

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 126,2 mg fostamatinib dinatrijevega heksahidrata, kar ustreza 100 mg fostamatiniba.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 100 mg tableta vsebuje 23 mg natrija (v pomožnih snoveh in v fostamatinib dinatrijevem heksahidratu).

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 189,3 mg fostamatinib dinatrijevega heksahidrata, kar ustreza 150 mg fostamatiniba.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 150 mg tableta vsebuje 34 mg natrija (v pomožnih snoveh in v fostamatinib dinatrijevem heksahidratu).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete

Približno 9,0 mm, okrogla, bikonveksna, temno oranžna filmsko obložena tableta z vtisnjnim „100“ na eni strani in „R“ na drugi strani.

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete

Približno 7,25 mm x 14,5 mm, ovalna, bikonveksna, svetlo oranžna filmsko obložena tableta z vtisnjnim „150“ na eni strani in „R“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo TAVLESSE je indicirano za zdravljenje kronične imunske trombocitopenije (chronic immune thrombocytopenia - ITP) pri odraslih bolnikih, ki so neodzivni na druge vrste zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s fostamatinibom se sme uvesti in izvajati le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških bolezni.

Odmerjanje

Odmerjanje fostamatiniba je treba prilagoditi glede na število trombocitov pri bolniku. Uporabiti je treba najmanjši odmerek fostamatiniba, da se doseže in vzdržuje število trombocitov najmanj 50.000/ μ l. Prilagoditve odmerka temeljijo na odzivu glede na število trombocitov in prenašanju zdravila (glejte preglednico 2).

Priporočeni začetni odmerek fostamatiniba je 100 mg dvakrat dnevno.

Po začetku zdravljenja s fostamatinibom se odmerek po štirih tednih lahko poveča na 150 mg dvakrat dnevno na podlagi števila trombocitov in prenašanja zdravila. Dnevnega odmerka 300 mg se ne sme preseči.

Izpuščeni odmerek

V primeru izpuščenega odmerka fostamatiniba naj bolniki vzamejo naslednji odmerek ob običajnem času.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje s fostamatinibom je treba prekiniti po 12 tednih zdravljenja, če se število trombocitov ne poveča na raven, ki zadošča za preprečitev klinično pomembne krvavitve.

Spremljanje in prilagoditve odmerkov

Prilagoditev odmerka fostamatiniba se priporoča glede na prenašanje zdravila in število trombocitov. Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bodo morda potrebni prekinitev, zmanjšanje ali prenehanje dajanja odmerka (glejte preglednici 1 in 2).

Med zdravljenjem s fostamatinibom je treba redno spremljati klinično hematologijo, krvni tlak in teste delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), kot je navedeno v preglednici 1. Če na primer bolnik v času neželenega učinka prejema največji odmerek, bo prvo zmanjšanje odmerka s 300 mg/dan na 200 mg/dan.

Preglednica 1: Načrtovano zmanjševanje odmerka

Dnevni odmerek	Dajanje:	
	dopoldan	popoldan
300 mg/dan	150 mg	150 mg
200 mg/dan	100 mg	100 mg
150 mg/dan	150 mg ¹	---
100 mg/dan ²	100 mg ¹	---

¹ Odmerek fostamatiniba, ki se jemlje enkrat dnevno, je treba vzeti zjutraj.

² Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka pod 100 mg/dan, prenehajte z uporabo fostamatiniba.

Priporočene prilagoditve odmerkov pri neželenih učinkih so navedene v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočene prilagoditve odmerkov pri neželenih učinkih

Neželeni učinki	Priporočeni ukrep
Hipertenzija	
1. stopnja: sistolični krvni tlak 130–139 mmHg ali diastolični krvni tlak 80–89 mmHg	Pri bolnikih s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni uvedite ali povečajte odmerek zdravila proti hipertenziji in ga po potrebi prilagajajte, dokler krvni tlak ni nadzorovan. Če ciljna vrednost krvnega tlaka po osmih tednih ni dosežena, zmanjšajte odmerek fostamatiniba na naslednji nižji dnevni odmerek (glejte preglednico 1).
2. stopnja: sistolični krvni tlak vsaj 140 mmHg ali diastolični krvni tlak vsaj 90 mmHg	Uvedite ali povečajte odmerek zdravila proti hipertenziji in ga po potrebi prilagajajte, dokler krvni tlak ni nadzorovan. Če je vrednost krvnega tlaka po več kot osmih tednih še vedno 140/90 mmHg ali višja, zmanjšajte odmerek fostamatiniba na naslednji manjši dnevni odmerek (glejte preglednico 1). Če je krvni tlak kljub agresivnemu zdravljenju hipertenzije po več kot štirih tednih še vedno 160/100 mmHg ali višji, prekinite ali prenehajte z uporabo fostamatiniba.
Hipertenzivna kriza: sistolični tlak nad 180 mmHg in/ali diastolični tlak nad 120 mmHg	Prekinite ali prenehajte jemanje fostamatiniba. Uvedite ali povečajte odmerek zdravila proti hipertenziji in ga po potrebi prilagajajte, dokler krvni tlak ni nadzorovan. Če se krvni tlak vrne na vrednost, ki je nižja od ciljnega krvnega tlaka, nadaljujte jemanje fostamatiniba z enakim dnevnim odmerkom. Če je krvni tlak kljub agresivnemu zdravljenju hipertenzije po več kot štirih tednih še vedno 160/100 mmHg ali višji, prenehajte dajanje fostamatiniba.
Hepatotoksičnost	
Vrednost AST/ALT je 3 x ULN ali višja in nižja od 5 x ULN.	<p>Če ima bolnik simptome (npr. slabost, bruhanje, bolečino v trebuhu): Prekinite z dajanjem fostamatiniba. Ponavljajte teste delovanja jeter vsakih 72 ur, dokler vrednosti ALT/AST nista več zvišani (manj kot 1,5 x ULN) in skupna vrednost bilirubina (BL) ne ostane pod 2 x ULN. Nadaljujte z dajanjem fostamatiniba z naslednjim manjšim dnevnim odmerkom (glejte preglednico 1).</p> <p>Če bolnik nima simptomov: Ponavljajte teste delovanja jeter vsakih 72 ur, dokler vrednosti ALT/AST nista pod 1,5 x ULN) in skupna vrednost bilirubina ne ostane pod 2 x ULN. Razmislite o prekinitvi ali zmanjšanju odmerka fostamatiniba, če vrednosti ALT/AST in skupna vrednost bilirubina ostaneta v tej kategoriji (AST/ALT je 3 do 5 x ULN, skupna vrednost bilirubina ostane pod 2 x ULN). Če zdravljenje prekinete, nadaljujte s fostamatinibom z naslednjim manjšim dnevnim odmerkom (glejte preglednico 1), ko vrednosti ALT/AST nista več zvišani (manj kot 1,5 x ULN), skupna vrednost bilirubina pa ostane pod 2 x ULN.</p>
Vrednost AST/ALT je 5 x ULN ali višja, skupna vrednost bilirubina je nižja od 2 x ULN.	Prekinite dajanje fostamatiniba. Ponavljajte teste delovanja jeter vsakih 72 ur: Če se vrednosti AST in ALT zmanjšata, ponavljajte teste, dokler vrednosti ALT in AST nista več zvišani (pod 1,5 x ULN) in je skupna vrednost bilirubina nižja od 2 x ULN; nadaljujte dajanje fostamatiniba z naslednjim nižjim dnevnim odmerkom (glejte preglednico 1). Če vrednost AST/ALT ostane 5 x ULN ali višja dva tedna ali več, prenehajte z dajanjem fostamatiniba.
Vrednost AST/ALT je 3 x ULN ali višja, skupna vrednost	Prenehajte dajanje fostamatiniba.

