

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 126,2 mg fostamatinibu disodowego sześciowodnego, co odpowiada 100 mg fostamatinibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 100 mg zawiera 23 mg sodu (pochodzącego z substancji pomocniczych i fostamatinibu disodowego sześciowodnego).

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 189,3 mg fostamatinibu disodowego sześciowodnego, co odpowiada 150 mg fostamatinibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 150 mg zawiera 34 mg sodu (pochodzącego z substancji pomocniczych i fostamatinibu disodowego sześciowodnego).

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana barwy ciemnopomarańczowej o średnicy około 9,0 mm z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie i symbolem „R” po drugiej stronie.

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana barwy jasnopomarańczowej o wymiarach około 7,25 mm x 14,5 mm z wytłoczonym napisem „150” po jednej stronie i symbolem „R” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TAVLESSE jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. immune thrombocytopenia, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne leki (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie fostamatinibem powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Wymagania dotyczące dawkowania fostamatinibu muszą być dostosowane indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Fostamatinib należy stosować w najmniejszej dawce umożliwiającej uzyskanie i utrzymanie liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 50 000/ μ l. Dawkę dostosowuje się w zależności od liczby płytek krwi uzyskanej w odpowiedzi na leczenie i tolerancji (patrz tabela 2).

Zalecana dawka początkowa fostamatinibu to 100 mg dwa razy na dobę.

Po 4 tygodniach od rozpoczęcia podawania fostamatinibu dawkę można zwiększyć do 150 mg dwa razy na dobę w zależności od liczby płytek krwi i tolerancji. Nie wolno przekraczać dawki dobowej wynoszącej 300 mg.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki fostamatinibu pacjenci powinni przyjąć następną dawkę o zwykłej porze w wyznaczonym terminie.

Przerwanie leczenia

Leczenie fostamatinibem należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu wystarczającego do uniknięcia znaczącego klinicznie krwawienia.

Monitorowanie terapii i modyfikacje dawki

Zaleca się modyfikację dawki fostamatinibu w zależności od tolerancji i liczby płytek krwi. W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych konieczne może być przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zakończenie podawania produktu leczniczego (patrz tabela 1 i tabela 2).

Przez cały czas trwania leczenia fostamatinibem należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi oraz wykonywać badania hematologiczne i badania czynności wątroby (patrz punkt 4.4), a dawkowanie należy dostosować według schematu podanego w tabeli 1. Przykładowo, jeśli w chwili wystąpienia działania niepożądanego pacjent przyjmuje maksymalną dawkę, za pierwszym razem dawkę należy zmniejszyć z 300 mg na dobę do 200 mg na dobę.

Tabela 1: Harmonogram zmniejszania dawki

Dawka dobową	Podawana:	
	Rano	Po południu
300 mg na dobę	150 mg	150 mg
200 mg na dobę	100 mg	100 mg
150 mg na dobę	150 mg ¹	---
100 mg na dobę ²	100 mg ¹	---

¹ W przypadku podawania fostamatinibu raz na dobę dawkę należy przyjmować rano.

² Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 100 mg na dobę, należy zakończyć leczenie fostamatinibem.

Zalecane zasady modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2 –
niepożądanych**

Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań

Działanie niepożądane	Zalecane działania
Nadciśnienie	
Stadium 1: ciśnienie skurczowe 130-139 lub ciśnienie rozkurczowe 80-89 mmHg	Rozpocząć podawanie lub zwiększyć dawkę przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i korygować dawkowanie zależnie od potrzeb do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi (RR). Jeśli po 8 tygodniach docelowe ciśnienie krwi nie zostanie osiągnięte, zmniejszyć dawkę fostamatinibu do następnej niższej dawki dobowej (patrz tabela 1).
Stadium 2: ciśnienie skurczowe co najmniej 140 lub ciśnienie rozkurczowe co najmniej 90 mmHg	Rozpocząć podawanie lub zwiększyć dawkę przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego i korygować dawkowanie zależnie od potrzeb do czasu uzyskania kontroli RR. Jeśli przez ponad 8 tygodni utrzymuje się ciśnienie 140/90 mmHg lub wyższe, zmniejszyć dawkę fostamatinibu do następnej mniejszej dawki dobowej (patrz tabela 1). Jeśli pomimo intensywnej terapii przeciwnadciśnieniowej utrzymuje się ciśnienie 160/100 mmHg lub wyższe przez ponad 4 tygodnie, przerwać lub zakończyć podawanie fostamatinibu.
Przełom nadciśnieniowy: ciśnienie skurczowe ponad 180 i (lub) ciśnienie rozkurczowe ponad 120 mmHg	Przerwać lub zakończyć podawanie fostamatinibu. Rozpocząć podawanie lub zwiększyć dawkę przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego i korygować dawkowanie zależnie od potrzeb do czasu uzyskania kontroli RR. Jeśli RR powróci do wartości niższej niż docelowa, wznowić podawanie fostamatinibu w tej samej dawce dobowej. Jeśli pomimo intensywnej terapii przeciwnadciśnieniowej ciśnienie ponownie wzrośnie do wartości 160/100 mmHg lub wyższej na ponad 4 tygodnie, zakończyć podawanie fostamatinibu.
Hepatotoksyczność	
Aktywność AST/ALT 3 x GGN lub wyższa, ale <5 x GGN	U pacjentów z objawami (np. nudności, wymioty, ból brzucha): Przerwać podawanie fostamatinibu. Powtarzać badania czynności wątroby co 72 godziny, dopóki aktywność ALT/AST nie obniży się dostatecznie (poniżej 1,5 x GGN), a stężenie bilirubiny całkowitej pozostanie niższe niż 2 x GGN. Wznović podawanie fostamatinibu w następnej mniejszej dawce dobowej (patrz tabela 1).
	U pacjentów bezobjawowych: Powtarzać badania czynności wątroby co 72 godziny, dopóki aktywność ALT/AST nie obniży się do poziomu poniżej 1,5 x GGN, a stężenie bilirubiny całkowitej pozostanie niższe niż 2 x GGN. Należy rozważyć przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki fostamatinibu, jeśli aktywność ALT/AST i stężenie bilirubiny całkowitej pozostaje w tej kategorii (AST/ALT 3 do 5 x GGN; i stężenie bilirubiny całkowitej nadal poniżej 2 x GGN). W razie przerwania dawkowania, należy wznowić podawanie fostamatinibu w następnej mniejszej dawce dobowej (patrz tabela 1), jeśli aktywność ALT/AST nie jest już zwiększona (poniżej 1,5 x GGN), a stężenie bilirubiny całkowitej pozostaje niższe niż 2 x GGN.

Działanie niepożądane	Zalecane działania
Aktywność AST/ALT jest 5 x GGN lub wyższa, a stężenie BL całkowitej jest niższe niż 2 x GGN	Przerwać podawanie fostamatinibu. Powtarzać badania czynności wątroby co 72 godziny: Jeśli aktywność AST i ALT zmniejsza się, powtarzać badania dopóki aktywność ALT i AST nie obniży się dostatecznie (poniżej 1,5 x GGN), a stężenie bilirubiny całkowitej pozostanie niższe niż 2 x GGN; wznowić podawanie fostamatinibu w następnej niższej dawce dobowej (patrz tabela 1). Jeśli przez 2 tygodnie lub dłużej utrzymuje się aktywność AST/ALT co najmniej 5 x GGN, zakończyć podawanie fostamatinibu.
Aktywność AST/ALT 3 x GGN lub wyższa, a stężenie BL całkowitej jest wyższe niż 2 x GGN	Zakończyć podawanie fostamatinibu.
Podwyższone stężenie BL niesprężonej (pośredniej) przy braku innych nieprawidłowych zmian w badaniach czynności wątroby	Kontynuować podawanie fostamatinibu, przeprowadzając częste kontrole, ponieważ izolowany wzrost stężenia BL niesprężonej (pośredniej) może wynikać z zahamowania UGT1A1.
Biegunka	
Biegunka	W przypadku biegunki należy zastosować leczenie wspomagające (np. zmiany w diecie, nawodnienie i (lub) przeciwbiegunkowe produkty lecznicze) jak najwcześniej po jej wystąpieniu, dopóki objawy nie ustąpią. Jeśli objawy nasila się (co najmniej do stopnia 3), należy na jakiś czas przerwać podawanie fostamatinibu. Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do łagodnego (stopnia 1), należy wznowić podawanie fostamatinibu w następnej mniejszej dawce dobowej (patrz tabela 1).
Neutropenia	
Neutropenia	Jeśli zmniejszy się bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC poniżej $1,0 \times 10^9/l$) i pozostanie zmniejszona po upływie 72 godzin, należy na jakiś czas przerwać podawanie fostamatinibu, dopóki zmiany nie ustąpią (ANC powyżej $1,5 \times 10^9/l$). Wznowić podawanie fostamatinibu w następnej mniejszej dawce dobowej (patrz tabela 1).

