

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

TAVLESSE 100 mg pilloli mikstur b'rita
TAVLESSE 150 mg pilloli mikstur b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TAVLESSE 100 mg pilloli mikstur b'rita

Kull pillola mikstur 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 mikstur b'rita

Kull pillola mikstur 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 shiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola mikstur b'rita.

TAVLESSE 100 mg pilloli mikstur b'rita

Pillola mikstur b'rita ta' madwar 9.0 mm, tonda, bikonvessa, b'kulur orangżo skur imnaqqxa b"“100” fuq naħha waħda u “R” fuq in-naħha l-oħra.

TAVLESSE 150 mg pilloli mikstur b'rita

Pillola mikstur b'rita ta' madwar 7.25 mm x 14.5 mm, ovali, bikonvessa, b'kulur orangżo ċar imnaqqxa b"“150” fuq naħha waħda u “R” fuq in-naħha 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. Pożoġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-trattament b'fostamatinib għandu jinbeda u jibqa' taħbi is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' mard ematologiku.

Pożologija

Ir-rekwiżiti ta' dožagg ta' fostamatinib għandhom jiġu individwalizzati skont l-ghadd 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/ μ L. L-aġġustamenti tad-doża huma bbażati fuq ir-rispons tal-ghadd ta' pjastrini u t-tollerabbiltà (ara tabella 2).

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

Wara li jinbeda fostamatinib, id-doża tista' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum wara 4 ġimħat skont l-ghadd 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.

Waqtien

It-trattament b'fostamatinib għandu jitwaqqaf wara 12-il ġimħa ta' terapija b'fostamatinib jekk l-ghadd 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 rakkodata skont it-tollerabbiltà u l-ghadd ta' pjastrini. Il-ġestjoni ta' xi reazzjonijiet avversi tista' tkun teħtieg interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża (ara tabella 1 u tabella 2).

Ematoloġija klinika, testijiet tal-pressjoni tad-demm u tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati regolarmen matul terapija b'fostamatinib (ara sezzjoni 4.4.) u d-dožagg għandu jiġi aġġustat kif deskrirt 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 ¹	---
100 mg/jum ²	100 mg ¹	---

¹ Fostamatinib darba kuljum għandu jittieħed filghodu.

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

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkodati għar-reazzjonijiet avversi huma pprovdu f'tabella 2.

Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doža rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Azzjoni rakkomandata
Ipertensjoni	
Stadju 1: sistolika bejn 130-139 jew dijastolika bejn 80-89 mmHg	Ibda jew žid id-doža tal-prodott mediciinali antiipertensiv ghall-pazjenti b'riskju kardiovaskulari akbar, u aġġusta kif meħtieġ sakemm il-pressjoni tad-demm (BP) tkun ikkontrollata. Jekk il-mira tal-BP ma tintlaħaqx wara 8 ġimħat, naqqas fostamatinib għad-doža ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).
Stadju 2: sistolika mill-inqas 140 jew dijastolika mill-inqas 90 mmHg	Ibda jew žid id-doža tal-prodott mediciinali antiipertensiv, u aġġusta kif meħtieġ sakemm il-BP tkun ikkontrollata. Jekk il-BP tibqa' 140/90 mmHg jew oħla għal aktar minn 8 ġimħat, naqqas fostamatinib għad-doža ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1). Jekk il-BP tibqa' 160/100 mmHg jew oħla għal aktar minn 4 ġimħat minkejja terapija antiipertensiva aggressiva, interrompi jew waqqaf fostamatinib.
Kriżi ipertensiva: sistolika ta' aktar minn 180 u/jew dijastolika ta' aktar minn 120 mmHg	Interrompi jew waqqaf fostamatinib. Ibda jew žid id-doža tal-prodott mediciinali antiipertensiv, u aġġusta kif meħtieġ sakemm il-BP tkun ikkontrollata. Jekk il-BP tirritorna għal inqas mill-mira tal-BP, erga' ibda fostamatinib bl-istess doža ta' kuljum. Jekk il-BP ripetuta tkun 160/100 mmHg jew oħla għal aktar minn 4 ġimħat minkejja trattament antiipertensiv aggressiv, waqqaf fostamatinib.
Epatotossicità	
AST/ALT hija ta' 3 x ULN jew oħla u inqas minn 5 x ULN	Jekk il-pazjent ikun sintomatiku (eż., dardir, rimettar, ugħiġi 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-doža ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).
AST/ALT huwa ta' 5 x ULN jew oħla u l-BL totali hija inqas minn 2 x ULN	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-doža 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-doža 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 hija ta' 3 x ULN jew oħla 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-doža ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1). Jekk l-AST/ALT jippersistu f'5 x ULN jew oħla għal ġimħtejnej jew aktar, waqqaf fostamatinib.
AST/ALT hija ta' 3 x ULN jew oħla u l-BL totali hija akbar minn 2 x ULN	Waqqaf fostamatinib.

Reazzjoni avversa	Azzjoni rakkodata
BL mhux ikkonjugata għolja (indiretta) fin-nuqqas ta' anormalitajiet oħra tal-LFT	Kompli fostamatinib b'monitoraġġ frekwenti minħabba li ż-żieda iż-żolata f'BL mhux ikkonjugata (indiretta) tista' tkun minħabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1.
Dijarea	
Dijarea	Imma niġġja d-dijarea permezz ta' miżuri ta' sostenn (eż., bidliet fid-dieta, idratazzjoni u/jew prodott mediciinali 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 temporanġament fostamatinib. Jekk id-dijarea titjieb għal ħafifa (Grad 1), kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).
Newtropenija	
Newtropenija	Jekk jonqos l-ghadd assolut ta' newtropili (ANC inqas minn $1.0 \times 10^9/L$) u jibqa' baxx wara 72 siegħa, interrompi temporanġament fostamatinib sakemm jiġi riżolt (ANC ogħla minn $1.5 \times 10^9/L$). Kompli fostamatinib bid-doża ta' kuljum aktar baxxa li jmiss (irreferi għat-tabella 1).

