miksijin b'rita)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita**

**TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita**

fostamatinib disodium hexahydrate

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu TAVLESSE u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TAVLESSE
3. Kif għandek tiehu TAVLESSE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen TAVLESSE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TAVLESSE u għal xiex jintuża

### X'inhu TAVLESSE

TAVLESSE fih is-sustanza attiva fostamatinib. Dan speċifikament jimmira enzima msejha tirozina kinażi tal-milsa, li għandha parti importanti fil-qerda tal-pjastrini. B'dan il-mod, TAVLESSE jillimita l-qerda tal-pjastrini mis-sistema immuni u jzid l-għadd ta' pjastrini fil-ġisem. Dan jgħin biex inaqqas ir-riskju ta' fsada severa.

### Għal xiex jintuża TAVLESSE

TAVLESSE jintuża biex jittratta adulti b'għadd baxx ta' pjastrini minhabba tromboċitopenija immuni kronika (ITP) meta trattament aktar kmieni għall-ITP ma jkunx ħadem tajjeb biżżejjed. L-ITP hija marda awtoimmuni, li fiha s-sistema immuni tal-ġisem stess tattakka u teqred il-pjastrini fid-demm. Il-pjastrini huma meħtieġa biex jgħinu fil-ħolqien tal-emboli u fit-twaqqif tal-fsada.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TAVLESSE

### Tihux TAVLESSE

- jekk inti allergiku għal fostamatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu TAVLESSE, dwar il-kundizzjonijiet mediċi kollha tiegħek, b'mod partikolari jekk int:

- għandek pressjoni tad-demm għolja,
- għandek problemi fil-fwied,
- tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila,
- qed tredda' jew qed tippjana li tredda'.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin waqt li tkun qed tiehu din il-medicina:

- jekk għandek pressjoni tad-demmm għolja (ipertensjoni). Pressjoni tad-demmm għolja għdida jew li sejra għall-agħar hija komuni fil-persuni ttrattati b'TAVLESSE u tista' tkun severa. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek regolarment matul il-trattament b'din il-medicina. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jibdik fuq medicina tal-pressjoni tad-demmm jew jibdel il-medicina attwali tiegħek biex jittratta l-pressjoni tad-demmm tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok uġiġh ta' ras, konfużjoni, sturdament, uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs.
- jekk il-ġilda tiegħek u għajnejk jidhru ta' lewn safrani (suffejra) jew jekk ikollok uġiġh addominali u nefha, nefha fir-riglejn u fl-għekiesi, ħakk fil-ġilda, awrina skura anormali, kulur tal-ippurgar ċar jew b'kulur imdemmi jew kulur il-qatran, għeja kronika, tħossok jew tkun marid bl-istonku, u telf ta' aptit. Bidliet fit-testijiet tad-demmm fil-funzjoni tal-fwied huma komuni b'din il-medicina. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied. Jistgħu jseħħu problemi fil-fwied u jistgħu jkunu severi. It-tabib tiegħek se jwettaq b'mod regolari testijiet tad-demmm biex jivverifika kemm ikun qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek waqt trattament b'din il-medicina.
- jekk ikollok dijarea. Din hija komuni f'persuni li huma ttrattati b'din il-medicina u tista' tkun severa. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok dijarea waqt it-trattament b'din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda bidliet fid-dieta tiegħek, li tixrob iktar ilma, jew jagħti medicina kontra d-dijarea biex tillimita s-sintomi tiegħek.
- jekk ikollok deni għoli (sinjal ta' infezzjoni serja) sirdat, tħossok marid, jew tħossok ma tiflaħx. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm regolarment biex jiċċekkja l-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm tiegħek, u tista' tiġi infurmat dwar tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm tiegħek (newtropenija). It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm tiegħek huma komuni b'din il-medicina u jista' jkun sever. Dan jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni tiegħek, inklużi infezzjonijiet serji.

### **Tfal u adolexxenti**

TAVLESSE m'għandux jintuza f'pazjenti li għandhom inqas mill-età ta' 18-il sena. TAVLESSE ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

### **Medicini oħra u TAVLESSE**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Dan minħabba li TAVLESSE jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu l-medicini l-oħra, u medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem TAVLESSE.

