

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder 126,2 mg fostamatinibdinatriumhexahydrat svarende til 100 mg fostamatinib

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 100 mg tablet indeholder 23 mg natrium (fra hjælpestoffer og fostamatinibdinatriumhexahydrat).

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 189,3 mg fostamatinibdinatriumhexahydrat svarende til 150 mg fostamatinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 150 mg tablet indeholder 34 mg natrium (fra hjælpestoffer og fostamatinibdinatriumhexahydrat). Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter

Ca. 9,0 mm runde, bikonvekse og mørkeorange filmovertrukne tabletter præget med "100" på den ene side og "R" på den anden side.

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter

Ca. 7,25 mm x 14,5 mm ovale, bikonvekse og lyseorange filmovertrukne tabletter præget med "150" på den ene side og "R" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

TAVLESSE er indiceret til behandling af kronisk immun trombocytopeni (ITP) hos voksne patienter, der er refraktære over for andre behandlinger (se pkt. 5.1).

4.2. Dosering og administration

Behandlingen med fostamatinib skal iværksættes af og forblive under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Doseringen af fostamatinib skal bestemmes ud fra den enkelte patients trombocytaltal. Den laveste dosis fostamatinib, der kan give og fastholde et trombocytaltal på mindst 50.000/ μ l, bør anvendes. Dosisjustering baseres på trombocytaltal og tolerabilitet (se tabel 2).

Den anbefalede startdosis er 100 mg fostamatinib to gange dagligt.

Efter påbegyndelse af fostamatinib kan dosen øges til 150 mg to gange dagligt efter 4 uger afhængigt af trombocytaltallet og tolerabiliteten. En daglig dosis på 300 mg må ikke overskrides.

Glemte doser

Hvis en patient glemmer en dosis, bør han/hun tage den næste dosis på det normale planlagte tidspunkt.

Seponering

Behandling med fostamatinib bør seponeres efter 12 ugers behandling, hvis trombocytaltallet ikke er steget til et tilstrækkeligt niveau til at undgå klinisk relevant blødning.

Overvågning og dosisjustering

Det anbefales at foretage dosisjustering baseret på tolerabilitet og trombocytaltal. Håndteringen af visse bivirkninger kan nødvendiggøre afbrydelse af behandlingen, dosisreduktion eller seponering (se tabel 1 og 2).

Klinisk hæmatologi, blodtryk og leverfunktion bør overvåges regelmæssigt i løbet af behandlingen med fostamatinib (se pkt. 4.4), og dosis bør justeres som beskrevet i tabel 1. Hvis en patient eksempelvis er på den maksimale dosis, når han/hun oplever en bivirkning, vil den første dosisreduktion være fra 300 mg/dag til 200 mg/dag.

Tabel 1: Plan for dosisreduktion

| Daglig dosis | Administreret som: | |
|-------------------------|---------------------|--------|
| | Morgen | Aften |
| 300 mg/dag | 150 mg | 150 mg |
| 200 mg/dag | 100 mg | 100 mg |
| 150 mg/dag | 150 mg ¹ | --- |
| 100 mg/dag ² | 100 mg ¹ | --- |

¹ Fostamatinib én gang dagligt bør tages om morgenen.

² Hvis yderligere dosisreduktion til under 100 mg/dag er påkrævet, skal fostamatinib seponeres.

De anbefalede dosisændringer i tilfælde af bivirkninger er angivet i tabel 2.