Neželeni učinki	Priporočeni ukrep
bilirubina je višja od 2 x ULN.	
Zvišana nekonjugirana (posredna) vrednost bilirubina, kadar ni drugih nenormalnosti pri rezultatih testa delovanja jeter	Nadaljujte dajanje fostamatiniba ob pogostem spremljanju, saj je izolirano zvišanje nekonjugirane (posredne) vrednosti bilirubina lahko posledica zaviranja UT1A1.
Driska	
Driska	Obvladujte drisko s podpornimi ukrepi (npr. prehranskimi spremembami, hidracijo in/ali zdravili proti driski) kmalu po nastopu, dokler simptom(-i) ne izzveni(-jo). Če simptom(-i) postane(-jo) resen(-ni) (3. ali višje stopnje), začasno prekinite dajanje fostamatiniba. Če se driska izboljša do blage (1. stopnje), nadaljujte dajanje fostamatiniba z naslednjim manjšim dnevnim odmerkom (glejte preglednico 1).
Nevtropenija	
Nevtropenija	Če se absolutno število nevtrofilcev zmanjša (ANC je pod $1,0 \times 10^9/l$) in je po 72 urah še vedno nizko, začasno prekinite dajanje fostamatiniba, dokler težava ne mine (ANC je nad $1,5 \times 10^9/l$). Nadaljujte dajanje fostamatiniba z naslednjim manjšim dnevnim odmerkom (glejte preglednico 1).

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; BP = krvni tlak; BL = bilirubin; ULN (upper limit of normal) = zgornja meja normalne vrednosti; ANC = absolutno število nevtrofilcev

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Fostamatiniba se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba pri zdravljenju s fostamatinibom spremljati delovanje jeter. Morda bo potrebna prilagoditev režima odmerjanja glede na število trombocitov in prenašanje zdravila (glejte preglednici 1 in 2 ter poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Fostamatinib se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi neželenih učinkov na aktivno rast kosti, ki so jih opazili v nekliničnih študijah (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Fostamatinib je namenjen peroralni uporabi.

Tablete je treba jemati dvakrat dnevno in jih pogoltniti cele s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). V primeru razdraženega želodca se lahko tablete jemljejo s hrano.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatki temeljijo na populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, razen če je navedeno drugače.

Pomožne snovi:

Zdravilo TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete vsebuje 23 mg natrija na tableto, kar ustreza 1,2 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Zdravilo TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete vsebuje 34 mg natrija na tableto, kar ustreza 1,7 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Hipertenzija

S proučevanjem različnih odmerkov pri zdravih prostovoljcih je bilo ugotovljeno, da je učinek R406 (glavni aktivni presnovek fostamatiniba) na krvni tlak odvisen od odmerka in se med osebami razlikuje. Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, so pri bolnikih, ki so se zdravili s fostamatinibom, poročali o zvišanem krvnem tlaku, vključno z nastankom hipertenzije. Hipertenzivna kriza se je pojavila pri enem (1 %) bolniku. Bolniki z obstoječo hipertenzijo so lahko bolj občutljivi za hipertenzivne učinke. V kliničnih študijah so učinki na krvni tlak izzveneli v enem tednu po prenehanju zdravljenja.

Krvni tlak bolnika je treba spremljati vsaka dva tedna, dokler ni stabilen, nato enkrat na mesec, ter ga prilagajati ali začeti zdraviti hipertenzijo, da se med zdravljenjem s fostamatinibom zagotovi vzdrževanje nadzora krvnega tlaka. Če je kljub ustreznemu zdravljenju krvni tlak še vedno zvišan, bi moral zdravnik razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja s fostamatinibom ali zmanjšanju odmerka tega zdravila (glejte poglavje 4.2).

Nenormalnosti pri rezultatih testa delovanja jeter in tveganje hepatotoksičnosti

V s placebom nadzorovanih študijah so laboratorijski testi pokazali najvišje ravni ALT/AST, ki so bile več kot trikrat višje od zgornje meje normalne vrednosti (ULN) pri 9 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo.

Redki podatki kažejo na povečanje tveganja za hiperbilirubinemijo pri bolnikih z genetskimi polimorfizmi UGT1A1, npr. Gilbert, zato mora zdravnik te bolnike pogosto spremljati (glejte poglavje 4.2).

Pri vseh bolnikih so se transaminaze običajno izboljšale do izhodiščnih vrednosti v dveh do šestih tednih po prilagoditvi odmerka. Zdravnik mora med zdravljenjem mesečno spremljati teste delovanja jeter. Če se je vrednost ALT ali AST zvišala za več kot 3 x ULN, mora zdravnik za obvladovanje hepatotoksičnosti prekiniti ali ustaviti zdravljenje ali zmanjšati odmerek zdravila. V primeru sočasnega zvišanja vrednosti skupnega bilirubina za več kot 2 x ULN je treba prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Krvna slika

Zdravnik mora mesečno spremljati krvno sliko, vključno s številom trombocitov, dokler ni dosežena stabilna raven trombocitov (najmanj 50.000/ μ l). Nato bi moral zdravnik še naprej redno spremljati krvno sliko, vključno z nevtrofilci.

Driska

Driska je najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju s fostamatinibom, pri 1 % bolnikov pa je prišlo do hude driske. Pri bolnikih je treba spremljati razvoj driske in jo obvladovati s podpornimi ukrepi pri zdravljenju (npr. s prehranskimi spremembami, hidracijo in/ali zdravili proti driski) kmalu po nastopu

simptomov. Če je driska huda (3. ali višje stopnje), je treba zdravljenje s fostamatinibom prekiniti ali u ali zmanjšati odmerek tega zdravila (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija

Nevtropenija se je pojavila pri 7 % bolnikov, ki so se zdravili s fostamatinibom; febrilna nevtropenija se je pojavila pri 1 % bolnikov. Bolniki z nevtropenijo so lahko bolj občutljivi za okužbe.

Zdravnik mora mesečno spremljati absolutno število nevtrofilcev. Zdravnik mora obvladati toksičnost s prekinitvijo ali prenehanjem zdravljenja s fostamatinibom ali zmanjšanjem odmerka tega zdravila (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Med kliničnimi preskušnji so poročali o okužbah, vključno s pljučnico in okužbami dihal (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je med zdravljenjem treba spremljati glede okužbe. Zdravnik mora oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnega zdravljenja med okužbo.

Preoblikovanje kosti

Ker fostamatinib pri študijah *in vitro* ni deloval ciljno le na SYK, ampak tudi na druge tirozin kinaze, ki sodelujejo pri presnovi kosti (npr. VEGFR, RET), vsi morebitni neciljni učinki na preoblikovanje ali tvorbo kosti ostajajo neopredeljeni, zlasti pri bolnikih z osteoporozo, bolnikih z zlomi ali mladimi odraslih, pri katerih še ni prišlo do fuzije epifize. Zato se priporoča skrbnejše spremljanje takih bolnikov. Zdravnik mora temeljito oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljevanja zdravljenja s fostamatinibom v času zdravljenja zloma kosti.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Vpliv drugih zdravil na fostamatinib

Pri sočasni uporabi rifampicina, tj. močnega induktorja CYP3A4 (600 mg enkrat dnevno osem dni zapored), z enim odmerkom 150 mg fostamatiniba se je vrednost AUC za R406 znižala za 75 %, C_{max} pa za 59 %.

Pri sočasni uporabi fostamatiniba z močnimi induktorji CYP3A4 se zmanjša izpostavljenost R406, kar lahko povzroči zmanjšano učinkovitost. Zato sočasna uporaba fostamatiniba z močnimi induktorji CYP3A4 ni priporočljiva.

Sočasna uporaba fostamatiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 poveča izpostavljenost R406 (glavni aktivni presnovek), kar lahko poveča tveganje neželenih učinkov. Bolnike je treba spremljati glede toksičnosti fostamatiniba, zaradi katere bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 2), če se zdravilo daje sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4. Pri kratkotrajnem zdravljenju z močnim zaviralcem CYP3A4, npr. pri protiglivičnem ali protibakterijskem zdravljenju, je upravičeno zmanjšanje odmerka ob začetku dodatnega zdravljenja. Potrebno je dvakratno zmanjšanje pogostosti odmerkov (tj. z 150 mg dvakrat dnevno na 150 mg enkrat dnevno ali s 100 mg dvakrat dnevno na 100 mg enkrat dnevno) fostamatiniba v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A4. Zdravnik bi moral razmisliti o ponovnem dajanju enakega odmerka fostamatiniba, kot je bil določen pred sočasno uporabo močnega zaviralca CYP3A4, dva do tri dni po prenehanju dajanja zaviralca.