ALT = alanina aminotransferaži; AST = aspartataminotransferaži; BP = pressjoni tad-demm; BL = bilirubina; ULN = limitu ta' fuq tan-normal; ANC = ghadd assolut ta' newtropili

Popolazzjonijiet specjali

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

Fostamatinib ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif 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-ghadd ta' pjastrini u 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 minħabba reazzjonijiet avversi fuq għadam li qed jikber attivament osservati fi studji mhux kliniči (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 vojt (ara sezzjoni 5.2). Fil-każ ta' taqlib fl-istonku, il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel.

4.3. Kontraindikazzjoni

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

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4. Twissijiet specjali u prekawzjonijiet ghall-użu

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

Ipertensjoni

Fuq il-firxa ta' doži studjati f'voluntiera b'saħħithom, l-effett ta' R406 (il-metabolit attiv ewlieni ta' fostamatinib) fuq il-BP jidher li huwa dipendenti fuq id-doža u jvarja fost l-individwi. Fil-popolazzjoni ITP ikkontrollata bil-plačebo, ġiet irrappurtata pressjoni tad-demm miżjudha, 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 ghall-effetti ipertensivi ta' fostamatinib. Fi studji kliniči, l-effetti tal-pressjoni tad-demm għaddew fi żmien ġimġha mit-twaqqif tat-trattament.

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

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

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

Data skarsa tissuġġerixxi żieda fir-riskju ta' iperbilrubinemija f'pazjenti b'polimorfiżmi 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 ġimaghtejn sa 6 ġimħat ta' modifikazzjoni fid-doža. It-tabib għandu jimmonitorja t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kull xahar waqt il-trattament. Jekk iż-żieda fl-ALT jew l-AST tiżdied aktar minn 3 x l-ULN, it-tabib għandu jippaniġġa 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-demm (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/µL). Wara dan, it-tabib għandu jkompli jissorvelja s-CBCs, inkluż in-newtropili, 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 proddott medicinali kontra d-dijarea) kmieni wara l-bidu tas-sintomi. Jekk id-dijarea ssir severa (Grad 3 jew oħla), l-ghoti ta' fostamatinib għandu jiġi interrott, imnaqqas, jew imwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Newtropenija

In-newtropenija seħħet f'7 % tal-pazjenti ttrattati b'fostamatinib; in-newtropenija bid-deni seħħet f'1 % tal-pazjenti. Il-pazjenti b'newtropenija jistgħu jkunu aktar suxxettibbli ghall-infezzjonijiet.

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

Infezzjonijiet

Ġew irappurtati infezzjonijiet, inkluži pulmonite u infezzjonijiet fl-apparat respiratorju waqt studji klinici (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-ġdid tal-ghadam

Minħabba li fostamatinib intwera *in vitro* li mhux biss jimmira SYK iżda wkoll tyrosine kinases oħra li huma involuti fil-metabolizmu tal-ghadam (eż., VEGFR, RET), kwalunkwe effett potenzjali mhux immirat fuq l-immudellar mill-ġdid jew il-formazzjoni tal-ghadam jibqa' mhux determinat, speċjalment f'pazjenti b'osteoporoži, pazjenti bi ksur jew adulti żgħażagħ fejn il-fużjoni epifiżeali għadha ma seħħitx. Għaldaqstant huwa rakkommandat monitoraġġ mill-qrib f'dawn il-pazjenti. Ir-riskju u l-benefiċċju li titkompla t-t-terapija matul il-fejqan ta' ksur fl-ġħadam għandu jiġi evalwat bir-reqqa mit-tabib.

Eċċipjenti

TAVLESSE 100 mg pilloli miksijin b'rīta

Dan il-prodott mediciinali fih 23 mg ta' sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 1.2 % tat-teħid massimu ta' kuljum rakkommandat mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rīta

Dan il-prodott mediciinali fih 34 mg ta' sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 1.7 % tat-teħid massimu ta' kuljum rakkommandat mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediciinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediciinali 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' indutturi qawwija ta' CYP3A4 inaqqas l-esponent ġħal R406, li jista' jirriżulta f'effikaċċja mnaqqsa. Għaldaqstant, l-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 mħuwiex rakkommandat.

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 iżid l-esponent ġħal R406 (il-metabolit attiv ewljeni), li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjoniżi avversi. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal tosseċċitajiet ta' fostamatinib li jistgħu jeħtieġ tnaqqis fid-doża (ara t-tabella 2) meta mogħtija fl-istess ħin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għal trattament b'inhibitur qawwi ta' CYP3A4 ta' perjodi iqsar, eż. trattament antifungali jew antibatteriku, tnaqqis fid-doża jista' jiġi ġġustifikat mill-bidu tat-trattament addizzjonal. Tnaqqis doppju fil-frekwenza tad-doża (jiġifieri minn 150 mg darbejn kuljum għal 150 mg darba kuljum jew 100 mg darbejn kuljum għal 100 mg darba kuljum) ta' fostamatinib fil-preżenza ta' inhibitur qawwi ta' CYP3A4 huwa ġġustifikat. It-tabib għandu jikkunsidra li jergħa' jibda d-doża ta' fostamatinib li ntużat qabel l-użu konkomitanti ta' inhibitur qawwi ta' CYP3A4 għal jumejn sa 3 ijiem wara t-twaqqif tal-inhibit.