ALT (ang. alanine aminotransferase) = aminotransferaza alaninowa; AST (ang. aspartate aminotransferase) = aminotransferaza asparaginianowa; RR = ciśnienie tętnicze; BL = bilirubina
GGN = górna granica normy; ANC (ang. absolute neutrophil count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować fostamatinibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować czynność wątroby przez cały czas trwania leczenia fostamatinibem. Konieczna może być korekta schematu dawkowania na podstawie liczby płytek krwi i tolerancji leczenia (patrz tabela 1 i tabela 2 oraz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować fostamatinibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ w badaniach nieklinicznych obserwowano niepożądane działanie na kości w okresie aktywnego wzrostu (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Fostamatinib jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować dwa razy na dobę, połykając je w całości podczas posiłku lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). W razie niestrawności tabletki można przyjmować w czasie posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6.).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

O ile nie określono inaczej, informacje dotyczą populacji ITP z badań kontrolowanych placebo.

Nadciśnienie tętnicze

Wydaje się, że w przedziale dawek badanym u zdrowych ochotników wpływ R406 (główny aktywny metabolit fostamatinibu) na RR jest -zależny od dawki i osobniczo zmienny. W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów leczonych fostamatinibem zgłaszano występowanie zwiększonego ciśnienia krwi, włącznie z nadciśnieniem. Przełom nadciśnieniowy wystąpił u 1 (1%) pacjenta. Pacjenci ze stwierdzonym wcześniej nadciśnieniem tętniczym mogą być bardziej podatni na hipertensyjne działanie fostamatinibu. W badaniach klinicznych wpływ na ciśnienie tętnicze krwi ustępował w ciągu tygodnia od zakończenia leczenia.

Ciśnienie krwi pacjenta należy kontrolować co dwa tygodnie dopóki nie ustabilizuje się, a następnie raz w miesiącu. Należy też rozpocząć podawanie leków przeciwnadciśnieniowych lub skorygować ich dawki, aby zapewnić utrzymanie prawidłowej kontroli ciśnienia krwi w czasie leczenia fostamatinibem. Jeśli pomimo odpowiedniego leczenia utrzymuje się podwyższone ciśnienie krwi, lekarz powinien rozważyć przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zakończenie podawania fostamatinibu (patrz punkt 4.2).

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby i ryzyko hepatotoksyczności

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wykazano w analizach laboratoryjnych maksymalny wzrost aktywności ALT/AST powyżej 3 x GGN u 9% pacjentów otrzymujących fostamatinib i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo.

Skąpe dane wskazują na zwiększenie ryzyka hiperbilirubinemii u pacjentów z polimorfizmem genu UGT1A1, np. z zespołem Gilberta. Lekarz powinien często kontrolować stan tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

U wszystkich pacjentów aktywność aminotransferaz powróciła na ogół do poziomu wyjściowego w ciągu 2 do 6 tygodni po modyfikacji dawki leku. W trakcie leczenia lekarz powinien co miesiąc kontrolować badania czynności wątroby. Jeśli aktywność ALT lub AST zwiększy się powyżej 3 x GGN, lekarz powinien złagodzić objawy hepatotoksyczności przerywając leczenie, zmniejszając

dawkę lub zaprzestając podawania produktu leczniczego. W przypadku jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej powyżej 2 x GGN należy zakończyć leczenie (patrz punkt 4.2).

Pełna morfologia krwi

Lekarz powinien raz w miesiącu kontrolować pełną morfologię krwi (w tym liczbę płytek krwi) do czasu ustabilizowania się liczby płytek krwi (co najmniej 50 000/ μ l). Następnie lekarz powinien nadal regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą granulocytów obojętnochłonnych.

Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym fostamatinibu, ale ciężka biegunka występowała u 1% pacjentów. Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania biegunki i zastosować leczenie wspomagające (np. zmiany w diecie, nawodnienie i (lub) przeciwbiegunkowe produkty lecznicze) jak najwcześniej po pojawieniu się objawów. Jeśli biegunka nasili się (Stopień 3 lub wyższy), należy przerwać dawkowanie, zmniejszyć dawkę lub zakończyć podawanie fostamatinibu (patrz punkt 4.2).

Neutropenia

Neutropenia wystąpiła u 7% pacjentów leczonych fostamatinibem; gorączka neutropeniczna wystąpiła u 1% pacjentów. Pacjenci z neutropenią mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Lekarz powinien raz w miesiącu kontrolować bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności lekarz powinien przerwać dawkowanie, zmniejszyć dawkę lub zakończyć podawanie fostamatinibu (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

W czasie badań klinicznych zgłaszano występowanie zakażeń, w tym zapalenia płuc i zakażeń dróg oddechowych (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy monitorować pacjenta pod kątem zakażenia. Lekarz powinien ocenić korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia podczas zakażenia.

Przebudowa kości

W badaniach *in vitro* wykazano, że fostamatinib działa nie tylko na SYK, ale także na inne kinazy tyrozynowe uczestniczące w metabolizmie kostnym (np. VEGFR, RET), dlatego kwestia jakiegokolwiek potencjalnego niespecyficznego wpływu na procesy przebudowy lub tworzenia kości pozostaje nierozstrzygnięta, zwłaszcza u pacjentów z osteoporozą, u pacjentów po złamaniach kości lub u młodych osób dorosłych, u których jeszcze nie doszło do zrośnięcia nasad kości. Z tego względu zaleca się dokładniejszą obserwację tych pacjentów. Lekarz powinien gruntownie ocenić korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia podczas procesu zrastania się złamanej kości.

Substancje pomocnicze

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

Ten produkt leczniczy zawiera 23 mg sodu w jednej tabletkce, co odpowiada 1,2% zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) maksymalnego dobowego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej.

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

Ten produkt leczniczy zawiera 34 mg sodu w jednej tabletkce, co odpowiada 1,7% zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) maksymalnego dobowego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na fostamatinib

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 (600 mg raz na dobę przez 8 dni), z fostamatinibem podawanym w pojedynczej dawce 150 mg powodowało zmniejszenie wartości AUC R406 o 75% i wartości C_{max} o 59%.

Jednoczesne stosowanie fostamatinibu z silnymi induktorami CYP3A4 powoduje zmniejszenie ekspozycji na R406, co może skutkować pogorszeniem skuteczności. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania fostamatinibu z silnymi induktorami CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie fostamatinibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 powoduje wzrost ekspozycji na R406 (główny aktywny metabolit), co może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4 należy obserwować pacjenta pod kątem występowania toksycznych działań fostamatinibu, które mogą wymagać zmniejszenia dawki (patrz tabela 2). Jeśli silny inhibitor CYP3A4 podawany jest przez krótszy czas (np. lek przeciwgrybiczy lub przeciwbakteryjny), uzasadnione może być zmniejszenie dawki od chwili rozpoczęcia dodatkowego leczenia. Uzasadnione jest dwukrotne zmniejszenie częstości dawkowania (tj. ze 150 mg dwa razy na dobę do 150 mg raz na dobę lub ze 100 mg dwa razy na dobę do 100 mg raz na dobę) fostamatinibu w obecności silnego inhibitora CYP3A4. Lekarz powinien rozważyć wznowienie leczenia fostamatinibem w dawce podawanej przed jednoczesnym zastosowaniem silnego inhibitora CYP3A4 2 do 3 dni po zakończeniu podawania inhibitora.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (200 mg dwa razy na dobę przez 3,5 dnia), z fostamatinibem podawanym w pojedynczej dawce 80 mg (0,53-krotność dawki 150 mg) powodowało zwiększenie wartości AUC R406 o 102% i wartości C_{max} o 37%.