Pri sočasni uporabi ketokonazola, tj. močnega zaviralca CYP3A4 (200 mg dvakrat dnevno 3,5 dneva), z enkratnim odmerkom 80 mg fostamatiniba (0,53-kratnik 150 mg odmerka) se je vrednost AUC za R406 zvišala za 102 %, C_{max} pa za 37 %.

Druge zdravila z močnim potencialom zaviranja CYP3A4 pri sočasnem dajanju s fostamatinibom so:

boceprevir, kobicistat, konivaptan, danoprevir in ritonavir, elvitegravir in ritonavir, grenivkin sok, indinavir in ritonavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir in ritonavir, paritaprevir in ritonavir ter (ombitasvir in/ali dasabuvir), posakonazol, ritonavir, sakvinavir in ritonavir, telaprevir, tipranavir in ritonavir, troleandomicin, vorikonazol, klaritromicin, diltiazem, idelalisib, nefazodon, nelfinavir.

Pri sočasni uporabi verapamila, tj. zmernega zaviralca CYP3A4 (80 mg trikrat dnevno štiri dni zapored), z enkratnim odmerkom 150 mg fostamatiniba se je vrednost AUC za R406 (glavni aktivni presnovek) zvišala za 39 %, za C_{max} pa za 6 %.

Zvišanje vrednosti pH želodca ne vpliva na izpostavljenost R406

Sočasna uporaba fostamatiniba s 150 mg ranitidina, tj. zaviralca histaminskih receptorjev H₂, ki povečuje vrednost pH želodca, ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost R406.

Učinki fostamatiniba na druga zdravila

Substrat CYP3A4

Pri sočasni uporabi fostamatiniba se lahko poveča sistemska izpostavljenost nekaterim zdravilom, ki so substrati CYP3A4. Bolnike je treba spremljati glede toksičnosti zdravil, ki so substrati CYP3A4 in pri katerih je morda potrebno zmanjšanje odmerka, če se dajejo sočasno s fostamatinibom.

Pri sočasni uporabi simvastatina (enkratni odmerek 40 mg) s fostamatinibom 100 mg dvakrat dnevno se je vrednost AUC za simvastatin zvišala za 64 % in C_{max} za 113 %, vrednost AUC za simvastatinsko kislino pa za 66 % in C_{max} za 83 %.

Pri sočasni uporabi midazolama (enkratni odmerek 7,5 mg) s fostamatinibom 100 mg dvakrat dnevno se je vrednost AUC za midazolam zvišala za 23 %, C_{max} pa za 9 %.

Pri sočasni uporabi kombiniranega hormonskega kontracepcijskega sredstva, ki vsebuje 0,03 mg etinilestradiola, s fostamatinibom 100 mg dvakrat dnevno se je vrednost AUC zvišala za 28 %, C_{max} pa za 34 %.

Substrat BCRP in P-gp

Pri sočasni uporabi fostamatiniba se lahko povečajo koncentracije substratov P-gp (npr. digoksin) in substratov BCRP (npr. rosuvastatin). Toksičnost teh zdravil je treba spremljati, saj bo morda treba zmanjšati odmerek, če se daje sočasno s fostamatinibom. Pri rosuvastatinu je treba razmisliti o zamenjavi zdravila, pri digoksinu pa bi lahko bila potrebna dodatno terapevtsko spremljanje.

Pri sočasni uporabi rosuvastatina (enkratni odmerek 20 mg) s fostamatinibom 100 mg dvakrat dnevno se je vrednost AUC za rosuvastatin zvišala za 95 %, C_{max} pa za 88 %.

Pri sočasni uporabi digoksina (0,25 mg enkrat dnevno) s fostamatinibom 100 mg dvakrat dnevno se je vrednost AUC za digoksin zvišala za 37 %, C_{max} pa za 70 %.

Substrat CYP2C8

Sočasna uporaba fostamatiniba ne vpliva na izpostavljenost zdravilom, ki so substrati CYP2C8. Prilagoditev odmerka za zdravilo, ki je substrat CYP2C8, ni potrebna.

Pri sočasni uporabi pioglitazona (enkratni odmerek 30 mg) s fostamatinibom 100 mg dvakrat dnevno se je vrednost AUC za pioglitazon zvišala za 18 %, vrednost C_{max} pa se je znižala za 17 %. Pri hidroksil-pioglitazonu se je vrednost AUC znižala za 10 %, C_{max} pa za 9 %.

Učinek na varfarin

Ker ima zaviranje SYK lahko morebitne učinke na agregacijo trombocitov, je treba, kjer je ustrezno, spremljati antikoagulantsko aktivnost (npr. INR) pri dajanju antikoagulantov z ozkim terapevtskim indeksom, kot je varfarin, sočasno s fostamatinibom.

Sočasne uporabe z zaviralci JAK, TPO-RA-ji, rituksimabom in drugimi modulatorji imunskega sistema niso proučili.

Študije in vitro

Fostamatinib je zaviralec humanega prenašalca P-gp iz celic *in vitro*.

CYP3A4 in UGT1A9 sodelujeta pri presnovi R406. R406 je substrat P-gp, vendar ne tudi drugih glavnih prenašalcev (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 in BCRP). R406 lahko zavira CYP3A4 in BCRP in inducira delovanje CYP2C8. R406 ni zaviralec CYP2C8 in UGT2B7.

R406 je zaviralec UGT1A1. Z zaviranjem UGT1A1 se lahko poveča nekonjugirani bilirubin, kadar ni drugih nenormalnosti pri rezultatih testa delovanja jeter. Bolnike je treba spremljati glede toksičnosti zdravil, ki jih večinoma presnavlja UGT1A1.

Čeprav R406 ne kaže zaviralnega delovanja proti UGT2B7 *in vitro* in velja za šibkega zaviralca UGT1A1 *in vivo*, učinek na druge UGT-je ni določen. Potencial PK DDI pri sočasni uporabi acetaminofena zato še vedno ni določen.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in najmanj en mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Na podlagi ugotovitev iz študij na živalih in njegovega mehanizma delovanja lahko fostamatinib povzroči poškodbe ploda, kadar se uporablja pri nosečnicah. Nosečnice je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Pri nosečnostih, do katerih je prišlo med kliničnimi preskušnji, so se rodili zdravi novorojenčki, prišlo pa je tudi do mrtvorojenosti/spontanih splavov in splavov (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Če bolnica med dajanjem fostamatiniba zanosi, je treba zdravljenje prekiniti. Uporaba fostamatiniba med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se fostamatinib/presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje presnovkov fostamatiniba v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni

mogoče izključiti. Med zdravljenjem s fostamatinibom je treba prekiniti z dojenjem in ne dojeti še vsaj en mesec po zadnjem odmerku.