Tabel 2: Dosisændringer i tilfælde af bivirkninger

| Bivirkning | Anbefalet tiltag |
|---|---|
| Hypertension | |
| Stadie 1: systolisk 130-139 eller diastolisk 80-89 mmHg. | Iværksæt dosering eller øg dosen af antihypertensivt lægemiddel hos patienter med øget kardiovaskulær risiko, og justér som nødvendigt, indtil blodtrykket er under kontrol. Hvis blodtryksmålet ikke er nået efter 8 uger, skal fostamatinib reduceres til det næste, lavere daglige dosisniveau (se tabel 1). |
| Stadie 2: systolisk mindst 140 eller diastolisk mindst 90 mmHg. | Iværksæt dosering eller øg dosen af antihypertensivt lægemiddel, og justér som nødvendigt, indtil blodtrykket er under kontrol. Hvis blodtrykket fortsat er 140/90 mmHg eller derover i mere end 8 uger, skal fostamatinib reduceres til det næste, lavere daglige dosisniveau (se tabel 1). Hvis blodtrykket fortsat er 160/100 mmHg eller derover i mere end 4 uger på trods af intensiv antihypertensiv behandling, skal fostamatinib afbrydes eller seponeres. |
| Hypertensiv krise: systolisk over 180 og/eller diastolisk over 120 mmHg | Afbryd eller seponér fostamatinib. Iværksæt dosering eller øg dosen af antihypertensivt lægemiddel, og justér som nødvendigt, indtil blodtrykket er under kontrol. Hvis blodtrykket falder til mindre end målblodtrykket, skal fostamatinib genoptages ved samme daglige dosis. Hvis gentagne blodtryksmålinger ligger på 160/100 mmHg eller derover i mere end 4 uger på trods af intensiv antihypertensiv behandling, skal fostamatinib seponeres. |
| Levertoksicitet | |
| ASAT/ALAT er 3 gange den øvre normalgrænse eller højere og under 5 gange den øvre normalgrænse. | Hvis patienten har symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter): Afbryd fostamatinib. Tjek leverfunktionsværdierne hver 72. time, indtil ALAT/ASAT-værdierne ikke længere er forhøjede (under 1,5 gange den øvre normalgrænse), og total bilirubin er under 2 gange den øvre normalgrænse. Genoptag fostamatinib ved det næste, lavere daglige dosisniveau (se tabel 1). |
| | Hvis patienten er asymptomatisk: Tjek leverfunktionsværdierne hver 72. time, indtil ALAT/ASAT-værdierne er under 1,5 gange den øvre normalgrænse, og total bilirubin er under 2 gange den øvre normalgrænse. Overvej at afbryde eller reducere dosen af fostamatinib, hvis ALAT/ASAT og total bilirubin fortsat er i denne kategori (ALAT/ASAT er 3-5 gange den øvre normalgrænse, og total bilirubin er under 2 gange den øvre normalgrænse). Hvis behandlingen afbrydes, skal fostamatinib genoptages ved det næste, lavere daglige dosisniveau (se tabel 1), når ALAT/ASAT ikke længere er forhøjet (under 1,5 gange den øvre normalgrænse), og total bilirubin er under 2 gange den øvre normalgrænse. |
| ALAT/ASAT er 5 gange den øvre normalgrænse eller derover, og total bilirubin er under 2 gange den øvre normalgrænse | Afbryd fostamatinib. Kontrollér leverfunktionsværdierne hver 72. time: Hvis ALAT og ASAT falder, skal værdierne fortsat kontrolleres, indtil de ikke længere er forhøjede (under 1,5 gange den øvre normalgrænse), og total bilirubin er under 2 gange den øvre normalgrænse; genoptag fostamatinib ved det næste lavere daglige dosisniveau (se tabel 1). Hvis ALAT/ASAT fortsat er 5 gange den øvre normalgrænse eller derover i 2 uger eller mere, skal fostamatinib seponeres. |

| Bivirkning | Anbefalet tiltag |
|--|--|
| ALAT/ASAT er 3 gange den øvre normalgrænse eller derover, og total bilirubin er over 2 gange den øvre normalgrænse | Seponér fostamatinib. |
| Forhøjet ukonjugeret (indirekte) bilirubin og ingen andre unormale leverfunktionsværdier | Fortsæt fostamatinib med hyppig overvågning, da en isoleret stigning i ukonjugeret (indirekte) bilirubin kan skyldes hæmning af UGT1A1. |
| Diarré | |
| Diarré | Behandl diarré med understøttende tiltag (f.eks. kostændringer, hydrering og/eller medicin mod diarré) tidligt efter debut, indtil symptomerne er forsvundet. Hvis symptomerne bliver svære (grad 3 eller derover), skal fostamatinib afbrydes midlertidigt. Hvis diarréen forbedres til let (grad 1), skal fostamatinib genoptages ved det næste lavere daglige dosisniveau (se tabel 1). |
| Neutropeni | |
| Neutropeni | Hvis det absolutte neutrofilantal falder (ANC under $1,0 \times 10^9/l$) og fortsat er lavt efter 72 timer, skal fostamatinib afbrydes midlertidigt, indtil værdien er normal igen (ANC over $1,5 \times 10^9/l$). Genoptag fostamatinib ved det næste lavere daglige dosisniveau (se tabel 1). |

ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase
ANC = absolut neutrofilantal.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Fostamatinib bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Under hele behandlingen med fostamatinib bør leverfunktionen overvåges hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Dosisjustering i forhold til trombocytantal og tolerabilitet kan være påkrævet (se tabel 1 og 2 samt pkt. 4.4).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos ældre.

Pædiatrisk population

Fostamatinib bør ikke anvendes hos børn og unge under 18 år, da der er observeret bivirkninger på aktivt voksende knogler i non-kliniske studier (se pkt. 5.3).

Administration

Fostamatinib er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages to gange dagligt; de skal tages hele med eller uden mad (se pkt. 5.2). I tilfælde af mavebesvær kan tabletterne tages med mad.

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Oplysningerne er baseret på den placebo-kontrollerede population med immun trombocytopeni (ITP), medmindre andet er angivet.

Hjælpestoffer:

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter indeholder 23 mg natrium pr. tablet, svarende til 1,2 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter indeholder 34 mg natrium pr. tablet, svarende til 1,7 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hypertension

I det undersøgte dosisinterval hos raske voksne synes virkningen af R406 (den vigtigste aktive metabolit af fostamatinib) på blodtrykket at være dosisafhængig, og den varierer blandt forsøgspersonerne. I den placebo-kontrollerede ITP-population blev der observeret forhøjet blodtryk, herunder udvikling af hypertension, hos patienter i behandling med fostamatinib. 1 patient (1 %) oplevede en hypertensiv krise. Patienter med eksisterende hypertension kan være mere følsomme over for de hypertensive virkninger ved fostamatinib. I de kliniske studier forsvandt virkningerne på blodtrykket i løbet af en uge efter seponering af behandlingen.

Patientens blodtryk bør overvåges hver 2. uge, indtil det er stabilt, og derefter månedligt; tilpas eller iværksæt antihypertensiv behandling for at sikre fastholdelse af blodtrykskontrol under behandlingen med fostamatinib. Hvis det forhøjede blodtryk fortsætter på trods af relevant behandling, bør lægen overveje at afbryde, reducere eller seponere fostamatinib (se pkt. 4.2).