Inne produkty lecznicze o silnym potencjale hamującym aktywność CYP3A4 w przypadku jednoczesnego podawania z fostamatinibem to:

boceprewir, kobicystat, koniwaptan, danoprewir i rytonawir, elwitegrawir i rytonawir, sok grejpfrutowy, indynawir i rytonawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir i rytonawir, paritaprewir i rytonawir oraz (ombitaswir i/lub dasabuwir), posakonazol, rytonawir, sakwinawir i rytonawir, telaprewir, tipranawir i rytonawir, troleandomycyna, worykonazol, klarytromycyna, diltiazem, idelalizyb, nefazodon, nelfinawir

Jednoczesne stosowanie werapamilu, umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (80 mg trzy razy na dobę przez 4 dni), z fostamatinibem podawanym w pojedynczej dawce 150 mg powodowało zwiększenie wartości AUC R406 (głównego aktywnego metabolitu) o 39% i wartości C_{max} o 6%.

Wzrost wartości pH soku żołądkowego nie wpływa na ekspozycję na R406

Podawanie fostamatinibu jednocześnie z ranitydyną w dawce 150 mg, czyli antagonistą receptora H₂ powodującym wzrost wartości pH soku żołądkowego, nie miało znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na R406.

Wpływ fostamatinibu na inne produkty lecznicze

Substrat CYP3A4

Jednoczesne stosowanie fostamatinibu może spowodować zwiększenie ekspozycji ustrojowej na niektóre produkty lecznicze będące substratami CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania z fostamatinibem należy obserwować pacjenta pod kątem występowania toksycznych działań produktów leczniczych będących substratami CYP3A4, które mogą wymagać zmniejszenia dawki.

Jednoczesne stosowanie symwastatyny (w pojedynczej dawce 40 mg) z fostamatinibem podawanym dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC symwastatyny o 64% i wartości C_{max} o 113% oraz wartości AUC kwasu symwastatyny o 66% i wartości C_{max} o 83%.

Jednoczesne stosowanie midazolamu (w pojedynczej dawce 7,5 mg) z fostamatinibem podawanym dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC midazolamu o 23% i wartości C_{max} o 9%.

Jednoczesne stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających 0,03 mg etynyloestradolu z fostamatinibem podawanym dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC o 28% i wartości C_{max} o 34%.

Substrat BCRP i P-gp

Jednoczesne stosowanie fostamatinibu może spowodować wzrost stężenia substratów P-gp (np. digoksyny) i substratów BCRP (np. rosuwastatyny). Toksyczność tych produktów leczniczych należy monitorować ponieważ konieczne może być zmniejszenie dawki w trakcie jednoczesnego podawania z fostamatinibem. W przypadku rosuwastatyny należy rozważyć zamianę na inny produkt leczniczy, a w przypadku digoksyny konieczne może być dodatkowe monitorowanie działań terapeutycznych produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie rosuwastatyny (w pojedynczej dawce 20 mg) z fostamatinibem podawanym dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC rosuwastatyny o 95% i wartości C_{max} o 88%.

Jednoczesne stosowanie digoksyny (0,25 mg raz na dobę) z fostamatinibem podawanym dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC digoksyny o 37% i wartości C_{max} o 70%.

Substrat CYP2C8

Jednoczesne stosowanie fostamatinibu nie wpływa na ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP2C8. Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego będącego substratem CYP2C8.

Jednoczesne stosowanie pioglitazonu (w pojedynczej dawce 30 mg) z fostamatinibem podawanym dwa razy na dobę w dawce 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC pioglitazonu o 18% i zmniejszenie wartości C_{max} o 17%. Wartości AUC i C_{max} hydroksy-metabolitu pioglitazonu zmniejszyły się odpowiednio o 10% i o 9%.

Wpływ na warfarynę

Zahamowanie aktywności SYK może mieć potencjalny wpływ na agregację płytek krwi, dlatego w stosownych przypadkach należy monitorować działanie przeciwzakrzepowe (np. INR), gdy leki przeciwzakrzepowe o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak warfaryna, podawane są jednocześnie z fostamatinibem.

Nie badano wpływu jednoczesnego podawania z inhibitorem JAK, agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA), rytuksymabem i innymi lekami immunomodulującymi.

Badania in vitro

Fostamatinib jest inhibitorem ludzkiego transportera pompy lekowej P-gp w warunkach *in vitro*.

CYP3A4 i UGT1A9 uczestniczą w metabolizmie R406. R406 jest substratem P-gp, ale nie innych ważnych transporterów (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2, i BCRP). R406 może hamować CYP3A4 i BCRP, a także indukować aktywność CYP2C8. R406 nie jest inhibitorem CYP2C8 ani UGT2B7.

R406 jest inhibitorem UGT1A1. Zahamowanie aktywności UGT1A1 może spowodować zwiększenie stężenia bilirubiny niesprężonej przy braku innych nieprawidłowych zmian w badaniach czynności wątroby. Należy obserwować pacjentów pod kątem toksycznych działań produktów leczniczych metabolizowanych w znacznym stopniu przez UGT1A1.

Chociaż R406 nie wykazuje działania hamującego UGT2B7 *in vitro* i uważany jest za słaby inhibitor UGT1A1 *in vivo*, nie określono jego wpływu na inne UDP-glukuronylotransferazy. W związku z tym możliwość interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami w przypadku podawania jednocześnie z acetaminofenem pozostaje nieokreślona.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia i co najmniej przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża

Na podstawie danych z badań na zwierzętach i informacji dotyczących mechanizmu działania ustalono, że fostamatinib może działać szkodliwie na płód, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Przypadki ciąży stwierdzone podczas badań klinicznych zakończyły się urodzeniem zdrowych noworodków, ale także obumarciem płodów lub poronieniami samoistnymi i poronieniami (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania fostamatinibu, należy zakończyć leczenie. Fostamatinib jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fostamatinib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie metabolitów fostamatinibu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia fostamatinibem i co najmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu fostamatinibu na płodność u ludzi. Na podstawie danych dotyczących zmniejszenia odsetka ciąż w badaniach na zwierzętach ustalono, że fostamatinib może wpływać na płodność u kobiet (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność osobników płci męskiej. Z uwagi na brak dowodów na działanie mutagenne lub klastogenne nie należy obawiać się wad wrodzonych przekazywanych przez mężczyzn.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fostamatinib nie powinien wywierać wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjent powinien unikać prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn, jeśli odczuwa zawroty głowy.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) ciężkimi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego były: gorączka neutropeniczna, biegunka, zapalenie płuc i przełom nadciśnieniowy. Każde z nich wystąpiło u 1% pacjentów otrzymujących fostamatinib. Ponadto do ciężkich działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących fostamatinib należały duszność i nadciśnienie tętnicze (w obu przypadkach 2%); oraz neutropenia, bóle stawów, ból w klatce piersiowej, biegunka, zawroty głowy, kamica nerkowa, ból kończyny, ból zęba, omdlenie i niedotlenienie (we wszystkich przypadkach 1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiono działania niepożądane z badań klinicznych kontrolowanych placebo uporządkowane zgodnie z podstawową klasyfikacją układów i narządów (SOC) dla każdego terminu preferowanego w słowniku MedDRA. Działania niepożądane zaseregowano według częstości występowania w obrębie każdej kategorii SOC i wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie płuc
	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia smaku, bóle głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, częste wypróżnienia
	Często	Ból w nadbrzuszu, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost ciśnienia krwi (RR), nieprawidłowe ciśnienie rozkurczowe, podwyższone ciśnienie rozkurczowe, podwyższone ciśnienie skurczowe, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
	Często	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem fostamatinibu były: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe zmiany w badaniach czynności wątroby, biegunka, neutropenia i zakażenia.