Plodnost

Podatkov o učinku fostamatiniba na plodnost pri človeku ni. Glede na ugotovljene nižje stopnje nosečnosti v študijah na živalih lahko fostamatinib vpliva na plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

Študije na živalih niso pokazale nobenega neželenega učinka na plodnost pri moških. Ker ni dokazov za mutageni ali klastogeni potencial, ni pričakovati prirojenih napak zaradi moškega dejavnika.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fostamatinib naj ne bi vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki se morajo izogibati vožnji avtomobilov ali upravljanju strojev, če so omotični.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V s placebom nadzorovanih študijah imunske trombocitopenije so bili resni neželeni učinki febrilna nevtropenija, driska, pljučnica in hipertenzivna kriza, ki so se pojavili pri 1 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib. Poleg tega so resni neželeni učinki, opaženi pri bolnikih, ki so prejeli fostamatinib, vključevali dispnejo in hipertenzijo (obe pri 2 %) ter nevtropenijo, artralgijsko bolečino v prsnem košu, drisko, omotico, nefrolitiazno, bolečino v okončinah, zobobol, sinkopo in hipoksijo (vsi pri 1 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki so pridobljeni iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj in organizirani glede na primarne razrede organskih sistemov za vsak prednostni izraz po MedDRA. Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost znotraj posameznega razreda organskih sistemov in predstavljeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Preglednica z neželenimi učinki

Razred organskih sistemov MedDRA	Pogostost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	pljučnica
	Pogosti	okužba zgornjih dihal, okužba dihal, bronhitis, okužba spodnjih dihal, virusna okužba zgornjih dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	nevtropenija, febrilna nevtropenija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	omotica
	Pogosti	disgevizija, glavobol
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipertenzija
	Občasni	hipertenzivna kriza
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska, navzea, pogosto iztrebljanje
	Pogosti	bolečina v zgornjem delu trebuha, bolečina v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu	Pogosti	bolečina v prsnem košu, utrujenost, gripi podobna bolezen

Razred organskih sistemov MedDRA	Pogostost	Neželeni učinki
aplikacije		
Preiskave	Zelo pogosti	zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišan krvni tlak, nenormalni diastolični krvni tlak, zvišan diastolični krvni tlak, zvišana raven jetrnih encimov, nenormalni rezultati testa delovanja jeter
	Pogosti	zmanjšano število nevtrofilcev

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri zdravljenju s fostamatinibom, so hipertenzija, nenormalni rezultati testa delovanja jeter, driska, nevtropenija in okužbe.

Hipertenzija

Zvišanje krvnega tlaka je bilo v zgodnjih študijah s fostamatinibom pri zdravih osebah odvisno od odmerka (glejte poglavje 4.4). Pojavi hipertenzije so pri teh osebah izzveneli v nekaj dneh po prenehanju dajanja odmerka.

V s placebom nadzorovanih študijah so v populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, o neželenih učinkih, povezanih s hipertenzijo, poročali pri 27,5 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, in pri 12,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, povezani s hipertenzijo, so bili večinoma blagi ali zmerni, pri čemer se je pri dveh bolnikih, ki sta prejela fostamatinib, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo, pojavila huda hipertenzija. Hipertenzivna kriza kot resen neželeni učinek se je pojavila pri enem (1 %) bolniku, ki je prejel fostamatinib. Prilagoditev odmerka (zmanjšanje ali prekinitev) je bila potrebna pri štirih bolnikih, ki so prejeli fostamatinib, in nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Proučevano zdravilo je bilo zaradi neželenega učinka, povezanega s hipertenzijo, umaknjeno pri enem bolniku, ki je prejel placebo, in nobenem od bolnikov, ki so prejeli fostamatinib.

Pri približno 20 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, je bilo potrebno vsaj eno posredovanje pri dogodkih, povezanih s hipertenzijo: povečanje odmerka zdravil proti hipertenziji in/ali novo zdravilo proti hipertenziji.

Nenormalnosti pri rezultatih testa delovanja jeter in tveganje hepatotoksičnosti

V študijah faze 1 pri zdravih prostovoljcih so pri osebah, ki so prejemale fostamatinib, opazili blago do zmerno povečanje jetrnih encimov (ALT in AST), ki je bilo pogostejše pri večjih preskušanih odmerkih (250 mg peroralno dvakrat dnevno). Te spremembe so bile blage in vse reverzibilne (glejte poglavje 4.4).

Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, so o neželenih učinkih zvišanja transaminaz poročali pri 11 % (zvišana raven ALT) in 9 % (zvišana raven AST) bolnikov, ki so prejeli fostamatinib. Vsa zvišanja transaminaz so bila blaga ali zmerna, prilagoditev odmerka (zmanjšanje ali prenehanje dajanja odmerka) je bila potrebna pri osmih bolnikih. Enemu bolniku so prenehali dajati fostamatinib zaradi zvišanja transaminaz (zvišana raven ALT); ta dogodek je izzvenel po prenehanju jemanja zdravila.

Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, so bile v laboratorijskih testiranjih razvidne najvišje ravni ALT/AST, ki so bile več kot trikrat višje od zgornje meje normalne vrednosti (ULN) pri 9 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, in nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Najvišje ravni ALT in/ali AST so bile > 10 x ULN pri enem bolniku, ki je prejel fostamatinib. Zvišane vrednosti transaminaz so se na izhodiščne znižale v dveh do štirih tednih po prilagoditvi odmerka. Srednji čas (razpon) do pojava zvišanja transaminaz je bil 58 dni (od 43 do 127 dni), srednje trajanje (razpon) posameznega dogodka pa je bilo 14,5 dneva (od 6 do 28 dni).

Driska

Med najpogostejšimi neželenimi učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli fostamatinib, v programu kliničnega razvoja, so bili gastrointestinalni zapleti, zlasti dogodki nenalezljive driske. Za dogodke nenalezljive driske se šteje, da so nedvomno povezani z zdravljenjem s fostamatinibom (glejte poglavje 4.4).

Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, je bila nenalezljiva driska najpogosteje navedeni gastrointestinalni zaplet, in sicer pri 31 % oseb, ki so prejemale fostamatinib. Dogodki nenalezljive driske so bili večinoma blagi do zmerni. Večina oseb z zmerno drisko je prejela zdravilo proti driski (loperamid) za ublažitev simptomov. O hudi driski so poročali pri 1 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib v obdobju, ko so bili nadzorovani s placebom. O prilagoditvi odmerka (prekinitev ali zmanjšanje) so poročali pri približno 5 % oseb, ki so prejemale fostamatinib; vendar so proučevano zdravilo prenehali dajati zaradi neželenih učinkov driske pri eni osebi, ki je prejela fostamatinib v obdobju, ko so bile osebe nadzorovane s placebom.

Pri približno 25 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, se je v prvih 12 tednih zdravljenja v obdobju, ko so bili nadzorovani s placebom, pojavila nenalezljiva driska. Med bolniki, ki so prejeli fostamatinib in so imeli zmerno ali hudo drisko, je bil srednji čas do prvega pojava zmerne ali hude driske 57 dni, srednje trajanja dogodka pa je bilo približno 15 dni.

Nevtrogenija

V začetni študiji faze 1 na ljudeh je bilo ugotovljeno, da je pri višjih odmerkih fostamatiniba (do 300 mg dvakrat dnevno) biološko aktivna komponenta fostamatiniba prispevala k znatnemu zmanjšanju števila nevtrofilcev, kar je bilo ob prekinitvi zdravljenja hitro reverzibilno (glejte poglavje 4.4). Hitrost ozdravitve je bolj nakazovala na učinek prostora kot na učinek na matične celice. Ta vpliv na nevtrofilce so opazili v vseh kliničnih programih.

Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, so o neželenem učinku nevtrogenije poročali pri 7 % bolnikov v skupini s fostamatinibom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom. Večina neželenih učinkov nevtrogenije ni bila povezana z okužbo in je bila blaga ali zmerna. O hudi nevtrogeniji so poročali pri dveh bolnikih; pri enem od njih je bil resen neželeni učinek febrilne nevtrogenije povezan z neznano okužbo. Pri treh bolnikih je bila zaradi nevtrogenije v skladu s protokolom potrebna prilagoditev odmerka, pri enem bolniku pa so zaradi nevtrogenije prenehali dajati proučevano zdravilo. Vsi neželeni učinki nevtrogenije razen enega so izzveneli do konca študije.

Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, so pri dveh bolnikih, ki sta prejela fostamatinib, opazili zmanjšanje števila nevtrofilcev na od $\geq 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$, medtem ko tega zmanjšanja niso opazili pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri sedmih bolnikih, ki so prejeli fostamatinib, in enem bolniku, ki je prejel placebo, se je število nevtrofilcev zmanjšalo na od $\geq 1,0$ do $< 1,5 \times 10^9/l$. Pri nobenem bolniku se število nevtrofilcev ni zmanjšalo na $< 0,5 \times 10^9/l$.