L-użu konkomitanti ta' ketoconazole, inhibitur qawwi ta' CYP3A4 (200 mg darbejn 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 medicinali 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 darbiet kuljum għal 4 ijiem) ma' doža waħda ta' 150 mg ta' fostamatinib żied l-AUC ta' R406 (il-metabolit attiv ewljeni) b'39 % u s-C_{max} b'6 %.

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

L-ġħoti flimkien ta' fostamatinib ma' 150 mg ranitidine, imblokkatur ta' H2 li jżid il-pH gastriku ma kellux impatt klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' R406.

Effetti ta' fostamatinib fuq prodotti medicinali oħra

Substrat ta' CYP3A4

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

L-użu konkomitanti ta' simvastatin (doža waħda ta' 40 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' simvastatin b'64 % u s-C_{max} b'113 % u l-AUC ta' simvastatin acid b'66 % u s-C_{max} bi 83 %.

L-użu konkomitanti ta' midazolam (doža waħda ta' 7.5 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' midazolam bi 23 % u s-C_{max} b'9 %.

L-użu konkomitanti ta' kontraċettiv ormonali kkombinat li fih 0.03 mg etinilestradżol ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC bi 28 % u s-C_{max} b'34 %.

BCRP u substrat ta' P-gp

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' substrati ta' P-gp (eż. digoxin) u substrati ta' BCRP (eż. rosuvastatin). It-tosxicitajiet ta' dawn il-prodotti medicinali għandhom jiġu mmonitorjati peress li jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doža meta jingħataw fl-istess hin ma' fostamatinib. Għal rosuvastatin, għandha tiġi kkunsidrata bidla għal trattament ieħor u għal digoxin, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ addizzjonal tal-prodott medicinali terapewtiku.

L-użu konkomitanti ta' rosuvastatin (doža waħda ta' 20 mg) ma' fostatatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' rosuvastatin b'95 % u s-C_{max} 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_{max} b'70 %.

Substrat ta' CYP2C8

L-użu konkomitanti ta' fostamatinib ma jaffettwax l-esponiment ta' prodotti medicinali tas-substrat ta' CYP2C8. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doža ta' prodott medicinali tas-substrat ta' CYP2C8.

L-użu konkomitanti ta' pioglitazone (doža waħda ta' 30 mg) ma' fostamatinib 100 mg mogħti darbtejn kuljum żied l-AUC ta' pioglitazone bi 18 % u naqqas is-C_{max} bi 17 %. L-AUC u s-C_{max} ta' hydroxyl-pioglitazone naqsu b'10 % u b'9 %, rispettivament.

Effett fuq il-warfarina

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

L-ghoti flimkien ma' inibitur ta' JAK, TPO-RAs, rituximab u aġenti ta' modulazzjoni immuni oħra ma giex 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' jinduči 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-tossiċità għal prodotti mediciinali 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 dgħajnejf ta' UGT1A1 *in vivo*, l-effett fuq UGTs oħra ma giex determinat. Għalhekk, il-potenzjal ta' PK DDI għal għoti flimkien ma' acetaminophen jibqa' mhux determinat.

4.6. Fertilità, tqala u treddiġħ

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-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħi, fostamatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Nisa tqal għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali ghall-fetu.

Tqaliet li seħħew waqt l-istudji kliniči 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 tqila waqt li tkun qed tieħu fostamatinib, it-terapija għandha titwaqqaf. Fostamatinib m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara 4.3 u 5.3).

Treddiġħ

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

Data farmakodinamika/tossikologika 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 eskuż. It-treddiġħ 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' jaftettwa l-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

Studji f'animali ma wrew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irrgiel. Minħabba li ma hemm l-ebda evidenza għal potenzjal mutageniku jew klastogeniku, ma hemm l-ebda tkassib għal difetti tat-twelfid medjati mir-raġel.

4.7. Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fostamatinib mhux mistenni jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjent għandu jevita li jsuq karozzi jew juža magni jekk ihossu stordut.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kkontrollati bil-plaċebo tal-ITP, ir-reazzjonijiet avversi serji għall-prodott medicinali kienu newtropenija bid-deni, dijarea, pulmonite u kriżi ipertensiva, li kull waħda seħħet f'1 % tal-pazjenti li nghataw fostamatinib. Barra minn hekk, reazzjonijiet avversi severi li ġew osservati f'pazjenti li nghataw fostamatinib kienu jinkludu dispnea u ipertensioni (it-tnejn 2 %); u newtropenija, artralgja, ugħiġ fis-sider, dijarea, sturdament, nefrolitjażi, ugħiġ f'estremitajiet, ugħiġ fis-snien, sinkope u ipoksija (kollha 1 %).

Lista f'tabber ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati mill-istudji kliniči 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 ħdan kull SOC, u pprezentati f'ordni ta' serjetà li tonqos. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), 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 tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3: Lista f'tabber 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-demm u tassema limfatika	Komuni	Newtropenija, newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Sturdament
	Komuni	Disgewżja, ugħiġ ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Ipertensioni
	Mhux komuni	Kriżi ipertensiva
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, dardir, moviment frekwenti tal-imsaren
	Komuni	Ugħiġ fin-naħha ta' fuq tal-addome, ugħiġ addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	Komuni	Raxx, raxx eritematuż, raxx makulari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Ugħiġ fis-sider, għejja, mard bħall-influwenza
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-pressjoni tad-demm (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-ġħadd tan-newtrophili

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

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

Ipertensjoni

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

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

Madwar 20 % tal-pazjenti li nghataw fostamatinib kienu jeħtieġu tal-inqas intervent wieħed għal avvenimenti relatati mal-ipertensjoni: żieda fil-prodotti mediciinali antiipertensivi u/jew prodott mediciinali antiipertensiv ġdid.