Unormale leverfunktionsværdier og risiko for levertoksicitet

I de placebo-kontrollerede studier viste laboratorieprøver maksimale ALAT/ASAT-niveauer på mere end 3 gange den øvre normalgrænse hos 9 % af de patienter, der fik fostamatinib; der sås ingen sådan stigning hos placebo-behandlede patienter.

Sparsomme data tyder på en øget risiko for hyperbilirubinæmi hos patienter med genetiske UGT1A1-polymorfier, f.eks. Gilberts syndrom; lægen bør overvåge disse patienter hyppigt (se pkt. 4.2).

Hos alle patienter vendte aminotransferaserne tilbage til baseline-niveauet inden for 2-6 uger efter dosisændring. Lægen bør overvåge leverfunktionsværdierne en gang om måneden under behandlingen. Hvis ALAT eller ASAT stiger til mere end 3 gange den øvre normalgrænse, bør lægen behandle levertoksicitet ved at afbryde, reducere eller seponere behandlingen. Samtidig stigning i total bilirubin til mere end 2 gange den øvre normalgrænse bør medføre seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Komplet blodtælling

Lægen bør hver måned foretage en fuldstændig blodtælling, herunder bestemmelse af trombocytallet, indtil et stabilt trombocytaltal er nået (mindst 50.000/ μ l). Derefter bør lægen fortsat overvåge den fuldtændige blodtælling, herunder neutrofiler, regelmæssigt.

Diarré

Diarré er den mest almindelige bivirkning ved fostamatinib-behandling; svær diarré sås hos 1 % af patienterne. Patienterne bør overvåges for udvikling af diarré og bør ved diarré behandles med understøttende foranstaltninger (f.eks. kostændringer, hydrering og/eller medicin mod diarré) tidligt efter symptomdebut. Hvis diarréen bliver svær (grad 3 eller derover), bør administrationen af fostamatinib afbrydes, reduceres eller seponeres (se pkt. 4.2).

Neutropeni

Neutropeni forekom hos 7 % af de patienter, der fik fostamatinib; febril neutropeni sås hos 1 % af patienterne. Patienter med neutropeni kan være mere følsomme over for infektioner.

Lægen bør tjekke det absolutte neutrofiltal en gang om måneden. Eventuel toksicitet bør behandles ved at afbryde, reducere eller seponere behandlingen med fostamatinib (se pkt. 4.2).

Infektioner

Infektioner, herunder lungebetændelse og luftvejsinfektioner, er rapporteret under de kliniske studier (se pkt. 4.8).

Patienten bør overvåges for infektion under behandlingen. Lægen bør afveje fordele og risici ved at fortsætte behandlingen under en infektion.

Knogleremodellering

Da det er påvist i *in vitro*-undersøgelser, at fostamatinib ikke kun er målrettet mod SYK, men også andre tyrosinkinaser, der er involveret i knoglemetabolismen (f.eks. VEGFR, RET), er eventuelle ikke-målrettede virkninger på knogleremodellering eller -dannelse fortsat ukendte, især hos patienter med osteoporose, patienter med frakturer eller unge voksne, hvor epifysefusionen endnu ikke har fundet sted. Derfor anbefales tættere overvågning af disse patienter. Lægen bør grundigt overveje fordele og risici ved at fortsætte behandlingen under helingen af en knoglefraktur.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Andre lægemidlers indvirkning på fostamatinib

Samtidig brug af rifampicin, der er en stærk CYP3A4-induktor (600 mg én gang dagligt i 8 dage), og en enkelt dosis fostamatinib på 150 mg medførte et fald i R406's AUC på 75 % og C_{max} på 59 %.

Samtidig brug af fostamatinib og stærke CYP3A4-induktorer medfører et fald i eksponeringen for R406, hvilket kan medføre reduceret virkning. Samtidig brug af fostamatinib og stærke CYP3A4-induktorer anbefales derfor ikke.

Samtidig brug af fostamatinib og stærke CYP3A4-hæmmere øger eksponeringen for R406 (den vigtigste aktive metabolit), hvilket kan øge risikoen for bivirkninger. Patienterne bør overvåges for toksiciteter relateret til fostamatinib, som kan nødvendiggøre dosisreduktion (se tabel 2), når stoffet gives samtidig med stærke CYP3A4-hæmmere. Ved behandling med stærke CYP3A4-hæmmere i kortere tid, f.eks. antimykotika eller antibakterielle midler, kan dosisreduktion være nødvendigt fra begyndelsen af den yderligere behandling. Ved anvendelse af en stærk CYP3A4-hæmmer er det nødvendigt at halvere doseringshyppigheden af fostamatinib (dvs. fra 150 mg to gange dagligt til 150 mg én gang dagligt eller fra 100 mg to gange dagligt til 100 mg én gang dagligt). Lægen bør overveje genoptagelse af den fostamatinib-dosis, der blev anvendt før den samtidige anvendelse af en stærk CYP3A4-hæmmer, 2-3 dage efter seponering af hæmmeren.

Samtidig brug af ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer (200 mg to gange dagligt i 3,5 dage), med en enkelt dosis fostamatinib på 80 mg (0,53 gange dosen på 150 mg) medførte en stigning i AUC for R406 på 102 % og i C_{max} på 37 %.