Okužbe

Pri populaciji z imunsko trombocitopenijo, nadzorovani s placebom, so o neželenih učinkih okužbe poročali pri 30 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, in 20 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). Okužbe dihal so predstavljale 60 % neželenih dogodkov v skupini, ki je prejela fostamatinib, in 40 % neželenih dogodkov v skupini, ki je prejela placebo. V programu s fostamatinibom niso poročali o sistemskih oportunističnih okužbah. Resni neželeni učinki okužbe so bili občasni. Hude okužbe so vključevale pljučnico in gripi podobno bolezen (po en bolnik v skupini s fostamatinibom) ter sepso (en bolnik v skupini, ki je jemala placebo). Enemu bolniku v skupini s fostamatinibom so prenehali dajati proučevano zdravilo zaradi okužbe (pljučnica). Nevtrogenija je bila redko povezana z okužbo.

Starejša populacija

Od skupnega števila bolnikov v kliničnih študijah s fostamatinibom jih je bilo 16,4 % starih 65 let in več, 2,4 % pa jih je bilo starih 75 let in več. Na splošno je bila pojavnost neželenih učinkov višja pri starejši populaciji.

Pri bolnikih, starih 65 let in več, je šest (21 %) bolnikov doživelo resne neželene dogodke in pet (18 %) bolnikov neželene dogodke, ki so privedli do prekinitve zdravljenja, medtem ko je pri bolnikih, mlajših od 65 let, sedem (9 %) bolnikov doživelo resne neželene dogodke in pet (7 %) bolnikov neželene dogodke, ki so privedli do prekinitve zdravljenja. Pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejeli fostamatinib, je hipertenzijo doživelo 11 (39 %) bolnikov v primerjavi z dvema (18 %) bolnikoma, ki sta prejela placebo, medtem ko je pri bolnikih, mlajših od 65 let, ki so prejeli fostamatinib, hipertenzijo doživelo 17 (23 %) bolnikov v primerjavi s štirimi (11 %) bolniki, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9. Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje pri fostamatinibu ni specifičnega protisredstva in količina R406, ki se očisti z dializo, je zanemarljiva. V programu kliničnega razvoja ni bilo nobenih izkušenj s prevelikim odmerjanjem. V primeru prevelikega odmerjanja mora zdravnik skrbno spremljati bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov, kot je opisano v poglavju 4.2, in neželene učinke obravnavati s podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje. Oznaka ATC: B02BX09

Mehanizem delovanja

Delovanje fostamatiniba se učinkovito izraža prek njegovega glavnega presnovka R406, ki je zaviralec tirozin kinaze z dokazano aktivnostjo proti vranični tirozin kinazi (SYK). R406 zavira signalno transdukcijo receptorjev B-celic in receptorjev za aktiviranje Fc, ki imajo ključno vlogo pri s protitelesi posredovanem celičnem odzivu. Presnovek fostamatiniba R406 zmanjšuje s protitelesi posredovano uničenje trombocitov.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost fostamatiniba sta bili dokazani v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (C788-047 in C788-048) pri odraslih bolnikih s predhodno zdravljeno dolgotrajno (3–12 mesecev od diagnoze) ali kronično (več kot 12 mesecev od diagnoze) imunsko trombocitopenijo.

Randomizirane, s placebom nadzorovane študije

Skupno 150 bolnikov z dolgotrajno ali kronično imunsko trombocitopenijo, pri katerih je bil odziv na predhodno zdravljenje (ki je vključevalo kortikosteroide, imunoglobuline, splenektomijo in/ali

agoniste trombopoietinskih receptorjev) nezadosten, je bilo vključenih v dve identični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki sta bili izvedeni v različnih državah.

Pri vsaki študiji so bili bolniki 24 tednov randomizirani 2:1 za fostamatinib ali placebo; randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno splenektomijo in resnost trombocitopenije. Dovoljeno je bilo stabilno sočasno zdravljenje imunske trombocitopenije (glukokortikoidi [manj kot 20 mg ekvivalenta prednizona dnevno], azatioprin ali danazol) in po potrebi reševalno zdravljenje. Vsi bolniki so na začetku prejeli študijsko zdravilo v odmerku 100 mg dvakrat dnevno (ali ustrezen odmerek placeba). Na podlagi števila trombocitov in prenašanja je pri 86 % bolnikov v četrtem tednu ali pozneje prišlo do povečanja odmerka na 150 mg dvakrat dnevno (ali ustrezen odmerek placeba).

Pri bolnikih, vključenih v s placebom nadzorovane študije, je bila povprečna starost 54 let (razpon: od 20 do 88 let; povprečna starost pri C788-047 je bila 57,0, pri C788-048 pa 49,5 leta), večina bolnikov je bila ženskega spola (61 %) in bele rase (93 %). Predhodna zdravljenja imunske trombocitopenije so bila različna (v povprečju 3, razpon 1–14), najpogosteje so vključevala kortikosteroide (94 %), imunoglobuline (53 %) in agoniste trombopoietinskih receptorjev (TPO-RA) (48 %). Večina bolnikov je imela kronično imunsko trombocitopenijo (93 %) s srednjim časom od diagnoze imunske trombocitopenije 8,5 leta, pri 35 % bolnikov pa je bila izvedena splenektomija. Na začetku je bilo povprečno število trombocitov 16.000/ μ l (pri skoraj polovici [45 %] manj kot 15.000/ μ l) in 47 % bolnikov je prejelo stabilno zdravljenje imunske trombocitopenije. Od 102 bolnikov z imunsko trombocitopenijo, ki so prejeli fostamatinib, jih je bilo 28 (27 %) starih 65 let ali več, 11 (11 %) pa jih je bilo starih 75 let ali več.

V študiji C788-047 je bilo randomiziranih 76 bolnikov; 51 v skupini s fostamatinibom in 25 v skupini s placebom. V študiji C788-048 je bilo randomiziranih 74 bolnikov; 50 v skupini s fostamatinibom in 24 v skupini s placebom. Učinkovitost fostamatiniba je temeljila na primarnem opazovanem dogodku, stabilnim odzivom trombocitov (vsaj 50.000/ μ l pri vsaj štirih od šestih obiskih med 14. in 24. tednom). Rezultati študij C788-047 in C788-048 so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati s placebom nadzorovanih kliničnih študij

Rezultati študij	Statistični parametri	Študija C788-047		Študija C788-048		Zbirne študije		Neodzivna populacija 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)
Stabilen odziv trombocitov ^{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)
	p-vrednost	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Primerni za C788-049 ⁴ v 12. tednu ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Zaključena študija (24. teden)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Vključuje vse bolnike z izvidi števila trombocitov in izključuje bolnike, pri katerih so število trombocitov merili po reševalnem zdravljenju po 10. tednu.

² Stabilen odziv trombocitov je bil za naprej opredeljen kot število trombocitov vsaj 50.000/ μ l pri vsaj štirih od šestih obiskih med 14. in 24. tednom.

³ p-vrednost iz Fischerjevega eksaktnega testa

⁴ C788-049: odprta podaljšana študija

⁵ Bolniki, ki se po 12 tednih niso odzvali na zdravljenje, so bili upravičeni do vključitve v odprto podaljšano študijo.

⁶ Neodzivna populacija bolnikov, opredeljena kot podskupina bolnikov, ki so prejeli tri ali več predhodnih drugih zdravljenj imunske trombocitopenije

Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = ni bilo statistično pomembne razlike med zdravljenima skupinama

Začetni odziv na zdravljenje (število trombocitov \geq 50.000/ μ l) je bil opažen v šestih tednih pri večini odzivnih bolnikov (11 od 17 odzivnih bolnikov) in v 12 tednih pri vseh stabilnih odzivnih bolnikih.