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

Żidiet ħief sa moderati fl-enzimi tal-fwied (ALT u AST) ġew osservati f'individwi ttrattati b'fostamatinib fi studji tal-faži 1 f'voluntiera b'saħħithom, li jseħħu b'mod aktar frekwenti f'doži oħla t-testjati (250 mg orali darbtejn kuljum). Dawn il-bidliet kienu ħief u kollha kienu riversibbli (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 nghataw fostamatinib. Iż-żidiet kollha fit-transaminase kienu ħief 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 ghadda wara t-twaqqif tat-trattament.

Fil-popolazzjoni kkontrollata bil-plaċebo tal-ITP, l-itteżjar fil-laboratorju wera livelli massimi tal-ALT/AST aktar minn 3 x l-ogħla limitu tan-normal (ULN) f'9 % tal-pazjenti li nghataw fostamatinib u fl-ebda pazjent li nghata plaċebo. Il-livelli massimi tal-ALT u/jew AST kienu $> 10 \times$ ULN f'pazjent wieħed li nghata fostamatinib. Iż-żidiet fit-transaminase rkupraw għal-livelli tal-linjal bażi fi żmien ġimħtejn sa 4 ġimħat 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, kienet fost ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati f'pazjenti ttrattati b'fostamatinib matul il-programm ta' žvilupp kliniku. Avvenimenti ta' dijarea mhux infettiva huma meqjusa definitivament relatati mat-trattament ta' fostamatinib (ara sezzjoni 4.4).

Fil-popolazzjoni tal-ITP ikkontrollata bil-plaċebo, id-dijarea mhux infettiva kienet l-ilment GI li ġie rrapportat l-aktar b'mod komuni, li seħħi f'31 % ta' individwi li nghataw fostamatinib. L-avvenimenti

tad-dijarea mhux infettiva kien ta' spiss l-aktar minn hief sa moderati fis-severità. Il-maġgoranza tal-individwi b'dijarea moderata nghataw sustanzi kontra d-dijarea (loperamide) biex inaqqsu s-sintomi tagħhom. Dijarea severa giet irappurtata f'1 % tal-pazjenti li nghataw fostamatinib matul il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo. Modifikazzjoni fid-doża (interruzzjoni jew tnaqqis) giet irappurtata għal madwar 5 % tal-individwi li nghataw fostamatinib; madankollu l-prodott medicinali tal-istudju twaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi (AEs) ta' dijarea f'individwu wieħed ta' fostamatinib waqt il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo.

Madwar 25 % tal-pazjenti li nghataw fostamatinib esperenzaw dijarea mhux infettiva matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament matul il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo. Fost il-pazjenti li nghataw 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.

Newtropenija

Fl-istudju inizjali tal-bniedem tal-Faži 1, gie osservat li b'dozi oħla ta' fostamatinib (sa 300 mg darbejn kuljum), il-komponent bijologikament attiv ta' fostamatinib ipproċu tnaqqis sinifikanti fin-newtropili, 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-progenituri. Dan l-effett fuq in-newtropili gie osservat fil-programmi kliniči kollha.

Fil-popolazzjoni tal-ITP ikkонтrollata bil-plaċebo, gew irappurtati reazzjonijiet avversi ta' newtropenija għal 7 % tal-pazjenti fil-grupp ta' fostamatinib u l-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ta' newtropenija ma kinux assoċjati ma' infezzjoni u kienu hief jew moderati fis-severità. Newtropenija severa giet irappurtata f'żewġ pazjenti; waħda minn dawn kienet reazzjoni avversa serja ta' newtropenja bid-deni li kienet attribwita għal infezzjoni mhux magħrufa. Tliet pazjenti kienu jeħtieġ modifikazzjoni fid-doża għal newtropenja għal kull protokoll, u l-prodott medicinali tal-istudju twaqqaf minħabba newtropenja f'pazjent wieħed. Ir-reazzjonijiet avversi kollha ta' newtropenja għajr waħda għaddew sa tniem l-istudju.

Fil-populazzjoni kkontrollata bil-plaċebo tal-ITP, żewġ pazjenti li nghataw fostamatinib u l-ebda pazjent li nghata l-plaċebo kellhom tnaqqis fin-newtropili għal bejn $\geq 0.5 \text{ u} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$. Seba' pazjenti li nghataw fostamatinib u pazjent wieħed li nghata l-plaċebo kelli tnaqqis fl-ghadd tan-newtropili għal bejn $\geq 1.0 \text{ u} < 1.5 \times 10^9/\text{L}$. L-ebda pazjent ma kelli tnaqqis fin-newtropili għal $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$.

Infezzjoni

Fil-popolazzjoni tal-ITP ikkонтrollata bil-plaċebo, gew irappurtati reazzjonijiet avversi ta' infezzjoni fi 30 % tal-pazjenti li nghataw fostamatinib u 20 % tal-pazjenti li nghataw il-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Infezzjoni jiet li jinvolvu s-sistema respiratorja kienu jammontaw għal 60 % tar-reazzjonijiet avversi fil-grupp ta' fostamatinib u 40 % tal-avvenimenti fil-grupp tal-plaċebo. Ma għiet irappurtata 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 wieħed kull wieħed fil-grupp ta' fostamatinib) u sepsis (pazjent wieħed fil-grupp tal-plaċebo). Pazjent wieħed fil-grupp ta' fostamatinib waqqaf it-trattament tal-istudju minħabba infezzjoni (pulmonite). In-newtropenja raramment għiet assoċjata ma' infezzjoni.