Andre lægemidler med potentiale til stærk CYP3A4-hæmning ved samtidig administration med fostamatinib er:

boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir og ritonavir, elvitegravir og ritonavir, grapefrugtjuice, indinavir og ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir og ritonavir, paritaprevir og ritonavir (og

ombitasvir og/eller dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir og ritonavir, telaprevir, tipranavir og ritonavir, troleandomycin, voriconazol, clarithromycin, diltiazem, idelalisib, nefazodon og nelfinavir.

Samtidig brug af verapamil, der er en moderat CYP3A4-hæmmer (80 mg tre gange dagligt i 4 dage), med en enkelt dosis fostamatinib på 150 mg medførte en stigning i AUC for R406 (den vigtigste aktive metabolit) på 39 % og i C_{max} på 6 %.

Stigning i gastrisk pH påvirker ikke eksponeringen for R406

Samtidig administration af fostamatinib og 150 mg ranitidin, der er en H₂-blokker, som øger den gastriske pH, havde ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for R406.

Fostamatinibs indvirkning på andre lægemidler

CYP3A4-substrater

Den systemiske eksponering for en række lægemidler, der er substrater for CYP3A4, kan øges ved samtidig anvendelse af fostamatinib. Patienterne bør overvåges for toksiciteter fra lægemidler, der er substrater for CYP3A4, idet de kan nødvendiggøre dosisreduktion, når de gives samtidig med fostamatinib.

Samtidig anvendelse af simvastatin (enkeltdosis på 40 mg) og fostamatinib 100 mg to gange dagligt øgede simvastatins AUC og C_{max} med hhv. 64 % og 113 % og simvastatinsyres AUC og C_{max} med hhv. 66 % og 83 %.

Samtidig anvendelse af midazolam (enkeltdosis på 7,5 mg) og fostamatinib 100 mg to gange dagligt øgede midazolams AUC og C_{max} med hhv. 23 % og 9 %.

Samtidig anvendelse af et kombineret hormonalt præventionsmiddel indeholdende 0,03 mg etinylestradiol og fostamatinib 100 mg givet to gange dagligt øgede etinylestradiols AUC og C_{max} med hhv. 28 % og 34 %.

BCRP- og P-gp-substrater

Koncentrationen af P-gp-substrater (f.eks. digoxin) og BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin) kan øges ved samtidig anvendelse af fostamatinib. Toksiciteten af disse lægemidler bør overvåges, da en dosisreduktion kan være nødvendig, når de gives samtidig med fostamatinib. Hvad angår rosuvastatin, bør skift til anden behandling overvejes, og for digoxins vedkommende kan yderligere terapeutisk lægemiddelmonitorering være nødvendig.

Samtidig anvendelse af rosuvastatin (enkeltdosis på 20 mg) og fostamatinib 100 mg to gange dagligt øgede rosuvastatins AUC og C_{max} med hhv. 95 % og 88 %.

Samtidig anvendelse af digoxin (0,25 mg én gang dagligt) og fostamatinib 100 mg to gange dagligt øgede digoxins AUC og C_{max} med hhv. 37 % og 70 %.

CYP2C8-substrater

Eksponeringen for lægemidler, der er substrater for CYP2C8, påvirkes ikke ved samtidig anvendelse af fostamatinib. Dosisjustering er ikke nødvendig for lægemidler, der er substrater for CYP2C8.

Samtidig anvendelse af pioglitazon (enkeltdosis på 30 mg) og fostamatinib 100 mg to gange dagligt øgede pioglitazons AUC med 18 % og reducerede pioglitazons C_{max} med 17 %. Hydroxyl-pioglitazons AUC og C_{max} faldt med hhv. 10 % og 9 %.

Indvirkning på warfarin

Da SYK-hæmning kan have potentielle virkninger på trombocyttaggregationen, bør der i relevante tilfælde foretages overvågning af antikoagulerende aktivitet (f.eks. INR), når antikoagulantia med et snævert terapeutisk indeks som f.eks. warfarin administreres samtidig med fostamatinib.

Samtidig administration af JAK-hæmmere, TPO-RA'er, rituximab og andre immunmodulerende stoffer er ikke undersøgt.

In vitro-studier

Fostamatinib er en hæmmer af den humane efflukstransportør P-gp *in vitro*.

CYP3A4 og UGT1A9 er involveret i metabolismen af R406. R406 er et substrat for P-gp, men ikke for andre vigtige transportører (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 og BCRP). R406 kan hæmme CYP3A4 og BCRP og kan inducere CYP2C8-aktivitet. R406 er ikke en hæmmer af CYP2C8 og UGT2B7.

R406 er en hæmmer af UGT1A1. Hæmning af UGT1A1 kan medføre en stigning i ukonjureret bilirubin ved fravær af andre leverfunktionsanomalier. Patienterne bør overvåges for toksiciteter fra lægemidler, der i udstrakt grad metaboliseres af UGT1A1.

Selvom R406 ikke udviser nogen hæmmende aktivitet over for UGT2B7 *in vitro* og anses som en svag hæmmer af UGT1A1 *in vivo*, er indvirkningen på andre UGT'er ikke klarlagt. Potentialet for farmakokinetisk lægemiddelinteraktion ved samtidig administration af paracetamol er derfor ikke klarlagt.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst én måned efter den sidste dosis.