Pri stabilnih odzivnih bolnikih se je povprečno število trombocitov pri poznejših obiskih povečalo na 95.000/ μ l in do največ 150.000/ μ l. Reševalno zdravljenje je bilo potrebno pri 30 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, in 45 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri s placebom nadzorovanih študijah so se krvavitve pojavile pri 29 % bolnikov, ki so prejeli fostamatinib, in 37 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pogostnost neželenih dogodkov, povezanih z zmerno ali hudo krvavitvijo (16,3 % oziroma 9,9 %), in resnih neželenih dogodkov (10,2 % oziroma 5,0 %) je bila v skupini s placebom približno dvakrat večja kot v skupini s fostamatinibom. Samo pri enem bolniku, ki je bil zdravljn s fostamatinibom, je prišlo do dogodka, povezanega s hudo krvavitvijo (kontuzija), medtem ko je pri treh bolnikih, zdravljenih s placebom, prišlo do resnih dogodkov (gastrointestinalna krvavitev, menoragija in petehije). Če povzamemo, je bilo v skupini s fostamatinibom manjše število neželenih dogodkov, povezanih s krvavitvijo, kot v skupini s placebom; razlike med skupinama pa niso bile statistično značilne.

Analize podskupin

Odzivi glede na število trombocitov pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tavlesse, so bili nadalje analizirani, kot je prikazano v preglednici 5. Rezultati so prikazani tako za združeno populacijo (iz študij C788–047 in C788–048) kot za neodzivno populacijo bolnikov, opredeljeno kot podskupina bolnikov, ki so prejeli tri ali več predhodnih drugih zdravljenj imunske trombocitopenije. Kar zadeva vse parametre števila trombocitov so rezultati za združeno populacijo primerljivi z rezultati za neodzivno populacijo bolnikov.

Preglednica 5: Povzetek parametrov za število trombocitov po podskupini – združena populacija bolnikov (C788–047 in C788–048) in neodzivna populacija bolnikov

Parametri	Združena populacija Fostamatinib N = 101	Neodzivna populacija bolnikov Fostamatinib N = 72
Osebe z odzivom trombocitov ($\geq 50000/\mu$ l) v 12. tednu, n (%)		
da	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
ne	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Sprememba od izhodišča v številu trombocitov ($/\mu$ l) v 12. tednu		
Mediana	4000	3000
Razpon	(-15000; 220000)	(-5000; 159000)
Mediana števila trombocitov ($/\mu$ l) v odvisnosti od časa		
Mediana	22000	16750
Razpon	(1000; 254500)	(1000; 105500)

Podaljšana študija

Študija C788-049 je odprta podaljšana študija. Do vključitve v to študijo so bili upravičeni bolniki iz študije C788-047 in C788-048, ki so zaključili 24-tedensko zdravljenje ali ki se po 12 tednih niso odzvali na zdravljenje. Bolniki niso bili seznanjeni z dodeljenim zdravljenjem iz prejšnje študije (fostamatinib ali placebo), zato je njihov začetni odmerek v tej študiji temeljil na njihovem končnem številu trombocitov.

V študijo C788-049 je bilo vključenih 123 bolnikov; 44 bolnikov je bilo predhodno randomiziranih za placebo in 79 bolnikov je bilo predhodno randomiziranih za fostamatinib.

Navzkrižnost s placebom: V vnaprej določeni analizi so 44 oseb, ki so prejemale placebo v predhodni študiji, ocenili glede stabilnega odziva na fostamatinib (po prvih 24 tednih študije) s pomočjo njihovih podatkov o placebu kot primerjalnim zdravilom za ta objektivni ukrep. Deset od teh oseb (22,7 %) (vključno z eno osebo, ki se je odzivala na placebo v predhodni študiji) je izpolnjevalo merila za stabilen odziv. Zato je bila razlika v odzivu na fostamatinib v primerjavi s placebom 20,5-odstotna (95 % CI = 8,5–32,4).

Razširitev: Med bolniki, ki so dosegli stabilen odziv v študijah C788-047, C788-048 in C788-049, se je pri 18 osebah število trombocitov vsaj 50.000/ μ l ohranilo 12 mesecev ali več.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s fostamatinibom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje trombocitopenije pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo, ki so imeli nezadosten odziv na predhodno zdravljenje (npr. s kortikosteroidi) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se predzdravilo fostamatinib hitro pretvori v aktivni presnovek R406, najverjetneje z encimi v črevesju.

Po peroralnem dajanju fostamatiniba je bila povprečna absolutna biološka razpoložljivost R406 55-odstotna, z veliko variabilnostjo (razpon 30–85 %). Povprečni t_{max} za R406 je približno 1,5 ure (razpon: od 1 do 4 ur). V plazmi so bile ugotovljene zanemarljive količine fostamatiniba.

Po enkratnem 15-mg peroralnem odmerku fostamatiniba so povprečne (\pm standardni odklon [SD]) ocene izpostavljenosti R406 550 (\pm 270) ng/ml za C_{max} in 7080 (\pm 2670) ng/ml za vrednost AUC. Izpostavljenost R406 je približno sorazmerna z odmerkom pri odmerku do 200 mg dvakrat dnevno (1,3-kratnik 150 mg odmerka). R406 se kopiči približno dvo- do trikratno pri odmerjanju 100–160 mg dvakrat dnevno (0,67- do 1,06-kratnik 150-mg odmerka).

Porazdelitev

Fostamatinib se močno veže na beljakovine v plazmi (98,3 % v človeški plazmi) in porazdeljuje nazaj v krvne celice. Povprečna (\pm SD) prostornina porazdelitve R406 v stabilnem stanju je 256 (\pm 92) na l.

Presnova

Alkalna fosfataza v črevesju presnavlja fostamatinib v glavni aktivni presnovek R406. R406 se obsežno presnavlja, predvsem z oksidacijo, pri kateri sodeluje CYP450 (s CYP3A4), in glukuronidacijo (z UDP glukuronoziltransferazo [UGT]1A9). R406 je prevladujoča molekula v sistemskega krvnega obtoku, izpostavljenost presnovkom R406 je bila minimalna.

Izločanje

Pri ljudeh je povprečna (\pm SD) končna razpolovna doba R406 približno 15 (\pm 4,3) ur. Približno 20 % prejete radioaktivnosti je bilo odkrite v urinu, predvsem v obliki N-glukuronida R406. Izločanje matične učinkovine skozi ledvice je majhno. Preostala radioaktivnost (~80 %) je bila odkrita v blatu, predvsem v obliki dveh glavnih presnovkov R406.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika R406 je linearna in izpostavljenost je približno sorazmerna z odmerkom pri odmerku do 200 mg dvakrat dnevno (1,3-kratnik 150 mg odmerka). R406 se kopiči približno dvo- do trikratno pri odmerjanju 100-160 mg dvakrat dnevno (0,67- do 1,06-kratnik 150 mg odmerka).

Interakcije s hrano

Dajanje fostamatiniba z visokokaloričnim, maslnim obrokom (pri katerem približno 150 kalorij izhaja iz beljakovin, 250 kalorij iz ogljikovih hidratov in 500–600 kalorij iz maščob) je povečalo vrednost AUC pri R406 za 23 % in C_{max} za 15 %, kar pomeni, da se fostamatinib lahko daje s hrano ali brez nje.

Posebne populacije

Farmakokinetične analize populacije kažejo, da se fostamatinib ne spreminja glede na starost, spol, raso/etnično pripadnost.

Farmakokinetika fostamatiniba se ne spremeni pri osebah z okvaro ledvic (očistek kreatinina [CL_{cr}] = 30 do < 50 ml/min, ocenjen po Cockcroft-Gaultovi enačbi, in okvari ledvic v zadnjem stadiju, pri kateri je potrebna dializa) ali okvaro jeter (razredi Child-Pugh A, B in C).

5.3. Predklinični podatki o varnosti

V dveh štiritedenskih študijah s fostamatinibom na podganah (s kalcijevimi in natrijevimi solmi) so pri nekaterih živalih v skupinah, ki so prejemale najvišje odmerke (ki so bile v obdobju zdravljenja še vedno mladiči) opazili hondrodistrofijo glave stegenice, ki ni bila popolnoma reverzibilna do konca obdobja okrevanja.