Popolazzjoni tal-anzjani

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

F'pazjenti ta' età ta' 65 sena u aktar, 6 (21 %) pazjenti esperenzaw reazzjonijiet avversi serji u 5 (18 %) esperenzaw reazzjonijiet avversi li wasslu għall-irtirar tat-trattament waqt li f'pazjenti taħt l-età ta' 65 sena, 7 (9 %) u 5 (7 %) esperenzaw reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-irtirar tat-trattament, rispettivament. F'pazjenti li għandhom età ta' 65 sena u aktar li

nghataw fostamatinib, 11 (39 %) -il pazjent esperjenzaw ipertensjoni kontra 2 (18 %) plačebo meta mqabbla ma' 17 (23 %) f'pazjenti taħt l-età ta' 65 sena kontra 4 (11 %) plačebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9. Doža eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1. Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fostamatinib jimedja l-attività tiegħu b'mod effikaċi permezz tal-metabolit ewljeni tiegħu, R406, li huwa inibitur tat-tyrosine kinase b'attività murija kontra l-milsa tat-tyrosine kinase (SYK). R406 jinibixxi trasduzzjoni tas-sinjal ta' riċetturi ta' celiola B u riċetturi attivanti ta' Fc, li għandhom rwol ewljeni f'risponsi celiolari medjati mill-antikorpi. Il-metabolit ta' fostamatinib R406 inaqqas il-qedra 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-plačebo (C788-047 u C788-048) f'pazjenti adulti b'ITP ittrattata preċedentement persistenti (3-12-il xahar mid-dijanjozi) jew kronika (aktar minn 12-il xahar mid-dijanjozi).

Studji randomizzati, ikkontrollati bil-plačebo

Total ta' 150 pazjenti b'ITP persistenti jew kronika, li kellhom respons insuffiċjenti għal trattament preċedenti (li kien jinkludi kortikosterojdi, immunoglobulini, spenektomija, u/jew agonisti tar-riċettur tat-trombopoetina) gew irregistratori f'żewġ studji identiči, double-blind u kkontrollati bil-plačebo li saru f'pajjiżi differenti.

Għal kull studju, il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 għal fostamatinib jew plačebo għal 24 ġimgħa; ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata fir-rigward ta' splenektomija preċedenti u s-severità tat-tromboċitopenja. Ĝiet permessa terapija stabbli f'daqqa għall-ITP (glukokortikojdi [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 prodott mediciinali tal-istudju b'100 mg darbtejn kuljum (jew plačebo korrispondenti). Skont l-ghadd tal-pjastrini u t-tollerabbilt, seħħet żieda fid-doža għal 150 mg darbtejn kuljum (jew plačebo korrispondenti) f'86 % tal-pazjenti fil-Ġimgħa 4 jew aktar tard.

Pazjenti rregistratori fl-istudji kkontrollati bil-plačebo 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-maġgoranza kienu nisa (61 %) u kieno bojod (93 %). It-trattamenti għall-ITP preċedenti kienu varjati (medjan ta' 3,

medda ta' 1-14), bl-aktar komuni li jinkludu l-kortikosterojdi (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 dijanjoži tal-ITP ta' 8.5 snin, u 35 % saritilhom splenektomija. Fil-linja baži, l-ġħadd medjan tal-pjastrini kien ta' 16 000/µL (bi kważi nofs [45 %] inqas minn 15 000/µL) u 47 % kienu fuq terapija tal-ITP stabbli. Mill-102 pazjenti b'ITP li nghataw 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-effikaċċa ta' fostamatinib kienet ibbażata fuq il-punt ta' tmiem primarju ta' rispons stabbli tal-pjastrini (mill-inqas 50 000/µL fuq mill-inqas 4 mis-6 żjarat bejn il-Ġimħat 14 sa' 24). L-eżiżi tal-istudju għal C788-047 u C788-048 jidhru f'tabbera 4.

Tabella 4: Eżiżi tal-istudju minn studji kliniči kkontrollati bil-plaċebo

Eżiżi tal- Istudju	Parametri Statistiċi	Study C788-047		Study C788-048		Studji miġbura		Popolazzjoni refrettarja 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)
Rispons tal- pjastrini stabbli ^{1,2}	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	³ p = 0.0471		NS		³ p = 0.0071		³ p = 0.0287	
Eligibbli għal C788- 049 ⁴ fil- Ġimħa 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Studju komplut (Ġimħa 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Jinkludi lill-pazjenti kollha b'ġħadd ta' pjastrini u jeskludi pazjenti li l-ġħadd ta' pjastrini tagħhom tkejlu wara t-terapija ta' salvataġġ wara Ġimħa 10.

² Ir-rispons stabbli tal-pjastrini ġie definit b'mod prospettiv bħala ġħadd ta' pjastrini ta' mill-inqas 50 000/µL fuq mill-inqas 4 mis-6 żjarat bejn il-Ġimħat 14 u 24.

³ valur p mit-test Fisher Exact

⁴ C788-049: studju ta' estensjoni open label

⁵ Pazjenti li ma rrispondewx għat-trattament wara 12-il ġimħa kienu eligibbli biex jiġu rregistrați fi studju ta' estensjoni open-label.

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

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

Ġie osservat rispons terapewtiku inizjali (l-ġħadd tal-pjastrini $\geq 50\,000/\mu\text{L}$) fi żmien 6 ġimħat għal hafna mir-risponenti (11 minn 17-il respondent) u fi żmien 12-il ġimħa għar-risponenti stabbli kollha.