Graviditet

Baseret på fund i dyreforsøg og stoffets virkningsmekanisme kan fostamatinib medføre fosterskader ved administration til gravide kvinder. Gravide kvinder bør informeres om den mulige risiko for fostret.

Graviditeter i de kliniske studier resulterede i raske nyfødte samt dødfødsler/spontane aborter (se pkt. 4.3 og 5.3).

Hvis en patient bliver gravid under behandling med fostamatinib, bør behandlingen seponeres. Fostamatinib er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Det er ukendt, om fostamatinib/metabolitter udskilles i human mælk.

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af fostamatinib-metabolitter i mælk (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at dette udgør en risiko for nyfødte/spædbørn. Amning bør ophøre under behandling med fostamatinib og i mindst én måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fostamatinibs indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Baseret på det fald i drægtighedsraten, der er set i dyreforsøg, kan fostamatinib muligvis påvirke den kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3).

Der er i dyreforsøg ikke observeret nogen negativ indvirkning på fertiliteten hos dyr af hankøn. Da der ikke er evidens for mutagent eller klastogent potentiale, er der ingen mistanke om fødselsdefekter medieret af en mandlig patient.

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fostamatinib forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de føler sig svimle.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I ITP-populationen i placebo-kontrollerede studier blev hver af følgende alvorlige bivirkninger observeret hos 1 % af de patienter, der fik fostamatinib: febril neutropeni, diarré, lungebetændelse og hypertensiv krise. Desuden blev følgende svære bivirkninger observeret hos de patienter, der fik fostamatinib: dyspnø og hypertension (begge hos 2 %) samt neutropeni, artralgi, brystmerter, diarré, svimmelhed, nefrolitiasis, ekstremitetssmerter, tandpine, synkope og hypoksi (alle hos 1 %).

Oversigt over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er observeret i placebo-kontrollerede kliniske studier og er angivet i henhold til den primære systemorganklasse for hver foretrukken term i MedDRA. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed inden for hver systemorganklasse og efter faldende sværhedsgrad. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Oversigt over bivirkninger

| Systemorganklasse iht. MedDRA | Hyppighed | Bivirkninger |
|---|------------------|--|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Lungebetændelse |
| | Almindelig | Infektion i de øvre luftveje, luftvejsinfektion, bronkitis, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Neutropeni, febril neutropeni |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Svimmelhed |
| | Almindelig | Smagsforstyrrelser, hovedpine |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypertension |
| | Ikke almindelig | Hypertensiv krise |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré, kvalme, hyppig afføring |
| | Almindelig | Smerter i den øvre del af maven, mavesmerter |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Brystmerter, træthed, influenzalignende sygdom |

| Systemorganklasse iht. MedDRA | Hypighed | Bivirkninger |
|--------------------------------------|------------------|--|
| Undersøgelser | Meget almindelig | Øget alaninaminotransferase, øget aspartataminotransferase, forhøjet blodtryk, unormalt diastolisk blodtryk, forhøjet diastolisk blodtryk, forhøjet systolisk blodtryk, forhøjede leverenzymer, unormale leverfunktionsværdier |
| | Almindelig | Nedsat neutrofiltal |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger forbundet med fostamatinib var hypertension, unormale leverfunktionsværdier, diarré, neutropeni og infektioner.

Hypertension

Forhøjelser af blodtrykket var dosisafhængige i tidlige studier med fostamatinib hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.4). Hypertensionsrelaterede bivirkninger var reversible inden for et par dage efter seponering hos disse forsøgspersoner.

I den placebo-kontrollerede ITP-population blev der rapporteret om hypertensionrelaterede bivirkninger hos 27,5 % af de patienter, der fik fostamatinib, og 12,5 % af de patienter, der fik placebo, i de placebo-kontrollerede studier. Hypertensionsrelaterede bivirkninger var hovedsagelig lette eller moderate; 2 patienter, der fik fostamatinib, og 1 forsøgsperson, der fik placebo, oplevede svær hypertension. Hypertensive kriser blev rapporteret som en alvorlig bivirkning, der sås hos 1 (1 %) af de patienter, der fik fostamatinib. Dosisændring (reduktion eller afbrydelse) var nødvendigt hos 4 patienter, der fik fostamatinib, men ikke hos patienter, der fik placebo. Studielægemidlet blev seponeret på grund af en hypertensionrelateret bivirkning hos 1 patient, der fik placebo, men ikke hos patienter, der fik fostamatinib.

Ca. 20 % af de patienter, der fik fostamatinib, havde behov for mindst 1 indgreb som følge af hypertensionrelaterede bivirkninger: øgning af antihypertensiv medicin og/eller et nyt antihypertensivt lægemiddel.

Unormale leverfunktionsværdier og risiko for levertoksicitet

Lette til moderate stigninger i leverenzymer (ALAT og ASAT) blev observeret hos fostamatinib-behandlede forsøgspersoner i fase 1-studier hos raske forsøgspersoner og forekom hyppigere ved den højeste testede dosis (250 mg oralt to gange dagligt). Disse ændringer var lette og var i alle tilfælde reversible (se pkt. 4.4).

I den placebo-kontrollerede ITP-population blev der rapporteret om forhøjede aminotransferaser (forhøjet ALAT og forhøjet ASAT) hos 11 % og 9 % af de patienter, der fik fostamatinib. Alle tilfælde af forhøjede aminotransferaser var lette eller moderate, og dosisændring (reduktion eller afbrydelse) var påkrævet hos 8 patienter. Én patient seponerede fostamatinib på grund af aminotransferaseforhøjelse (forhøjet ALAT), som fortog sig efter seponering af behandlingen.