Nadciśnienie tętnicze

We wczesnych badaniach prowadzonych z zastosowaniem fostamatinibu u zdrowych osób wzrost ciśnienia tętniczego był zależny od dawki (patrz punkt 4.4). U tych osób incydenty nadciśnienia tętniczego były odwracalne w okresie kilku dni po zakończeniu podawania produktu.

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo działania niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym zgłoszono u 27,5% pacjentów otrzymujących fostamatinib i u 12,5% pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane związane z nadciśnieniem miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane, przy czym ciężkie nadciśnienie wystąpiło u 2 pacjentów otrzymujących fostamatinib i u 1 osoby otrzymującej placebo. Przełomy nadciśnieniowe zgłaszano jako ciężkie działania niepożądane i stwierdzono je u 1 (1%) pacjenta otrzymującego fostamatinib. Modyfikacja dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania) wymagana była u 4 pacjentów otrzymujących fostamatinib i u żadnego pacjenta w grupie placebo. Badany produkt leczniczy odstawiono z powodu wystąpienia działania niepożądanego związanego z nadciśnieniem tętniczym u 1 pacjenta otrzymującego placebo i u żadnego pacjenta otrzymującego fostamatinib.

U około 20% pacjentów otrzymujących fostamatinib konieczna była co najmniej 1 interwencja z powodu zdarzeń związanych z nadciśnieniem tętniczym: zwiększenie dawek przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych i (lub) zastosowanie nowego przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego.

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby i ryzyko hepatotoksyczności

U osób leczonych fostamatinibem w badaniach fazy 1 prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników obserwowano łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT i AST) występujące częściej w przypadku podawania większych badanych dawek (250 mg doustnie dwa razy na dobę). Zmiany te były niewielkie i zawsze odwracalne (patrz punkt 4.4).

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo działania niepożądane w postaci podwyższenia aktywności aminotransferaz (wzrost ALT i wzrost AST) zgłoszono u 11% i u 9% pacjentów otrzymujących fostamatinib. We wszystkich przypadkach podwyższenie aktywności aminotransferaz miało nasilenie łagodne lub umiarkowane, a modyfikacja dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania) była wymagana u 8 pacjentów. Jeden pacjent zakończył przyjmowanie fostamatinibu z powodu podwyższenia aktywności aminotransferaz (wzrost ALT); zdarzenie to ustąpiło po zakończeniu leczenia.

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo wykazano w analizach laboratoryjnych maksymalny wzrost aktywności ALT/AST powyżej 3 x GGN u 9% pacjentów otrzymujących fostamatinib i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo. Maksymalna aktywność ALT i (lub) AST >10 x GGN u 1 pacjenta otrzymującego fostamatinib. Zwiększona aktywność aminotransferaz powróciła do poziomu wyjściowego w ciągu 2 do 4 tygodni po modyfikacji dawki. Mediana (przedział) czasu upływającego do stwierdzenia podwyższenia aktywności aminotransferaz wynosiła 58 dni (od 43 do 127), a mediana (przedział) czasu trwania każdego incydentu wynosiła 14,5 dnia (od 6 do 28 dni).

Biegunka

Wśród działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych u pacjentów leczonych fostamatinibem w całym programie klinicznych badań rozwojowych były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, a w szczególności biegunki niezakaźne. Epizody biegunki niezakaźnej uważa się za zdecydowanie związane z leczeniem fostamatinibem (patrz punkt 4.4).

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo biegunka niezakaźna była najczęściej zgłaszaną dolegliwością ze strony przewodu pokarmowego i występowała u 31% osób otrzymujących fostamatinib. Epizody biegunki niezakaźnej miały najczęściej nasilenie łagodne do umiarkowanego. Większość osób z umiarkowanie nasiloną biegunką otrzymała leki przeciwbiegunkowe (loperamid) w celu złagodzenia objawów. Ciężką biegunkę zgłoszono u 1% pacjentów otrzymujących fostamatinib w okresie leczenia kontrolowanego placebo. Podano, że modyfikacji dawki (przerwania dawkowania lub zmniejszenie dawki) wymagało około 5% osób otrzymujących fostamatinib; jednakże, badany produkt leczniczy został odstawiony z powodu wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z biegunką u jednej osoby stosującej fostamatinib w okresie leczenia kontrolowanego placebo.

U około 25% pacjentów otrzymujących fostamatinib wystąpiła biegunka niezakaźna podczas pierwszych 12 tygodni terapii w okresie leczenia kontrolowanego placebo. W przypadku pacjentów otrzymujących fostamatinib, u których stwierdzono umiarkowanie ciężką lub ciężką biegunkę, mediana czasu upływającego do chwili wystąpienia umiarkowanie ciężkiej lub ciężkiej biegunki wyniosła 57 dni, a mediana czasu trwania epizodów biegunki wynosiła około 15 dni.

Neutropenia

W początkowym badaniu fazy 1 prowadzonym z udziałem ludzi zauważono, że po większych dawkach fostamatinibu (dochodzących do 300 mg 2 razy na dobę.) aktywny biologicznie składnik fostamatinibu powodował istotne zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, które szybko powracało do normy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). Szybkość powrotu do normy wskazywała bardziej na efekt kompartmentowy, a nie wpływ na komórki prekursorowe. Ten wpływ na granulocyty obojętnochłonne obserwowano we wszystkich programach badań klinicznych.

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo działania niepożądane związane z neutropenią zgłoszono u 7% pacjentów w grupie leczonej fostamatinibem i u żadnego pacjenta w grupie placebo. Większości działań niepożądanych związanych z neutropenią nie towarzyszyło zakażenie, a ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Ciężką neutropenię zgłoszono u 2 pacjentów; w 1 z tych przypadków było to ciężkie działanie niepożądane w postaci gorączki neutropenicznej, które przypisano nieznanemu zakażeniu. Trzech pacjentów wymagało modyfikacji dawki zgodnie z protokołem z powodu neutropenii, a u 1 pacjenta badany produkt leczniczy odstawiono ze względu na wystąpienie neutropenii. Wszystkie działania niepożądane związane z neutropenią, poza jednym, ustąpiły przed końcem badania.

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo u 2 pacjentów otrzymujących fostamatinib i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do przedziału między $\geq 0,5$ a $< 1,0 \times 10^9/l$. U siedmiu pacjentów otrzymujących fostamatinib i u jednego pacjenta otrzymującego placebo nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do przedziału między $\geq 1,0$ a $< 1,5 \times 10^9/l$. U żadnego pacjenta liczba granulocytów obojętnochłonnych nie zmniejszyła się do $< 0,5 \times 10^9/l$.

Zakażenia

W populacji ITP w badaniach kontrolowanych placebo działania niepożądane związane z zakażeniem zgłoszono u 30% pacjentów otrzymujących fostamatinib i u 20% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). Zakażenia dróg oddechowych stanowiły 60% reakcji niepożądanych w grupie leczonej fostamatinibem i 40% zdarzeń w grupie placebo. Nie zgłoszono żadnych układowych zakażeń oportunistycznych w programie badań fostamatinibu. Ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniem występowały niezbyt często. Ciężkie zakażenia obejmowały zapalenie płuc i chorobę grypopodobną (każde u 1 pacjenta w grupie leczonej fostamatinibem) oraz posocznicę (u jednego pacjenta w grupie placebo). Jeden pacjent w grupie leczonej fostamatinibem zakończył leczenie stosowane w ramach badania z powodu zakażenia (zapalenie płuc). Neutropenia rzadko wiązała się z zakażeniem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych fostamatinibu 16,4% stanowiły osoby wieku co najmniej 65 lat, natomiast 2,4% stanowiły osoby w wieku co najmniej 75 lat. Na ogół częstość występowania działań niepożądanych była większa w grupie osób starszych.