Fost il-pazjenti li kienu risponenti stabbli, l-ġħadd medjan tal-pjastrini żdied għal 95 000/µL tul iż-żjarat ta' wara l-linjal baži b'massimu ta' 150 000/µL. Il-prodott mediċinali ta' salvataġġ kienet meħtieġa minn 30 % u 45 % tal-pazjenti li nghataw 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 wieħed u ieħor darbejnej oħla fil-grupp tal-plaċebo meta mqabbla mal-grupp ta' fostamatinib. Individwu wieħed biss ittrattat b'fostamatinib esperjenza avveniment relatat mal-fsada (kontużjoni), filwaqt li tliet individwi ttrattati bil-plaċebo esperjenzaw avvenimenti severi (emorraġja gastrointestinali, menorraġġa u tbengħil). Fil-qosor, kien hemm xejriet għal tnaqqis fl-AEs relatati mal-

fsada b'fostamatinib meta mqabbel ma' plačebo; id-differenzi bejn il-gruppi ma kinux statistikament sinifikanti.

Analizi tas-subsett

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

Tabella 5: Sommarju tal-parametri tal-ghadd 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 ($\geq 50\,000/\mu\text{L}$) fil-Ġimħa 12, n (%)		
Iva	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Le	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Bidla mil-linjal baži fl-ghadd ta' pjastrini ($/\mu\text{L}$) fil-Ġimħa 12		
Medjan	4 000	3 000
Medda	(-15 000, 220 000)	(-5 000, 159 000)
Għadd medjan ta' pjastrini ($/\mu\text{L}$) Tul iż-Żmien		
Medjan	22 000	16 750
Medda	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

Studju ta' Estensjoni

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

Għall-prova C788-049, gew irregistriati 123 pazjent, 44 pazjent kienu randomizzati minn qabel għal plačebo u 79 pazjent gew randomizzati minn qabel għal fostamatinib.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunżjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati 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. kortikosterojdi), (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti orali, il-promediċina fostamatinib tīgħi kkonvertita malajr fil-metabolit attiv tagħha R406, preżumibbilm permezz ta' enzimi fil-musrana.

Wara l-ghoti orali ta' fostamatinib, 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 sīgħat (medda: 1 sa 4 sīgħat). Instabu livelli neglīġibbli ta' fostamatinib fil-plažma.

Wara doża orali waħda ta' 150 mg ta' fostamatinib, l-istimi ta' esponiment medji (\pm devjazzjoni standard [SD]) ta' R406 huma 550 (\pm 270) ng/mL għas-C_{max} u 7 080 (\pm 2 670) ng/mL ġħall-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' dožaġġ ta' darbtejn kuljum ta' 100–160 mg (0.67 sa 1.06 darbiet id-doża ta' 150 mg).

Distribuzzjoni

Fostamatinib huwa marbut ħafna mal-proteini tal-plažma (98.3 % fil-plažma tal-bniedem) u jinfirex b'mod riversibbli fiċ-ċelloli tad-demm. Il-volum medju (\pm SD) ta' distribuzzjoni f' stat fiss ta' R406 huwa 256 (\pm 92) L.

Metabolizmu

Fostamatinib jiġi metabolizzat fil-musrana permezz ta' alkaline phosphatase ġħall-metabolit attiv ewljeni, R406. R406 jiġi metabolizzat b'mod estensiv, primarjament permezz ta' mogħdijiet ta' ossidazzjoni medjata ta' CYP450 (minn CYP3A4) u ta' glukuronizzazzjoni (minn glukoronosiltrasferrażi ta' UDP [UGT]1A9). R406 huwa porzjon predominantii 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-radjuattivitàa mogħtija ġiet irkuprata fl-awrina, primarjament fil-forma ta' N-glucuronide ta' R406. L-eliminazzjoni mill-kliewi tal-prodott mediciinali ewljeni kienet baxxa. Ir-radjuattività li jifdal (~80 %) ġiet irkuprata fl-ippurgar, irrappreżentata prinċipalment minn żewġ metaboliti ewlenin ta' R406.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' R406 hija linear 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' dožaġġ ta' darbtejn kuljum ta' 100-160 mg (0.67 sa 1.06 darbiet id-doża ta' 150 mg).

Interazzjoni tal-ikel

L-ghoti ta' fostamatinib ma' ikla b'ammont ġħoli ta' kaloriji, b'kontenut ġħoli 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 fostamatinib jista' jingħata mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

Popolazzjonijiet specjali

Analizijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni jindikaw li fostamatinib ma jinbidilx skont l-età, is-sess, ir-razza/l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' fostamatinib ma tinbidilx f'individwi b'indeboliment tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CLcr] = 30 sa < 50 mL/min, stmata mill-ekwazzjoni Cockcroft Gault u mard renali fi stadju aħħari li jirrikjedi dijalizi), 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 ġimħat b'fostamatinib (bil-kalċju u sodium salts), ġiet osservata kondrodistrofja tar-ras femorali f'xi animali 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 ipproduċa 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-değenerazzjoni/follikoli tal-ovarji nekrotiċi seħhet fin-nisa fil-livelli kolha tad-doża ta' fostamatinib (inkluži 10 mg/kg/jum). Il-bidliet innotati fil-partijiet tat-tkabbir u fl-ovarji huma konsistenti ma' effett antiangjōgeniku.

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 ewljeni tiegħi (R406) ma kinux mutaġenici f'assagġ ta' mutazzjoni riversa batterika *in vitro* (Ames) jew klastoġenici f'assagġ ta' aberrazzjoni kromożomali tal-limofici tal-bniedem *in vitro* jew assagġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien in vivo.