Hos den placebo-kontrollerede ITP-population viste laboratorieprøver maksimale ALAT/ASAT-niveauer på mere end 3 gange den øvre normalgrænse hos 9 % af de patienter, der fik fostamatinib, men ikke hos placebo-behandlede patienter. Hos 1 patient, der fik fostamatinib, var de maksimale ALAT- og/eller ASAT-niveauer mere end 10 gange den øvre normalgrænse. Aminotransferaseforhøjelserne vendte tilbage til baseline-niveauet inden for 2-4 uger efter dosisændring. Den mediane tid (interval) til debut af aminotransferaseforhøjelser var 58 dage (43-127 dage), og den mediane varighed (interval) af hver hændelse var 14,5 dage (6-28 dage)

Diarré

Gastrointestinale symptomer, navnlig ikkeinfektiose diarréhændelser, var blandt de hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret hos de patienter, der fik fostamatinib, i hele det kliniske udviklingsprogram. Ikkeinfektiose diarréhændelser anses for helt sikkert at være relateret til behandlingen med fostamatinib (se pkt. 4.4).

I den placebo-kontrollerede ITP-population var ikkeinfektios diarré det hyppigst rapporterede gastrointestinale symptom, og det sås hos 31 % af de forsøgspersoner, der fik fostamatinib. Ikkeinfektiose diarréhændelser var hovedsagelig lette til moderate. Størstedelen af forsøgspersoner med moderat diarré fik medicin mod diarré (loperamid) for at lindre deres symptomer. Svær diarré blev rapporteret hos 1 % af de patienter, der fik fostamatinib, i den placebo-kontrollerede periode. Dosisændring (afbrydelse eller reduktion) blev rapporteret hos ca. 5 % af de forsøgspersoner, der fik fostamatinib; studielægemidlet blev imidlertid seponeret på grund af bivirkninger i form af diarré hos én fostamatinib-behandlet forsøgsperson i den placebo-kontrollerede periode.

Ca. 25 % af de patienter, der fik fostamatinib, oplevede ikkeinfektios diarré i de første 12 uger af behandlingen i den placebo-kontrollerede periode. Blandt de patienter, der fik fostamatinib, og som havde moderat eller svær diarré, var den mediane tid til første forekomst af moderat eller svær diarré 57 dage, og den mediane varighed af hændelserne var ca. 15 dage.

Neutropeni

I det indledende fase 1-studie hos mennesker blev det observeret, at ved højere fostamatinib-doser (op til 300 mg to gange dagligt) medførte den biologisk aktive komponent i fostamatinib et væsentligt fald i neutrofiler, som var hurtigt reversibelt ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4). Den hurtige bedring tyder på, at der snarere er tale om en kompartment-virkning end en virkning på progenitorerne. Denne virkning på neutrofilerne blev observeret i alle de kliniske programmer.

I den placebo-kontrollerede ITP-population blev der rapporteret om bivirkninger i form af neutropeni hos 7 % af patienterne i fostamatinib-gruppen, men ikke hos placebo-gruppen. De fleste tilfælde af neutropeni var ikke forbundet med en infektion og var lette til moderate. Svær neutropeni sås hos 2 patienter; den ene oplevede et alvorligt tilfælde af febril neutropeni, som blev tilskrevet en ukendt infektion. Tre patienter havde behov for dosisændring på grund af neutropeni i henhold til protokollen, og studielægemidlet blev seponeret på grund af neutropeni hos 1 patient. Alle tilfælde af neutropeni på nær ét fortog sig ved studiets afslutning.

I den placebo-kontrollerede ITP-population oplevede 2 patienter, der fik fostamatinib, men ingen blandt de placebo-behandlede patienter, et fald i neutrofiler til mellem $\geq 0,5$ og $< 1,0 \times 10^9/l$. Syv patienter, der fik fostamatinib, og 1 patient, der fik placebo, havde et fald i neutrofil-tallet til mellem $\geq 1,0$ og $< 1,5 \times 10^9/l$. Ingen patienter havde et fald i neutrofil-tallet til $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infektioner

I den placebo-kontrollerede ITP-population blev der rapporteret om bivirkninger i form af infektion hos 30 % af de patienter, der fik fostamatinib, og hos 20 % af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4). Infektioner, der involverer luftvejene, udgjorde 60 % af bivirkningerne i fostamatinib-gruppen og 40 % af bivirkningerne i placebo-gruppen. Der blev ikke rapporteret om nogen systemiske, opportunistiske infektioner i fostamatinib-programmet. Alvorlige bivirkninger i form af infektion var ikke almindelige. Tilfælde af svær infektion omfattede lungebetændelse og influenzalignende sygdom (blev hver især oplevet af 1 patient i fostamatinib-gruppen) og sepsis (blev oplevet af 1 patient i placebo-gruppen). Én patient i fostamatinib-gruppen seponerede studiebehandlingen på grund af en infektion (lungebetændelse). Neutropeni var i sjældne tilfælde forbundet med infektion.

Ældre

Ud af det samlede antal patienter i de kliniske studier af fostamatinib var 16,4 % 65 år eller derover, mens 2,4 % var 75 år eller derover. Generelt var forekomsten af bivirkninger højere blandt de ældre.