Għid lit-tabib tiegħek, b'mod partikolari, jekk qed tiehu xi waħda minn din il-lista:

- Ketoconazole, din il-medicina tipikament tintuza biex tittratta infezzjonijiet fungali.
- Rifampicin, din il-medicina tipikament tintuza biex tittratta infezzjonijiet batteriċi.
- Simvastatin u rosuvastatin, dawn il-medicini tipikament jintużaw biex jittrattaw il-kolesterol għoli
- Digoxin, din il-medicina tipikament tintuza biex tittratta diversi kundizzjonijiet tal-qalb bħall-fibrillazzjoni atrijali, palpitazzjonijiet atrijali u insuffiċjenza tal-qalb.
- Midazolam, din il-medicina tipikament tintuza għal sedazzjoni jew biex tittratta l-ansjetà.
- Antikoagulanti, din il-medicina tipikament tintuza biex jiġi evitat it-tagħqid tad-demmm.
- Nelfinavir, din il-medicina tipikament tintuza fit-trattament ta' infezzjoni tal-HIV.
- Verapamil, din il-medicina tipikament tintuza biex tittratta diversi kundizzjonijiet tal-qalb bħal pressjoni għolja tad-demmm.
- Ranitidine, din il-medicina tipikament tintuza biex tittratta l-ħruq ta' stonku.
- Ethinylestradiol, din il-medicina tipikament tintuza għal kontroll tat-twelid.
- Pioglitazone, din il-medicina tipikament tintuza fit-trattament tad-dijabete tat-tip 2.

## **Tqala, treddigh u fertilità**

### Tqala

TAVLESSE ma għandux jintuża matul it-tqala. Jista' jikkawża hsara jew difetti fit-twelid lit-tarbija tiegħek fil-guf.

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Jekk int mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu TAVLESSE, u għandek tkompli tuża kontraċettiv affidabbli għal tal-inqas xahar wara li tkun ħadt l-aħħar doża tiegħek.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li qed tieħu din il-mediċina.

### Treddigh

TAVLESSE mhux rakkomandat waqt it-treddigh. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'TAVLESSE u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed tippjana li tredda', staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.

### Fertilità

TAVLESSE jista' jaffettwa l-kapaċità ta' mara li toħroġ tqila u li jkollha tarbija. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan iħassbek. Ma hemm l-ebda impatt fuq l-irġiel.

## **TAVLESSE fih sodium**

TAVLESSE 100 mg pillola miksijin b'rita fih 23 mg sodium (komponent ewlieni ta' melh tat-tisjir) għal kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 1.2 % tat-teħid massimu ta' sodium fid-dieta rakkomandat kuljum għal adult.

TAVLESSE 150 mg pillola miksijin b'rita fih 34 mg sodium (komponent ewlieni ta' melh tat-tisjir) għal kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 1.7% tat-teħid massimu ta' sodium fid-dieta rakkomandat kuljum għal adult.

## **3. Kif għandek tieħu TAVLESSE**

### **Kemm għandek tieħu**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Qabel ma tibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jkejjel l-għadd ta' pjastrini tiegħek.

Id-doża rakkomandata ta' TAVLESSE hija ta' 100 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 100 mg).

Madankollu, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd ta' pjastrini waqt it-trattament tiegħek b'TAVLESSE u jista' jibdel id-doża tiegħek skont kif ikun meħtieġ .

Wara l-bidu tat-trattament b'TAVLESSE, id-doża tista' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 150 mg) skont l-għadd tal-pjastrini u t-tollerabbiltà. M'għandhiex tinqabeż doża ta' kuljum ta' 300 mg (żewġ pilloli ta' 150 mg kuljum).

Jekk ma tirispondix għat-trattament b'fostamatinib, it-tabib tiegħek se jwaaqqaf it-trattament.

Jekk għandek problemi fil-fwied jew pressjoni tad-demem għolja, it-tabib tiegħek jista' jibdik fuq doża aktar baxxa.

Jekk ikollok effetti sekondarji serji (bħal pressjoni tad-demmm għolja, problemi fil-fwied, dijarea jew tnaqqis fl-għadd ta' cellulii bojod tad-demmm), it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'mod temporanju jew permanenti.

### **Kif għandek tiehu TAVLESSE**

Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma.

TAVLESSE jista' jittiehed mal-ikel jew bejn l-ikliet.