Studji f'animali ma wrew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irġiel. Minħabba li ma hemm l-ebda evidenza għal potenzjal mutaġeniku jew klastoġeniku, ma hemm l-ebda thassib għal difetti tat-tweliż 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 wieħed u ieħor 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-ġhoti ta' fostamatinib lil firien u fniek tqal matul organoġeneżi wassal għal riżultati ta' žvilupp avversi inkluži mortalità tal-embrijun u l-fetu (telf ta' wara l-impjant), bidliet fit-tkabbir (piżżejjiet aktar baxxi tal-fetu), u abnormalitajiet strutturali (varjazzjonijiet u malformazzjonijiet) fl-esponent matern (AUCs) bejn wieħed u ieħor 0.3 u 10 darbiet l-esponent 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 kliniči stabbilixxew li l-ġhoti ta' fostamatinib matul it-tqala jista' jżid ir-riskju ta' telf embrioniku, dewmien fl-iżvilupp, u jippromwovi malformazzjonijiet spċċifici tal-kliewi (inkluż l-aġġeneżi) u tessuti urogenitali assoċjati (eż. l-ureter), kif ukoll varjazzjonijiet/malformazzjonijiet fil-vażi ewlenin u žvilupp skeletiku. 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 kliniči, 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-plaźma materna kienu oħla mill-konċentrazzjonijiet ta' R406 tal-plasma fetali.

Fir-rodituri, instab R406 fil-ħalib tal-omm f'konċentrazzjonijiet ta' 5 sa 10 darbiet oħla milli fil-plaźma materna.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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. Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

5 snin

6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5. In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) abjad b'siġill li ma jistax jiġi mbagħbas tal-fojล 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 mikṣijin b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitbolu l-ligħejiet 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-TQEGRID 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Jannar 2020

Data tal-aħħar tiġid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicijnali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Àgenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-ħruġ 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 mediciinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediciinali huma mniżzla 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.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS 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 MEDICINALI**

TAVLESSE 100 mg pilloli miksimin b'rita
fostamatinib

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

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

3. LISTA TA' EČCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksimja b'rita

60 pillola miksimin 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixbun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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 ĜENERALI 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 inkluż.

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 MEDIĆINALI

TAVLESSE 100 mg pilloli miksimin b'rita
fostamatinib

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

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

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksimja b'rita

60 pillola miksimin 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI 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 MEDIĆINALI**

TAVLESSE 150 mg pilloli miksimin b'rita
fostamatinib

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

Kull pillola miksimja 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**

Pillola miksimja b'rita

60 pillola miksimin 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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 MEDIĆINALI

TAVLESSE 150 mg pilloli miksimin b'rita
fostamatinib

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

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

3. LISTA TA' EČĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAċEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksimja b'rita

60 pillola miksimin 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI 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' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

TAVLESSE 100 mg pilloli mikṣijin b'rita

TAVLESSE 150 mg pilloli mikṣijin b'rita

fostamatinib disodium hexahydrate

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar, jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex 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 tieħu TAVLESSE
3. Kif għandek tieħu TAVLESSE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen 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 msejħa tirożina kinaži tal-milsa, li għandha parti importanti fil-qedra tal-pjastrini. B'dan il-mod, TAVLESSE jillimita l-qedra tal-pjastrini mis-sistema immuni u jżid l-ghadd ta' pjastrini fil-ġisem. Dan jghin biex inaqqas ir-riskju ta' fsada severa.

Għal xiex jintuża TAVLESSE

TAVLESSE jintuża biex jittratta aduli b'għadd baxx ta' pjastrini minħabba tromboċitopenija immuni kronika (ITP) meta trattament aktar kmieni għall-ITP ma jkunx hadem 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-holqien tal-emboli u fit-twaqqif tal-fsada.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu TAVLESSE

Tiħux 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-ispiżjar tiegħek qabel tieħu TAVLESSE, dwar il-kundizzjonijiet medici kollha tiegħek, b'mod partikolari jekk int:

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

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

- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni). Pressjoni tad-demm għolja ġidha jew li sejra għall-agħar hija komuni fil-persuni ttrattati b'TAVLESSE u tista' tkun severa. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demm tiegħek regolarmen matul il-trattament b'din il-mediċina. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jiستا' jibdik fuq mediċina tal-pressjoni tad-demm jew jibdel il-mediċina attwali tiegħek biex jittratta l-pressjoni tad-demm tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok uġiġi ta' ras, konfużjoni, sturdament, uġiġi fis-sider jew qtuġħi ta' nifs.
- jekk il-ġilda tiegħek u għajnejk jidhru ta' lewn safrani (suffejra) jew jekk ikollok uġiġi addominali u nefha, nefha fir-riglejn u fl-ġhekies, ħakk fil-ġilda, awrina skura anormali, kulur tal-ippurgar ċar jew b'kulur imdemmi jew kulur il-qatran, għejha kronika, thossock jew tkun marid bl-istonku, u telf ta' aptit. Bidliet fit-testijiet tad-demm fil-funzjoni tal-fwied huma komuni b'din il-mediċina. 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-demm biex jivverifika kemm ikun qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek waqt trattament b'din il-mediċina.
- jekk ikollok dijarea. Din hija komuni f'persuni li huma ttrattati b'din il-mediċina u tista' tkun severa. Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok dijarea waqt it-trattament b'din il-mediċina. It-tabib tiegħek jiستا' jirrakkomanda bidliet fid-dieta tiegħek, li tixrob iktar ilma, jew jaġhti mediċina kontra d-dijarea biex tillimita s-sintomi tiegħek.
- jekk ikollok deni għoli (sinjal ta' infezzjoni serja) sirdat, thossock marid, jew thossock ma tiflaħx. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm regolarmen biex jiċċekkja l-ġħadd ta' ċelloli bojod tad-demm tiegħek, u tista' tiġi infurmat dwar tnaqqis fl-ġħadd taċ-ċelloli bojod tad-demm tiegħek (newtropenija). It-taqqis fl-ġħadd ta' ċelloli bojod tad-demm tiegħek huma komuni b'din il-mediċina u jista' jkun sever. Dan jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni tiegħek, inkluži infezzjonijiet serji.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u TAVLESSE

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Dan minħabba li TAVLESSE jiġi jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu l-mediċini l-oħra, u mediċini oħra jistgħu jaffettaw il-mod kif jaħdem TAVLESSE.