Hos patienter i alderen 65 år eller derover oplevede 6 (21 %) patienter alvorlige bivirkninger, og 5 (18 %) oplevede bivirkninger, der medførte behandlingsophør, mens hhv. 7 (9 %) og 5 (7 %) patienter under 65 år oplevede alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der medførte behandlingsophør. Hos patienter i alderen 65 år eller derover, som fik fostamatinib, oplevede 11 (39 %) patienter hypertension, mens antallet blandt de placebo-behandlede patienter var 2 (18 %); blandt patienter under 65 år var antallet hhv. 17 (23 %) og 4 (11 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9. Overdosering

Der er ingen specifik antidot mod overdosering med fostamatinib, og mængden af R406, der kan fjernes med dialyse, er ubetydelig. Der har ikke været nogen tilfælde af overdosering i det kliniske udviklingsprogram. I tilfælde af en overdosis bør lægen overvåge patienten tæt for tegn og symptomer på bivirkninger som beskrevet i pkt. 4.2, og reaktionerne bør håndteres med understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Haemostatica, andre systemiske haemostatica. ATC-kode: B02BX09

Virkningsmekanisme

Fostamatinib medierer sin aktivitet effektivt gennem sin vigtigste metabolit, R406, der er en tyrosinkinasehæmmer med påvist aktivitet mod milt-tyrosinkinase (SYK). R406 hæmmer signaltransduktionen hos B-celle-receptorer og Fc-aktiverende receptorer, hvilket spiller en rolle i antistof-medierede cellulære responser. R406 reducerer den antistof-medierede destruktion af trombocytter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af og sikkerheden ved fostamatinib er påvist i to randomiserede, dobbeltblindede og placebo-kontrollerede fase 3-studier (C788-047 og C788-048) hos voksne patienter med tidligere behandlet persisterende ITP (3-12 måneder siden diagnosticering) eller kronisk ITP (mere end 12 måneder siden diagnosticering).

Randomiserede, placebo-kontrollerede studier

I alt 150 patienter med persisterende eller kronisk ITP, som havde et utilstrækkeligt respons på tidligere behandling (der omfattede kortikosteroider, immunglobuliner, splenektomi og/eller trombopoietin-receptoragonister) blev rekrutteret til to identiske dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier, der blev gennemført i forskellige lande.

I begge studier blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til fostamatinib eller placebo i 24 uger; randomiseringen var stratificeret med hensyn til tidligere splenektomi og sværhedsgrad af trombocytopenien. Stabil, samtidig ITP-behandling (glukokortikoider [svarende til mindre end 20 mg

prednison pr. dag], azathioprin eller danazol) var tilladt, og nødmedicin var tilladt, hvis nødvendigt. Alle patienter fik indledningsvist en dosis studielægemedel på 100 mg to gange dagligt (eller matchende placebo). Baseret på trombocytaltal og tolerabilitet blev der foretaget dosiseskalering til 150 mg to gange dagligt (eller matchende placebo) hos 86 % af patienterne i uge 4 eller senere.

De patienter, der blev inkluderet i de placebo-kontrollerede studier, havde en median alder på 54 år (interval: 20-88 år; den mediane alder i C788-047 var 57,0 år og i C788-048 49,5 år), og størstedelen var kvinder (61 %) og hvide (93 %). Der var forskellige tidligere ITP-behandlinger (median antal var 3, interval: 1-14), og de hyppigste omfattede kortikosteroider (94 %), immunglobuliner (53 %) og trombopoietin-receptoragonister (TPO-RA'er) (48 %). De fleste af patienterne havde kronisk ITP (93 %) med en median tid siden ITP-diagnosticering på 8,5 år, og 35 % havde fået foretaget splenektomi. Ved baseline var det mediane trombocytaltal 16.000/µl (med næsten halvdelen [45 %] under 15.000/µl), og 47 % var i stabil ITP-behandling. Ud af de 102 patienter med ITP, som fik fostamatinib, var 28 (27 %) 65 år eller derover, mens 11 (11 %) var 75 år eller derover.

I C788-047-studiet blev 76 patienter randomiseret: 51 til fostamatinib-gruppen og 25 til placebo-gruppen. I C788-048-studiet blev 74 patienter randomiseret: 50 til fostamatinib-gruppen og 24 til placebo-gruppen. Virkningen ved fostamatinib var baseret på stabilt trombocytrespons som det primære effektmål (mindst 50.000/µl ved mindst 4 af de 6 besøg mellem uge 14 og uge 24). Resultaterne af C788-047- og C788-048-studierne er vist i tabel 4.

Tabel 4: Resultater fra de placebo-kontrollerede kliniske studier

| Studieresultater | Statistiske parametre | C788-047-studiet | | C788-048-studiet | | Puljede studier | | Refraktær population 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) |
| Stabilt trombocytrespons ^{1,2} | n (%) | 8 (16) | 0 (0) | 9 (18) | 1 (4) | 17 (17) | 1 (2) | 10 (14) | 0 (0) |
| | KI 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-værdi | p ³ = 0,0471 | | NS | | p ³ = 0,0071 | | p ³ = 0,0287 | |
| Egnede til C788-049 ⁴ i uge 12 ⁵ | n (%) | 28 (55) | 22 (88) | 33 (66) | 19 (79) | 61 (60) | 41 (84) | 43 (60) | 29 (88) |
| Gennemførte forsøget (uge 24) | n (%) | 12 (24) | 1 (4) | 13 (26) | 2 (8) | 25 (25) | 3 (6) | 16 (22) | 1 (3) |

¹ Omfatter alle patienter med trombocytaltal, dog ikke patienter, hvis trombocytaltal blev målt efter brug af nødmedicin efter uge 10.