Wśród pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, u 6 (21%) wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane, a u 5 (18%) reakcje niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia; natomiast w grupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat, u 7 (9%) i 5 (7%) wystąpiły odpowiednio ciężkie reakcje niepożądane i reakcje niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia. Wśród pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, którzy otrzymywali fostamatinib, nadciśnienie wystąpiło u 11 (39%) osób w porównaniu z 2 (18%) osobami otrzymującymi placebo; natomiast w grupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat nadciśnienie wystąpiło u 17 (23%) osób otrzymujących fostamatinib i u 4 (11%) osób otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania fostamatinibu nie ma swoistego antidotum, a ilość R406 usuwanego podczas dializy jest nieistotna. W programie klinicznych badań rozwojowych nie stwierdzono żadnego przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania lekarz powinien ściśle obserwować pacjenta pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.2 i zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie.
Kod ATC: B02BX09

Mechanizm działania

Fostamatinib wywiera skuteczne działanie poprzez główny metabolit, R406, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej hamującym aktywność kinazy tyrozynowej śledzionowej (ang. spleen tyrosine kinase, SYK). R406 hamuje przetwarzanie sygnału w receptorach limfocytów B i receptorach aktywujących Fc odgrywających kluczową rolę w odpowiedzi komórkowej zależnej od przeciwciał. Metabolit fostamatinibu R406 ogranicza niszczenie płytek krwi zależne od przeciwciał.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fostamatinibu wykazano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach fazy III z podwójnie ślełą próbą (C788-047 i C788-048) u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej długotrwałą (3-12 miesięcy od rozpoznania) lub przewlekłą (więcej niż 12 miesięcy od rozpoznania) pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP).

Randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo

Do dwóch identycznych, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślełą próbą prowadzonych w różnych krajach włączono ogółem 150 pacjentów z długotrwałą lub przewlekłą ITP, u których

odpowiedź na wcześniejsze leczenie (w tym stosowanie kortykosteroidów, immunoglobulin, usunięcie śledziony i (lub) stosowanie agonistów receptora trombopoetyny) była niedostateczna.

W każdym badaniu pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej fostamatinibem lub do grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie; randomizację rozwarstwiono pod względem wcześniejszej splenektomii i nasilenia małopłytkowości. Dozwolone było jednoczesne leczenie ITP w stałym schemacie (glukokortykoidy [w dawce niższej niż równoważna 20 mg prednizonu na dobę], azatiopryna lub danazol) i podawanie leków doraźnych w razie potrzeby. Wszyscy pacjenci otrzymywali początkowo badany produkt leczniczy w dawce 100 mg dwa razy na dobę (lub odpowiadające mu placebo). Po upływie 4 tygodni lub później u 86% pacjentów dawkę produktu (lub odpowiadającego mu placebo) zwiększono do 150 mg dwa razy na dobę w zależności od liczby płytek krwi i tolerancji leczenia.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo wynosiła 54 lata (przedział: od 20 do 88 lat; mediana wieku w badaniu C788-047 wynosiła 57,0 lat, a w badaniu C788-048 wynosiła 49,5 roku), a większość z nich stanowiły kobiety (61%) i osoby rasy białej (93%). Wcześniejsze leczenie ITP było zróżnicowane (mediana schematów leczenia 3, przedział 1-14), przy czym najczęściej stosowano kortykosteroidy (94%), immunoglobuliny (53%) oraz agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) (48%). U większości pacjentów stwierdzono przewlekłą ITP (93%), przy czym mediana czasu upływającego od daty rozpoznania ITP wynosiła 8,5 roku, a u 35% osób operacyjnie usunięto śledzionę. W punkcie wyjścia badania mediana liczby płytek krwi wynosiła 16 000/ μ l (w niemal połowie przypadków [45%] poniżej 15 000/ μ l), a u 47% pacjentów stosowano stały schemat leczenia ITP. Spośród 102 pacjentów z ITP otrzymujących fostamatinib, 28 (27%) było w wieku co najmniej 65 lat, natomiast 11 (11%) było w wieku co najmniej 75 lat.

W badaniu C788-047 randomizowano 76 pacjentów; 51 do grupy leczonej fostamatinibem i 25 do grupy otrzymującej placebo. W badaniu C788-048 randomizowano 74 pacjentów; 50 do grupy leczonej fostamatinibem i 24 do grupy otrzymującej placebo. Skuteczność fostamatinibu określono na podstawie pierwszoplanowego punktu końcowego, czyli stabilnej odpowiedzi płytek (co najmniej 50 000/ μ l podczas przynajmniej 4 spośród 6 wizyt w okresie od 14. do 24. tygodnia). Wyniki badań C788-047 i C788-048 przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo

Wyniki badań	Parametry statystyczne	Badanie C788-047		Badanie C788-048		Badania skumulowane		Populacja oporna na inne leki 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)
Stabilna odpowiedź płytek ^{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)
	Wartość p	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Kwalifikujący się do C788-049 ⁴ w tygodniu 12. ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Osoby, które ukończyły badanie (tydzień 24.)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Grupa obejmuje wszystkich pacjentów z oznaczoną liczbą płytek krwi i wyklucza pacjentów, u których liczbę płytek krwi oznaczono po zastosowaniu leków doraźnych po upływie 10 tygodni.

² Stabilną odpowiedź płytek zdefiniowano w sposób prospektywny jako liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej 50 000/ μ l podczas przynajmniej 4 spośród 6 wizyt w okresie od 14. do 24. tygodnia.

³ Wartość p z testu dokładnego Fishera

⁴ C788-049: badanie przedłużające prowadzone metodą otwartej próby

⁵ Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 12 tygodniach, kwalifikowali się do badania przedłużającego prowadzonego metodą otwartej próby.

⁶ Populacja pacjentów opornych na leki zdefiniowana jako podgrupa pacjentów, którzy otrzymali trzy lub więcej wcześniejszych terapii ITP

Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia

Wstępną odpowiedź terapeutyczną (liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\mu\text{L}$) obserwowano w okresie 6 tygodni u większości osób odpowiadających na leczenie (11 spośród 17 osób odpowiadających), a w okresie 12 tygodni u wszystkich osób ze stabilną odpowiedzią na leczenie.

U pacjentów ze stabilną odpowiedzią na leczenie mediana liczby płytek krwi zwiększyła się do $95\,000/\mu\text{L}$ podczas wszystkich wizyt wyznaczonych po punkcie wyjścia, przy czym maksymalnie wyniosła $150\,000/\mu\text{L}$. Podania doraźnych produktów leczniczych wymagało 30% i 45% pacjentów otrzymujących odpowiednio fostamatinib lub placebo.

W czasie badań kontrolowanych placebo krwawienia występowały odpowiednio u 29% i 37% pacjentów w grupie leczonej fostamatinibem i w grupie placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z -umiarkowanymi lub silnymi krwawieniami (16,3% w porównaniu z 9,9%) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (10,2% w porównaniu z 5,0%) była około dwukrotnie większa w grupie placebo niż w grupie leczonej fostamatinibem. Tylko u jednego pacjenta leczonego fostamatinibem wystąpiło zdarzenie związane z silnym krwawieniem (stłuczenie), natomiast poważne zdarzenia (krwotok z przewodu pokarmowego, bardzo obfite i długotrwałe krwawienie miesięczne oraz wybroczyny) wystąpiły u trzech osób otrzymujących placebo. Podsumowując, obserwowano tendencję do ograniczenia zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem w przypadku stosowania fostamatinibu w porównaniu z placebo; różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Analizy podzbiorów

Odpowiedź pod względem płytek krwi u pacjentów leczonych produktem leczniczym TAVLESSE poddano dalszym analizom, co pokazano w tabeli 5. Wyniki są pokazane zarówno dla populacji wszystkich pacjentów (z badań C788-047 i C788-048), jak i dla populacji pacjentów opornych na leki zdefiniowanej jako podgrupa pacjentów, którzy otrzymali trzy wcześniejsze schematy leczenia ITP lub więcej. Dla wszystkich parametrów płytek krwi wyniki połączonych populacji są porównywalne z wynikami populacji pacjentów opornych na leki.