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

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

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar 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 ġad l-ahhar doža tiegħek.

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

Treddiġħ

TAVLESSE mhux rakkommandat waqt it-treddiġħ. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'TAVLESSE u għal mill-inqas xahar wara l-ahħar doža tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed tippjana li tredda', staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar 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] Din il-mediċina fiha 23 mg sodium (komponent ewlieni ta' melħ tat-tisjir) f'kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 1.2 % tat-teħid massimu ta' sodium fid-dieta rakkommandat kuljum għal adult.

[TAVLESSE 150 mg pillola miksijin b'rita] Din il-mediċina fiha 34 mg sodium (komponent ewlieni ta' melħ tat-tisjir) f'kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 1.7 % tat-teħid massimu ta' sodium fid-dieta rakkommandat kuljum għal adult.

3. Kif għandek tieħu TAVLESSE

Kemm għandek tieħu

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarr tat-tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

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

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

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

Jekk ma tirrispondix għat-trattament b'fostamatinib, it-tabib tiegħek se jwaqqaf it-trattament.

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

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

Kif għandek tieħu TAVLESSE

Ibla' l-pilloli shah mal-ilma.

TAVLESSE jista' jittieħed mal-ikel jew bejn l-iklief.

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

Jekk tirremetti

Jekk tirremetti fi kwalunkwe perjodu wara li tieħu TAVLESSE, tiħux pillola oħra. Hu d-doža tiegħek li jmiss skont il-ħin skedat regolari tagħha.

Jekk tieħu TAVLESSE aktar milli suppost

Jekk tieħu wisq TAVLESSE, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih jew mur fl-eqreb salata' emerġenza fl-isptar.

Jekk tinsa tieħu TAVLESSE

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

Jekk tieqaf tieħu TAVLESSE

Huwa importanti li tieħu TAVLESSE sakemm jordnalek it-tabib tiegħek. Tiqafx tieħu din il-mediċina TAVLESSE sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li jgħidlik biex tagħmel dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbi

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

Effetti sekondarji serji

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

- deni għoli. Id-deni ġie assoċjat ma' livelli baxxi ta' ċelloli bojod tad-demm (newtropenija bid-deni) jew infelzzi
- dijarea
- infelzzi u infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite). Is-sintomi jinkludu qtugħi ta' nifs, uġiġ fis-sider u tipproċi mukus skulurat
- suffejra, uġiġ u nefha addominali, nefha fir-riġlejn u fl-għekiesi tiegħek, ħakk fil-ġilda, awrina skura anormali, kulur tal-ippurgar ċar jew b'kulur imdemmi jew kulur il-qatran, għejja kronika, thossok jew tkun marid bl-istonku, u nuqqas ta' aptit. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.
- żieda severa fil-pressjoni tad-demm li tista' twassal għal puplesija (kriżi ipertensiva). Is-sintomi huma wgiġi ta' ras, konfużjoni, sturdament.

Effetti sekondarji oħra

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

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

- disturbi gastrointestinali bħal dijarea, thossok jew tkun marid bl-istonku, u moviment frekwenti fl-imsaren
- pressjoni għolja tad-demm
- riżultati anormali ta' testijiet tad-demm li juru kif qed jaħdem il-fwied tiegħek
- sturdament

Komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ghadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm jew newtropenija
- uġiġħ fl-istonku
- uġiġħ fis-sider
- għeja
- sintomi li jixbhu l-influwenza
- infezzjonijiet tal-imnieħer u l-griżmejn, bħal uġiġħ fil-griżmejn u r-riħ komuni
- infezzjoni tal-pajp tan-nifs, bħal bronkite
- tibdil fit-togħma
- raxx
- uġiġħ ta' ras

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex elenkat f'dan il-fuljett, jekk jogħġebok kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen TAVLESSE

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-hażna. Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-ahħar jum tax-xahar.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi TAVLESSE

- Is-sustanza attiva hi fostamatinib disodium hexahydrate.
TAVLESSE 100 mg pilloli mikṣijin b'rīta
TAVLESSE 150 mg pilloli mikṣijin b'rīta
- L-ingredjenti l-oħra huma:
 - Mannitol, sodium hydrogen carbonate, sodium starch glycolate (tip A), povidone (K30), magnesium stearate. Ara sezzjoni 2.
 - Kisja b'rīta: 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 miksija b'rita hija tonda, ikkurvata fuq iż-żewġ naħat b'kisja ta' rita orangjo skur. Il-pilloli huma mnaqqxa b'“R” fuq naħha waħda u “100” fuq in-naħha ta’ wara.

Jiġi fi flixkun ta’ 30 u 60 pillola miksijin b'rita. Kull flixkun għandu żewġ dessikanti.
Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

TAVLESSE 150 mg pilloli miksijin b'rita

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

Jiġi fi flixkun ta’ 30 u 60 pillola miksijin b'rita. Kull flixkun għandu żewġ dessikanti.
Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/

LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +34 93 571 01 00

CZ

Grifols S.R.O.

Tel: +4202 2223 1415

DE

Grifols Deutschland GmbH

Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB

Tel: +46 8 441 89 50

FR

Grifols France

Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT

Grifols Italia S.p.A.

Tel: +39 050 8755 113

PL

Grifols Polska Sp. z o. o.

Tel: +48 22 378 85 60

PT

Grifols Portugal, Lda.

Tel: +351 219 255 200

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Агентство Европейской гигиологии и Медицины: <https://www.ema.europa.eu/en>