V enomesečni študiji na kunčjih mladičih je fostamatinib povzročil displazijo rastnih ploščic v proksimalni stegenici in v sklepu med stegenico in golenico ter zmanjšal celularnost kostnega mozga v stegenici in prsnici pri 30 in 60 mg/kg/dan. Pri vseh velikostih odmerka fostamatiniba (vključno s 10 mg/kg/dan) se je pojavila povečana degeneracija/nekroza jajčnih foliklov. Spremenbe, opažene pri rastnih ploščicah in jajčnikih, so skladne z antiangiogenim učinkom.

Fostamatinib ni bil rakotvoren v dvoletni študiji na miših pri vsakodnevem dajanju s peroralno gavažo v odmerkih do 500/250 mg/kg/dan, prav tako pa ni bil rakotvoren pri podganah pri dajanju s peroralno gavažo v odmerku 45 mg/kg/dan. Fostamatinib in njegov glavni aktivni presnovek (R406) nista bila mutagena v *in vitro* testu bakterijske povratne mutacije (Amesovem testu) niti klastogena v *in vitro* kromosomski aberaciji na humanih limfocitih niti v *in vivo* testu kromosomskih aberacij na kostnem mozgu miši.

Študije na živalih niso pokazale nobenega neželenega učinka na plodnost pri moških. Ker ni dokazov za mutageni ali klastogeni potencial, ni pričakovati prirojenih napak zaradi moškega dejavnika. V študiji plodnosti odmerki peroralno uporabljenega fostamatiniba v višini do 40 mg/kg/dan pri samcih podgan niso vplivali na parametre parjenja (npr. čas do parjenja, učinkovitost razmnoževanja), oceno semena (npr. število in gibljivost) in maso organov (npr. masa testisov). Pri tem odmerku je vrednost AUC pri R406 približno 3,8-krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh. Odmerki v višini do 11 mg/kg/dan niso vplivali na parametre parjenja in plodnosti pri samicah podgan. Pri tem odmerku bi bila vrednost AUC pri R406 podobna kot pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh. Pri odmerku 25 mg/kg/dan se je nekoliko zmanjšala stopnja brejosti in povečala izguba ploda po ugnezditvi. Pri tem odmerku bi bila vrednost AUC pri R406 2,6-krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh.

V študijah razmnoževanja na živalih je dajanje fostamatiniba brejim podganam in kuncem med organogenezo povzročilo škodljive vplive na razvoj, vključno z embriofetalno smrtnostjo (izguba ploda po ugnezditvi), spremembami rasti (nižja masa ploda) ter strukturnimi anomalijami (variacije in malformacije) pri izpostavljenosti samic (AUC), ki je približno 0,3- (pri brejih podganah) oziroma 10-kratnik (pri brejih samicah kuncev) izpostavljenosti ljudi pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh (MRHD).

Opaženo je bilo rahlo znižanje stopenj brejosti in povečanje izgube ploda po ugnezditvi pri samicah podgan. Predklinične študije so pokazale, da lahko dajanje fostamatiniba med brejostjo poveča tveganje izgube zarodka, zavira rast in vpliva na posebne deformacije ledvic (vključno z agenezo) in povezanih urogenitalnih tkiv (npr. uretre) ter variacije/malformacije pri razvoju velikih žil in okostja. Ti učinki so skladni z znanimi ciljnim delovanjem fostamatiniba, vključno s SYK (ciljno), VEGFR-2 (neciljno) in RET-kinazo (neciljno). Na podlagi predkliničnih študij po prenehanju dajanja fostamatiniba ni pričakovati prikritih težav s plodnostjo samic.

Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili, da je R406 prešel v placento. Na splošno so bile koncentracije R406 v plazmi samic višje od koncentracij R406 v plazmi ploda.

Pri glodavcih so odkrili, da so koncentracije R406 v mleku samic 5–10-krat višje kot v plazmi samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon (K30)
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid
makrogol (3350)
smukec
rumeni železov oksid
rdeči železov oksid

6.2. Inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3. Rok uporabnosti

5 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju iz aluminijaste folije in belo za otroke varno polipropilensko zaporko, skupaj z dvema belima neprosojnima sušilnima vsebnikoma iz HDPE s silicijevim gelom.

Pakiranje 30 in 60 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete
EU/1/19/1405/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 09. januarja 2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete
fostamatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 126,2 mg fostamatinib dinatrijevega heksahidrata, kar ustreza 100 mg fostamatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
peroralna uporaba
Ne odstranjajte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmsko obložene tablete)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TAVLESSE 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete
fostamatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 126,2 mg fostamatinib dinatrijevega heksahidrata, kar ustreza 100 mg fostamatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
peroralna uporaba
Ne odstranjajte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmsko obložene tablete)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ŠKATLI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete
fostamatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 189,3 mg fostamatinib dinatrijevega heksahidrata, kar ustreza 150 mg fostamatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
peroralna uporaba
Ne odstranjajte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmsko obložene tablete)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

TAVLESSE 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete
fostamatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 189,3 mg fostamatinib dinatrijevega heksahidrata, kar ustreza 150 mg fostamatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
peroralna uporaba
Ne odstranjajte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmsko obložene tablete)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete **TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete** fostamatinib dinatrijev heksahidrat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TAVLESSE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TAVLESSE
3. Kako jemati zdravilo TAVLESSE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TAVLESSE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TAVLESSE in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo TAVLESSE

Zdravilo TAVLESSE vsebuje učinkovino fostamatinib. Deluje ciljno na encim, imenovan vranična tirozin kinaza, ki ima pomembno vlogo pri uničevanju trombocitov. Tako zdravilo TAVLESSE omejuje uničevanje trombocitov z imunskim sistemom in povečuje število trombocitov v telesu. To pomaga zmanjšati tveganje za hude krvavitve.

Za kaj se zdravilo TAVLESSE uporablja

Zdravilo TAVLESSE se uporablja za zdravljenje odraslih z nizkim številom trombocitov zaradi kronične imunske trombocitopenije, če predhodno zdravljenje imunske trombocitopenije ni bilo dovolj učinkovito. Imunska trombocitopenija je avtoimunska bolezen, pri kateri imunski sistem telesa napade in uničuje trombocite v krvi. Trombociti so potrebni za pomoč pri oblikovanju strdkov in zaustavitvi krvavitve.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TAVLESSE

Ne jemljite zdravila TAVLESSE

- če ste alergični na fostamatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila TAVLESSE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom glede vseh vaših zdravstvenih stanj, zlasti če:

- imate previsok krvni tlak;
- imate težave z jetri;
- ste noseči ali nameravate zanositi;

- dojite ali nameravate dojeti.

Če pri jemanju tega zdravila opazite katerega od naslednjih simptomov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate visok krvni tlak (hipertenzijo). Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo TAVLESSE, se pogosto pojavi zvišanje krvnega tlaka ali dodatno zvišanje predhodno povišanega krvnega tlaka, kar je lahko resno stanje. Vaš zdravnik vam bo med zdravljenjem s tem zdravilom redno preverjal krvni tlak. Če je potrebno, vam bo zdravnik predpisal zdravilo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka ali spremenil zdravilo, ki ga že uporabljate za nadzorovanje krvnega tlaka. Pri glavobolu, zmedenosti, vrtoglavici, bolečinah v prsnem košu ali oteženem dihanju se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom;
- če postanejo vaša koža in oči rumenkaste (zlatenica) ali če se pojavijo bolečine v trebuhu in otekanje, otekanje nog in gležnjev, srbeča koža, nenavadno temen urin, blede, krvavo ali črno blato, kronična utrujenost, občutek slabosti ali slabost v želodcu ter izguba apetita. Pri tem zdravilu so pogoste spremembe krvnih testov delovanja jeter. To so lahko simptomi težav z jetri. Pojavijo se lahko težave z jetri, ki so lahko resne. Vaš zdravnik bo redno opravljal krvne teste, s katerimi bo preverjal delovanje vaših jeter med zdravljenjem s tem zdravilom;
- če dobite drisko. Ta je običajna pri ljudeh, ki se zdravijo s tem zdravilom, in je lahko resna. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če med zdravljenjem s tem zdravilom dobite drisko. Vaš zdravnik lahko priporoči spremembe v prehrani ali pitje več vode oziroma predpiše zdravilo proti driski za lajšanje simptomov;
- če se pojavi močno povišana telesna temperatura (znak hude okužbe), mrzlica, slabost ali splošno slabo počutje. Vaš zdravnik bo redno opravljal krvne teste, s katerimi bo preverjal število belih krvnih celic in vas morda obvestil o zmanjšanju števila belih krvnih celic (nevtropenija). Zmanjšanje števila belih krvnih celic je pogosto pri tem zdravilu in lahko pomeni resno stanje. To lahko poveča vaše tveganje za okužbo, vključno z resnimi okužbami.