Tabela 5: Zestawienie parametrów płytek krwi w podziale na podgrupy – populację wszystkich pacjentów (C788-047 and C788-048) i populację pacjentów opornych na leki

Parametry	Populacja wszystkich pacjentów Fostamatinib N=101	Populacja pacjentów opornych na leki Fostamatinib N=72
Uczestnik z odpowiedzią pod względem płytek krwi ($\geq 50\,000/\mu\text{L}$) w tygodniu 12., (%)		
Tak	23 (22,8%)	14 (19,4%)
Nie	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Zmiana w porównaniu z poziomem wyjściowym w poziomie płytek krwi ($/\mu\text{L}$) w tygodniu 12.		
Mediana	4000	3000
Przedział	(-15 000; 220 000)	(-5 000; 159 000)
Mediana poziomu płytek krwi ($/\mu\text{L}$) w czasie		
Mediana	22 000	16 750
Przedział	(1 000; 254 500)	(1 000; 105 500)

Badanie przedłużające

C788-049 to badanie przedłużające prowadzone metodą otwartej próby. Do tego badania kwalifikowali się pacjenci z badań C788-047 i C788-048, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 12 tygodniach. Pacjenci nadal nie wiedzieli, jakie leczenie zostało im przydzielone we wcześniejszym badaniu (fostamatinib lub placebo), więc dawkę początkową otrzymywaną w tym badaniu ustalono na podstawie ostatniej liczby płytek krwi.

Do badania C788-049 włączono 123 pacjentów: 44 randomizowanych wcześniej do grupy placebo i 79 randomizowanych wcześniej do grupy leczonej fostamatinibem.

Zmiana leczenia z placebo: W analizie określonej w sposób prospektywny 44 uczestników otrzymujących placebo w poprzednim badaniu oceniano pod kątem stabilnej odpowiedzi na fostamatinib (w pierwszych 24 tygodniach badania), przy czym parametrem porównawczym dla tego obiektywnego miernika były dane z okresu przyjmowania placebo. Dziesięciu z tych uczestników (22,7%) (włącznie z jednym zaklasyfikowanym we wcześniejszym badaniu jako osoba odpowiadająca na placebo) spełniło kryteria stabilnej odpowiedzi. Zatem różnica odpowiedzi na leczenie fostamatinibem w porównaniu z placebo wyniosła 20,5% (95% CI = 8,5-32,4).

Przedłużenie: W grupie pacjentów, u których uzyskano stabilną odpowiedź na leczenie w badaniach C788-047, C788-048 i C788-049, u 18 osób liczba płytek krwi wynosząca co najmniej 50 000/ μ l utrzymała się przez 12 miesięcy lub dłużej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań fostamatinibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie (np. kortykosteroidami) była niedostateczna (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym prolek fostamatinib jest szybko przekształcany w aktywny metabolit R406, przypuszczalnie przez enzymy w jelicie.

Po podaniu doustnym fostamatinibu średnia bezwzględna biodostępność R406 wynosiła 55% i cechowała się dużą zmiennością (przedział 30 – 85%). Mediana T_{max} R406 wynosi około 1,5 godziny (przedział: od 1 godziny do 4 godzin). W osoczu stwierdzono nieistotne stężenie fostamatinibu.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki fostamatinibu 150 mg średnia ($\pm$ odchylenie standardowe [SD]) szacunkowa ekspozycja na R406 wynosi 550 ($\pm$ 270) ng/ml w odniesieniu do wartości C_{max} i 7 080 ($\pm$ 2 670) ng/ml dla wartości AUC. Ekspozycja na R406 jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki wynoszącej maksymalnie 200 mg dwa razy na dobę (1,3-krotność dawki 150 mg). R406 ulega około 2–3-krotnej akumulacji w przypadku podawania w dawce 100–160 mg dwa razy na dobę (0,67- do 1,06-krotność dawki 150 mg).

Dystrybucja

Fostamatinib wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (98,3% w osoczu ludzkim) i ulega dystrybucji w krwinkach w sposób odwracalny. Średnia ($\pm$ SD) objętość dystrybucji R406 w stanie równowagi dynamicznej wynosi 256 ($\pm$ 92) l.

Metabolizm

Fostamatinib jest metabolizowany w jelicie przez fosfatazę zasadową do głównego aktywnego metabolitu, R406. R406 jest metabolizowany w znacznym stopniu, przede wszystkim w drodze utleniania przy udziale CYP450 (przez CYP3A4) i sprzęgania z kwasem glukuronowym (przez UDP-glukuronylotransferazę [UGT]1A9). R406 jest cząsteczką aktywną przeważającą w krążeniu ustrojowym, a ekspozycja na jakiegokolwiek metabolity R406 była minimalna.

Eliminacja/wydalanie

U ludzi średni ($\pm$ SD) okres półtrwania R406 w końcowej fazie eliminacji wynosi około 15 ($\pm$ 4,3) godzin. Około 20% podanej dawki radioaktywnej wykryto w moczu, głównie w postaci

N-glukuronidu R406. Przez nerki usuwana była niewielka ilość macierzystego produktu leczniczego. Pozostałą dawkę radioaktywną (~80%) wykrywano w kale, na ogół jako 2 główne metabolity R406.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka R406 jest liniowa, a ekspozycja na R406 jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki wynoszącej maksymalnie 200 mg dwa razy na dobę (1,3-krotność dawki 150 mg). R406 ulega około 2- do 3-krotnej akumulacji w przypadku podawania w dawce 100–160 mg dwa razy na dobę (0,67- do 1,06-krotność dawki 150 mg).

Interakcje z pokarmem

W przypadku podawania fostamatinibu z pokarmem wysokokalorycznym i bogatotłuszczowym (odpowiednio około 150, 250 i 500–600 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczów) wartość AUC R406 zwiększała się o 23%, a wartość C_{max} o 15%, co wskazuje na możliwość podawania fostamatinibu podczas posiłków lub niezależnie od posiłku.

Szczegółne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacji wskazują, że wiek, płeć, ani rasa lub pochodzenie etniczne nie wpływają na farmakokinetykę fostamatinibu.

Farmakokinetyka fostamatinibu jest niezmienną u osób z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $[CL_{Cr}] = 30$ do < 50 ml/min określony według wzoru Cockcrofta-Gaulta i schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii) ani z zaburzeniami czynności wątroby (klasy A, B i C w skali Child-Pugh).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W dwóch trwających 4 tygodnie badaniach u szczurów (z zastosowaniem soli wapnia i sodu) obserwowano achondroplazję głowy kości udowej u niektórych zwierząt w grupach otrzymujących najwyższą dawkę (osobników wciąż młodocianych/młodych w czasie przerwy w leczeniu), przy czym zmiany nie były w pełni odwracalne pod koniec okresu rekonwalescencji.

W trwającym 1 miesiąc badaniu u młodocianych królików fostamatinib podawany w dawce 30 i 60 mg/kg na dobę powodował dysplazję płytki wzrostowej (chrząstki nasadowej) bliższej części kości udowej i stawu udowo-piszczelowego oraz zmniejszenie komórkowości szpiku kostnego w kości udowej i mostku. U samic stwierdzono zwiększenie liczby pęcherzyków jajnikowych ze zmianami zwyrodnieniowymi i (lub) martwiczymi w przypadku podawania fostamatinibu we wszystkich badanych dawkach (w tym 10 mg/kg na dobę). Zmiany odnotowane w chrząstce nasadowej i jajnikach odpowiadają skutkom działania antyangiogennego.