F'każ ta' instabbiltà fl-istonku, hu l-pilloli mal-ikel.

### **Jekk tirremetti**

Jekk tirremetti fi kwalunkwe perjodu wara li tiehu TAVLESSE, tihux pillola oħra. Hu d-doża tiegħek li jmiss skont il-ħin skedat regolari tagħha.

### **Jekk tiehu TAVLESSE aktar milli suppost**

Jekk tiehu wisq TAVLESSE, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih jew mur fl-eqreb sala ta' emerġenza fl-isptar.

### **Jekk tinsa tiehu TAVLESSE**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu d-doża tiegħek li jmiss skont il-ħin skedat regolari tagħha.

### **Jekk tieqaf tiehu TAVLESSE**

Huwa importanti li tiehu TAVLESSE sakemm jordnalek it-tabib tiegħek. Tiqafx tiehu din il-medicina TAVLESSE sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li jgħidlek biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

TAVLESSE jista' jikkawża effetti sekondarji serji. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, jew għall-ewwel darba jew jekk imorru għall-aġħar (ara wkoll sezzjoni 2):

- deni għoli. Id-deni ġie assoċjat ma' livelli baxxi ta' cellulii bojod tad-demmm (newtopenija bid-deni) jew infezzjoni
- dijarea
- infezzjoni u infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite). Is-sintomi jinkludu qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider u tipproduċi mukus skulurat
- suffejra, uġiġħ u nefħa addominali, nefħa fir-riglejn u fl-għekiesi tiegħek, ħakk fil-ġilda, awrina skura anormali, kulur tal-ippurġar ċar jew b'kulur imdemmi jew kulur il-qatran, gheja kronika, tħossok jew tkun marid bl-istonku, u nuqqas ta' aptit. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.
- zieda severa fil-pressjoni tad-demmm li tista' twassal għal puplesija (kriżi ipertensiva). Is-sintomi huma wġiġħ ta' ras, konfużjoni, sturdament.

### **Effetti sekondarji oħra**

Minbarra l-effetti sekondarji serji msemmija hawn fuq, jista' jkollok ukoll effetti sekondarji oħra.

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- disturbi gastrointestinali bħal dijarea, tħossok jew tkun marid bl-istonku, u moviment frekwenti fl-imsaren

- pressjoni għolja tad-demmm
- riżultati anormali ta' testijiet tad-demmm li juru kif qed jaħdem il-fwied tiegħek
- sturdament

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm jew newtropaenija
- uġiġħ fl-istonku
- uġiġħ fis-sider
- għeja
- sintomi li jixbhu l-influwenza
- infezzjonijiet tal-immieher u l-grizmejn, bħal uġiġħ fil-grizmejn u r-riħ komuni
- infezzjoni tal-pajp tan-nifs, bħal bronkite
- tibdil fit-togħma
- raxx
- uġiġħ ta' ras

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex elenkati f' dan il-fuljett, jekk jogħġbok kellemm lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen TAVLESSE**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih TAVLESSE**

- Is-sustanza attiva hi fostamatinib disodium hexahydrate.  
TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita  
TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita
- L-ingredjenti l-oħra huma:
  - Mannitol, sodium hydrogen carbonate, sodium starch glycolate (tip A), povidone (K30), magnesium stearate
  - Kisja b'rita: poly(vinyl alcohol), titanium dioxide, macrogol (3350), terra, iron oxide isfar, iron oxide aħmar

### **Kif jidher TAVLESSE u l-kontenut tal-pakkett**

#### TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija tonda, ikkurvata fuq iż-żewġ naħat b'kisja ta' rita oranġjo skur. Il-pilloli kummerċjali huma mnaqqxa b'“R” fuq naħa waħda u “100” fuq in-naħa ta' wara.

Jiġu fi flixxun ta' 30 u 60 pillola miksijin b'rita. Kull flixxun għandu żewġ dessikanti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

**TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita**

Il-pillola hija ovali, ikkurvata fuq iż-żewġ naħat, b'kisja ta' rita oranġjo ċar. Il-pilloli kummerċjali huma mnaqqxa b'“R” fuq naħa waħda u “150” fuq in-naħa ta' wara.

Jiġu fi flixxun ta' 30 u 60 pillola miksijin b'rita. Kull flixxun għandu żewġ dessikanti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spanja

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:

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