Otroci in mladostniki

Zdravila TAVLESSE se ne sme uporabljati pri bolnikih, mlajših od 18 let. Zdravila v tej starostni skupini niso proučili.

Druga zdravila in zdravilo TAVLESSE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Jemanje zdravila TAVLESSE sočasno z nekaterimi drugimi zdravili lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila TAVLESSE.

Zlasti se posvetujte s svojim zdravnikom, če jemljete kaj od naslednjega:

- ketokonazol, ki se običajno uporablja za zdravljenje glivičnih okužb;
- rifampicin, ki se običajno uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb;
- simvastatin in rosuvastatin, ki se običajno uporabljata za zdravljenje visokega holesterola;
- digoksin, ki se običajno uporablja za zdravljenje različnih bolezni srca, kot so migetanje in trepetanje atrijev (preddvorna fibrilacija, preddvorna undulacija) in popuščanje srca;
- midazolam, ki se običajno uporablja za sedacijo ali zdravljenje tesnobe;
- antikoagulate, ki se običajno uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi;
- nelfinavir, ki se običajno uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- verapamil, ki se običajno uporablja za zdravljenje različnih bolezni srca, kot je visok krvni tlak;
- ranitidin, ki se običajno uporablja za zdravljenje zgage;
- etinilestradiol, ki se običajno uporablja za kontracepcijo;
- pioglitazon, ki se običajno uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravila TAVLESSE se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Lahko škodi nerojenemu otroku ali mu povzroči prirojene okvare.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate med jemanjem zdravila TAVLESSE in še najmanj en mesec po zadnjem odmerku uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Če med jemanjem tega zdravila zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Jemanje zdravila TAVLESSE se ne priporoča med dojenjem. Med zdravljenjem z zdravilom TAVLESSE in vsaj en mesec po zadnjem odmerku ne smete dojiti.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se pred začetkom jemanja zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Plodnost

Zdravilo TAVLESSE lahko vpliva na zmožnost ženske, da zanosi in rodi otroka. Če vas to skrbi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo nima vpliva na moške.

Zdravilo TAVLESSE vsebuje natrij

TAVLESSE 100 mg filmsko obložena tableta vsebuje 23 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na tableto. To je enako 1,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

TAVLESSE 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 34 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na tableto. To je enako 1,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo TAVLESSE

Koliko zdravila jemati

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik izmeril vaše število trombocitov.

Priporočeni odmerek zdravila TAVLESSE je 100 mg dvakrat dnevno (ena 100 mg tableta).

Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom TAVLESSE preverjal število trombocitov in po potrebi spremenil odmerek.

Po začetku zdravljenja z zdravilom TAVLESSE se odmerek lahko poveča na 150 mg dvakrat dnevno (ena 150 mg tableta) glede na število trombocitov in prenašanje zdravila. Dnevnega odmerka 300 mg (dve 150 mg tableti) se ne sme preseči.

Če se ne odzivate na zdravljenje s fostamatinihom, bo zdravnik prekinil zdravljenje.

Če imate težave z jetri ali visok krvni tlak, vam zdravnik lahko predpiše manjši začetni odmerek. Če se pojavijo resni neželeni učinki (npr. visok krvni tlak, težave z jetri, driska ali zmanjšanje števila belih krvnih celic), lahko zdravnik odmerek zmanjša ali začasno ali trajno ustavi zdravljenje.

Kako jemati zdravilo TAVLESSE

Tablete pogoltnite cele z vodo.

Zdravilo TAVLESSE lahko jemljete s hrano ali med obroki.

Če imate razdražen želodec, vzemite tablete s hrano.

Če bruhate

Če bruhate kadar koli po tem, ko ste vzeli zdravilo TAVLESSE, ne vzemite dodatne tablete. Naslednji odmerek vzemite po običajnem razporedu.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila TAVLESSE, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila TAVLESSE, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali pojdite na najbližji urgentni oddelek bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo TAVLESSE

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednji odmerek vzemite po običajnem razporedu.

Če ste prenehali jemati zdravilo TAVLESSE

Pomembno je, da zdravilo TAVLESSE jemljete tako dolgo, kot vam ga je predpisal zdravnik. Zdravila TAVLESSE ne smete prenehati jemati, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo TAVLESSE lahko povzroči resne neželene učinke. Takoj obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, bodisi prvič bodisi če se stanje poslabša (glejte tudi poglavje 2):

- visoka vročina. Vročina je povezana z nizko ravno belih krvnih celic (febrilna nevtropenija) ali okužbo;
- driska;
- okužba in vnetje pljuč (pljučnica). Simptomi vključujejo oteženo dihanje, bolečine v prsnem košu in nastajanje obarvane sluzi;
- zlatenica, bolečine v trebuhu in otekanje, otekanje nog in gležnjev, srbeča koža, nenavadno temen urin, blede, krvavo ali črno blato, kronična utrujenost, občutek slabosti ali slabost v želodcu, izguba apetita. To so lahko simptomi težav z jetri;
- močno povečanje krvnega tlaka, ki lahko povzroči kap (hipertenzivna kriza). Simptomi so glavobol, zmedenost, omotica.

Drugi neželeni učinki

Poleg zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov se lahko pojavijo tudi drugi neželeni učinki.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- boleznih prebavil, kot so driska, občutek slabosti ali slabost v želodcu, in pogosto iztrebljanje;
- visok krvni tlak;
- nenormalni rezultati krvnih testov, ki kažejo delovanje vaših jeter;
- omotica.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizko število belih krvnih celic ali nevtropenija;
- bolečine v želodcu;
- bolečine v prsih;
- utrujenost;
- gripi podobni simptomi;

- okužbe nosu in grla, kot sta boleče grlo in običajni prehlad;
- okužba sapnika, kot je bronhitis;
- spremembe okušanja;
- izpuščaji;
- glavobol.

Poročanje o neželenih učinkih

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TAVLESSE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TAVLESSE

- Učinkovina je fostamatinih dinatrijev heksahidrat.
TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete
TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete
- Druge sestavine zdravila so:
 - manitol, natrijev hidrogen karbonat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), povidon (K30), magnezijev stearat.
 - Filmska obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid, makrogol (3350), smukec, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid.

Izgled zdravila TAVLESSE in vsebina pakiranja

TAVLESSE 100 mg filmsko obložene tablete

Tableta je okrogla, ukrivljena na obeh straneh, s temno oranžno filmsko oblogo. Komercialno dostopne tablete z vtisnjenim „R“ na eni strani in „100“ na drugi strani.

Pakiranje 30 in 60 filmsko obloženih tablet v plastenki. Vsaka plastenka vsebuje dve sušili. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

TAVLESSE 150 mg filmsko obložene tablete

Tableta je ovalna, ukrivljena na obeh straneh, s svetlo oranžno filmsko oblogo. Komercialno dostopne tablete z vtisnjenim „R“ na eni strani in „150“ na drugi strani.

Pakiranje 30 in 60 filmsko obloženih tablet v plastenki. Vsaka plastenka vsebuje dve sušili. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**

Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CZ

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

DE

Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR

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

IT

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

PL

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

PT

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}><{mesec LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/en>