W trwającym 2 lata badaniu u myszy fostamatinib podawany codziennie doustnie przez zgłębnik w dawkach dochodzących do 500/250 mg/kg na dobę nie działał rakotwórczo. Nie wywierał również rakotwórczego działania u szczurów, gdy był podawany przez zgłębnik w dawce 45 mg/kg na dobę. Fostamatinib i jego główny aktywny metabolit (R406) nie wykazały działania mutagennego w teście mutacji wstecznej (Ames) *in vitro* w komórkach bakterii ani działania klastogennego w teście aberracji chromosomowych *in vitro* w ludzkich limfocytach i teście mikrojądrowym *in vivo* w komórkach szpiku kostnego u myszy.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność osobników płci męskiej. Z uwagi na brak dowodów na działanie mutagenne lub klastogenne nie należy obawiać się wad wrodzonych przekazywanych przez mężczyzn. W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym z zastosowaniem fostamatinibu podawanego doustnie nawet dawki 40 mg/kg na dobę nie wpływały na żadne parametry procesu kojarzenia się w pary (np. czas do kopulacji, zdolność rozplodowa), oceny nasienia (np. liczba i ruchliwość plemników) oraz masy narządów (np. masa pary jąder) u samców szczurów. Wartość AUC R406 po podaniu tej dawki jest około 3,8-krotnie wyższa od wartości

osiąganej po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD). Nawet dawki 11 mg/kg na dobę nie wpływały na żadne parametry procesu kojarzenia się w pary ani płodności u samic szczurów. Wartość AUC R406 po podaniu tej dawki byłaby zbliżona do wartości osiągananej po podaniu MRHD. W przypadku podawania dawki 25 mg/kg na dobę zauważono nieznaczne zmniejszenie odsetka ciąż oraz zwiększenie liczby poronień po zagnieżdżeniu zarodka. Wartość AUC R406 po podaniu tej dawki byłaby 2,6-krotnie wyższa od wartości osiągananej po podaniu MRHD.

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt podawanie fostamatinibu ciężarnym samicom szczurów i królików w okresie organogenezy miało niepożądany wpływ na rozwój, w tym śmiertelność zarodka i płodu (poronienie po zagnieżdżeniu zarodka), zmiany wzrostu (niższa masa ciała płodu) i nieprawidłowe zmiany w budowie (odchylenia i deformacje/wady rozwojowe) gdy narażenie u matki (AUC) było odpowiednio około 0,3- i 10-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi w przypadku podawania maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD).

U samic szczurów obserwowano nieznaczne zmniejszenie odsetka ciąż oraz zwiększenie liczby poronień po zagnieżdżeniu zarodka. W badaniach nieklinicznych ustalono, że podawanie fostamatinibu w okresie ciąży może zwiększyć ryzyko utraty zarodka, hamować wzrost i przyczyniać się do wystąpienia określonych wad rozwojowych nerek (w tym agenezji) oraz powiązanych narządów moczowo-płciowych (np. moczowodu), a także odchyłeń i deformacji/wad rozwojowych dużych naczyń i układu kostnego. Działania te są zgodne z efektem wpływu na znane obiekty docelowe dla fostamatinibu, w tym Syk (specyficzny), VEGFR-2 (niespecyficzny) i kinazę Ret (niespecyficzny). W oparciu o wyniki badań nieklinicznych nie przewiduje się żadnych ukrytych problemów z płodnością u kobiet po odstawieniu fostamatinibu.

Stwierdzono, że u ciężarnych samic szczurów i królików R406 przenika przez łożysko. Zasadniczo stężenie R406 w osoczu matki było wyższe niż stężenie R406 w osoczu płodu.

U gryzoni R406 wykrywano w mleku samic w stężeniu 5- do 10-krotnie wyższym niż w ich osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol
Sodu wodorowęglan
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Powidon (K30)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy)
Tytanu dwutlenek
Makrogol (3350)
Talk
Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), z wykonanym z folii aluminiowej zabezpieczeniem z identyfikacją otwarcia oraz białą zakrętką z polipropylenu (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, wraz z dwoma białymi, nieprzezroczystymi pojemnikami z HDPE zawierającymi środek osuszający - żel krzemionkowy.

Opakowania zawierające 30 i 60 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

EU/1/19/1405/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 stycznia 2020
Data ostatniego przedłużenia przedłużenia:

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane
fostamatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 126,2 mg fostamatinibu disodowego sześciowodnego, co odpowiada 100 mg fostamatinibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.
Podanie doustne
Nie usuwać środka osuszającego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1405/001 (100 mg, tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

TAVLESSE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane
fostamatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 126,2 mg fostamatinibu disodowego sześciowodnego, co odpowiada 100 mg fostamatinibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.
Podanie doustne
Nie usuwać środka osuszającego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1405/001 (100 mg, tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA KARTONOWYCH OPAKOWANIACH
ZEWNĘTRZNYCH**

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane
fostamatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 189,3 mg fostamatinibu disodowego sześciowodnego, co odpowiada 150 mg fostamatinibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.
Podanie doustne
Nie usuwać środka osuszającego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1405/002 (150 mg, tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

TAVLESSE 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane
fostamatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 189,3 mg disodu fostamatinibu heksahydratu, co odpowiada 150 mg fostamatinibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.
Podanie doustne
Nie usuwać środka osuszającego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1405/002 (150 mg, tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

fostamatinib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TAVLESSE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAVLESSE
3. Jak przyjmować lek TAVLESSE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TAVLESSE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TAVLESSE i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek TAVLESSE

Substancją czynną zawartą w leku TAVLESSE jest fostamatinib. Substancja ta wpływa szczególnie na enzym zwany kinazą tyrozynową śledzionową, który odgrywa ważną rolę w procesie niszczenia płytek krwi. W ten sposób lek TAVLESSE ogranicza niszczenie płytek krwi przez układ odpornościowy i zwiększa ich liczbę w organizmie. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko poważnego krwawienia.

W jakim celu stosuje się lek TAVLESSE

Lek TAVLESSE jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z obniżoną liczbą płytek krwi w wyniku przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), gdy wcześniejsze leczenie nie było wystarczająco skuteczne. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą autoimmunologiczną, w której układ odpornościowy atakuje i niszczy własne płytki krwi. Płytki krwi są potrzebne, aby wytworzyć skrzepy i zahamować krwawienie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAVLESSE

Kiedy nie przyjmować leku TAVLESSE

- jeśli pacjent ma uczulenie na fostamatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku TAVLESSE należy omówić z lekarzem lub farmaceutą wszystkie schorzenia występujące u pacjenta, zwłaszcza jeśli:

- pacjent ma wysokie ciśnienie krwi,
- u pacjenta stwierdza się zaburzenia czynności wątroby,

- pacjentka zaszła w ciążę lub planuje zajście w ciążę,
- pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli w czasie stosowania tego leku u pacjenta wystąpią następujące objawy:

- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie). Świeżo wykryte lub nasilające się nadciśnienie występuje często u osób leczonych lekiem TAVLESSE i może być ciężkie. Lekarz będzie regularnie sprawdzał ciśnienie krwi u pacjenta w czasie leczenia tym lekiem. W razie potrzeby lekarz może rozpocząć podawanie leku przeciwnadciśnieniowego lub zmienić leki przyjmowane obecnie przez pacjenta, aby obniżyć ciśnienie krwi. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli u pacjenta pojawiają się bóle głowy, uczucie dezorientacji, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej lub duszność;
- żółtawe zabarwienie skóry i oczu (żółtaczką) albo ból i opuchlizna brzucha, obrzęki nóg i kostek, swędzenie skóry, nieprawidłowe ciemne zabarwienie moczu, jasny kolor stolca, stolec z domieszką krwi lub smoliste stolce, przewlekłe zmęczenie, nudności lub wymioty i brak apetytu. Podczas stosowania tego leku często występują zmiany w badaniach czynności wątroby. Mogą to być objawy zaburzeń czynności wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby, które mogą być ciężkie. Lekarz będzie regularnie wykonywał badania czynności wątroby, aby sprawdzić, jak pracuje wątroba w czasie leczenia tym lekiem;
- biegunka. Często występuje u osób leczonych tym lekiem i może być ciężka. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli w czasie leczenia tym lekiem u pacjenta wystąpi biegunka. Lekarz może zalecić zmianę diety, picie większej ilości wody lub przepisać lek przeciwbiegunkowy, aby złagodzić objawy u pacjenta;
- wysoka gorączka (objaw ciężkiego zakażenia), dreszcze, nudności lub ogólne złe samopoczucie. Lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi, aby sprawdzić liczbę krwinek białych u pacjenta, i może stwierdzić zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenię). Zmniejszenie liczby krwinek białych występuje często w przypadku stosowania tego leku i może być znaczne. Może to spowodować zwiększenie ryzyka zakażenia, w tym także ciężkich zakażeń.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku TAVLESSE u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek TAVLESSE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przyjmowanie leku TAVLESSE z pewnymi innymi lekami może wpłynąć na działanie tych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku TAVLESSE.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych niżej leków:

- ketokonazol, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu zakażeń grzybiczych
- ryfampicyna, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- symwastatyna i rosuwastatyna, leki stosowane zazwyczaj w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu
- digoksyna, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu różnych zaburzeń pracy serca, takich jak migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i niewydolność serca
- midazolam, lek stosowany zazwyczaj w celu uspokojenia lub leczenia zaburzeń lękowych
- leki przeciwkrzepliwe, stosowane zazwyczaj w profilaktyce zakrzepicy
- nelfinawir, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu zakażenia HIV
- werapamil, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu różnych zaburzeń pracy serca, takich jak wysokie ciśnienie krwi
- ranitydyna, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu zgagi
- etynyloestradiol, lek stosowany zazwyczaj w celu zapobiegania ciąży
- pioglitazon, lek stosowany zazwyczaj w leczeniu cukrzycy typu II.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Leku TAVLESSE nie należy stosować w okresie ciąży. Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub spowodować wady rozwojowe.

Jeżeli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety zdolne do urodzenia dziecka muszą stosować niezawodną metodę antykoncepcji w czasie przyjmowania leku TAVLESSE i co najmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W przypadku zajścia w ciążę w czasie przyjmowania tego leku należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Karmienie piersią

Lek TAVLESSE nie jest zalecany w czasie karmienia piersią. Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem TAVLESSE i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Płodność

TAVLESSE może wpływać u kobiet na możliwość zajścia w ciążę i urodzenia dziecka. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli ta kwestia stanowi problem dla pacjentki. Lek nie ma wpływu na mężczyzn.

TAVLESSE zawiera sód

[TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane] Ten lek zawiera 23 mg sodu (stanowiącego główny składnik soli kuchennej) w każdej tabletce. Odpowiada to 1,2% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu wynoszącego 2 mg dla osoby dorosłej.

[TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane] Ten lek zawiera 34 mg sodu (stanowiącego główny składnik soli kuchennej) w każdej tabletce. Odpowiada to 1,7% zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu wynoszącego 2 mg dla osoby dorosłej.

3. Jak przyjmować lek TAVLESSE

Jaką ilość leku stosować

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz oznaczy liczbę płytek krwi u pacjenta.

Zalecana dawka leku TAVLESSE to 100 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 100 mg).

Jednak lekarz będzie sprawdzał liczbę płytek krwi u pacjenta w czasie stosowania leku TAVLESSE i w razie potrzeby może zmienić dawkę leku.

Po rozpoczęciu stosowania leku TAVLESSE dawkę można zwiększyć do 150 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 150 mg) w zależności od liczby płytek krwi i tolerancji. Nie wolno przekraczać dawki dobowej wynoszącej 300 mg (dwie tabletki po 150 mg).

Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie fostamatinibem, lekarz zakończy terapię.

Jeśli u pacjenta występują choroby wątroby lub wysokie ciśnienie krwi, lekarz może rozpocząć leczenie od mniejszej dawki.

Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane (takie jak wysokie ciśnienie krwi, zaburzenia czynności wątroby, biegunka lub zmniejszenie liczby krwinek białych), lekarz może zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie na jakiś czas lub całkowicie je zakończyć.

Jak przyjmować lek TAVLESSE

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Lek TAVLESSE można przyjmować podczas posiłku lub między posiłkami.

W razie niestrawności tabletki należy przyjmować podczas posiłku.

Jeśli występują wymioty

Jeśli w dowolnym czasie po przyjęciu leku TAVLESSE wystąpią wymioty, nie przyjmować dodatkowej tabletki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze w wyznaczonym terminie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku TAVLESSE

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku TAVLESSE należy natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty albo zgłosić do oddziału ratunkowego najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku TAVLESSE

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze w wyznaczonym terminie.

Przerwanie przyjmowania leku TAVLESSE

Lek TAVLESSE należy przyjmować tak długo, jak zalecił to lekarz. Nie przerywać przyjmowania leku TAVLESSE bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Lek TAVLESSE może powodować ciężkie działania niepożądane. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej ciężkich działań niepożądanych, niezależnie od tego czy pojawiło się po raz pierwszy, czy było obecne wcześniej i nasiliło się (patrz także punkt 2):

- wysoka gorączka. Gorączka była związana ze zmniejszeniem liczby krwinek białych (gorączka neutropeniczna) lub zakażeniem
- biegunka
- zakażenie i zapalenie płuc. Do ich objawów zalicza się uczucie duszności, ból w klatce piersiowej i obecność śluzowej wydzieliny o zmienionej barwie
- żółtaczka, bóle opuchlizna brzucha, obrzęki nóg i kostek, swędzenie skóry, nieprawidłowe ciemne zabarwienie moczu, jasny kolor stolca, stolec z domieszką krwi lub smoliste stolce, przewlekłe zmęczenie, nudności lub wymioty, brak apetytu. Mogą to być objawy zaburzeń czynności wątroby
- bardzo duży wzrost ciśnienia krwi, który może prowadzić do udaru mózgu (przełom nadciśnieniowy). Jego objawy to ból głowy, dezorientacja, zawroty głowy.

Inne działania niepożądane

Oprócz wspomnianych wyżej ciężkich działań niepożądanych mogą występować także inne działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10):

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności lub wymioty i częste wypróżnienia
- wysokie ciśnienie krwi
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby
- zawroty głowy

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10):

- zmniejszenie liczby krwinek białych lub neutropenia
- ból brzucha
- ból w klatce piersiowej
- zmęczenie (znużenie)
- objawy grypopodobne
- zakażenie nosa i gardła, np. ból gardła i przeziębienie
- zakażenie dróg oddechowych, np. zapalenie oskrzeli
- zmiana smaku
- wysypka
- bóle głowy

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TAVLESSE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak pozbyć się leków, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TAVLESSE

- Substancją czynną leku jest fostamatinib w postaci fostamatinibu disodowego sześciowodnego.
TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane
TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane
- Pozostałe składniki:
 - Mannitol, sodu wodorowęglan, karboksymetyloskrobia sodowa (typu A), powidon (K30), stearynian magnezu. Patrz punkt 2.
 - Otoczka: poli(alkohol winylowy), tytanu dwutlenek, makrogol (3350), talk, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony

Jak wygląda lek TAVLESSE i co zawiera opakowanie

TAVLESSE 100 mg, tabletki powlekane

Okrągłe tabletki powlekane, wypukłe z obu stron, z ciemnopomarańczową powłoką. Tabletki mają wytłoczony symbol „R” po jednej stronie i napis „100” po stronie przeciwnej. Dostępne są w butelkach zawierających po 30 i 60 tabletek powlekanych. W każdej butelce znajdują się 2 opakowania środka pochłaniającego wilgoć. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

TAVLESSE 150 mg, tabletki powlekane

Owalne tabletki powlekane, wypukłe z obu stron, z jasnopomarańczową powłoką. Tabletki mają wytłoczony symbol „R” po jednej stronie i napis „150” po stronie przeciwnej. Dostępne są w butelkach zawierających po 30 i 60 tabletek powlekanych. W każdej butelce znajdują się 2 opakowania środka pochłaniającego wilgoć. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/en>