² Stabilt trombocytrespons blev prospektivt defineret som et trombocytaltal på mindst 50.000/µl ved mindst 4 ud af de 6 besøg mellem uge 14 og uge 24.

³ p-værdi fra Fisher Exact-test

⁴ C788-049: åbent forlængelsesstudie

⁵ Patienter, som ikke reagerede på behandling efter 12 uger, var egnede til at deltage i et åbent forlængelsesstudie.

⁶ Refraktær patientpopulation defineret som den undergruppe af patienter, som tidligere havde fået tre eller flere andre ITP-behandlinger

Fosta = fostamatinib, PBO = placebo, NS = Udviste ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne.

Et initialt terapeutisk respons (trombocytaltal på $\geq 50.000/\mu\text{l}$) blev observeret inden for 6 uger for de fleste respondere (11 ud af 17 respondere) og inden for 12 uger for alle stabile respondere.

Blandt de patienter, der var stabile respondere, steg det mediane trombocytaltal til 95.000/µl på tværs af post-baseline-besøgene med en højeste værdi på 150.000/µl. Nødmedicin var nødvendig hos 30 % af de patienter, der fik fostamatinib, og hos 45 % af de patienter, der fik placebo.

I de placebo-kontrollerede studier sås blødning hos 29 % af de patienter, der fik fostamatinib, og hos 37 % af de patienter, der fik placebo. Forekomsten af moderate eller svære blødningsrelaterede bivirkninger (16,3 % vs. 9,9 %) og alvorlige bivirkninger (10,2 % vs. 5,0 %) var ca. to gange så høj i placebo-gruppen som i fostamatinib-gruppen. Kun én forsøgsperson, der fik fostamatinib, oplevede en

svær blødningsrelateret hændelse (kontusion), mens tre forsøgspersoner, der fik placebo, oplevede svære hændelser (gastrointestinal blødning, menoragi og petekkier). Sammenfattende var der tendens til reduktion af antallet af blødningsrelaterede bivirkninger med fostamatinib sammenholdt med placebo; forskellene mellem de to grupper var ikke statistisk signifikante.

Analysen af undergrupper

Trombocytallene for patienter, der blev behandlet med TAVLESSE, blev analyseret yderligere som vist i tabel 5. Resultaterne er vist for både den samlede population (fra C788-047- og C788-048-studierne) og en refraktær patientpopulation defineret som den undergruppe af patienter, som tidligere havde fået tre eller flere andre ITP-behandlinger. For alle trombocytalparametre kan resultaterne for den samlede population sammenlignes med den refraktære patientpopulation.

Tabel 5: Sammenligning af trombocytalparametre efter undergruppe — samlet patientpopulation (C788-047 og C788-048) og refraktær patientpopulation

| Parametre | Samlet population Fostamatinib N = 101 | Refraktær patientpopulation Fostamatinib N = 72 |
|--|--|---|
| Forsøgsperson med trombocytrespons ($\geq 50.000/\mu\text{L}$) i uge 12, n (%) | | |
| Ja | 23 (22,8 %) | 14 (19,4%) |
| Nej | 78 (77,2%) | 58 (80,6%) |
| Ændring i trombocytaltal ($/\mu\text{L}$) fra baseline i uge 12 | | |
| Median | 4.000 | 3.000 |
| Interval | (-15.000, 220.000) | (-5.000, 159.000) |
| Mediant trombocytaltal ($/\mu\text{L}$) over tid | | |
| Median | 22.000 | 16.750 |
| Interval | (1.000, 254.500) | (1.000, 105.500) |

Forlængelsesstudie

C788-049-studiet er et åbent forlængelsesstudie. Patienter fra C788-047 og C788-048, som gennemførte 24 ugers behandling, eller som ikke reagerede på behandling efter 12 uger, var egnede til at deltage i dette studie. Patienterne forblev blinde i forhold til deres tildelte behandling fra det tidligere studie (fostamatinib eller placebo), og deres startdosis i forsøget var baseret på deres endelige trombocytaltal.

I C788-049-studiet blev 123 patienter rekrutteret, hvor 44 patienter tidligere var blevet randomiseret til placebo og 79 til fostamatinib.

Placebo-overkrydsning: I en prospektivt defineret analyse blev de 44 patienter, der var blevet behandlet med placebo i det tidligere studie, undersøgt for stabilt respons på fostamatinib (fra de første 24 uger af studiet) med deres placebo-data som komparator til denne objektive måling. Ti af disse forsøgspersoner (22,7 %) (herunder en enkelt forsøgsperson, som var klassificeret som placebo-responder i det tidligere studie) opfyldte kriteriet for stabilt respons. Forskellen i respons på fostamatinib sammenholdt med placebo var dermed 20,5 % (95 %-KI = 8,5-32,4).

Forlængelse: Blandt de patienter, der opnåede et stabilt respons i C788-047-, C788-048- og C788-049-studierne, fastholdt 18 patienter trombocytaltallet på mindst $50.000/\mu\text{l}$ i mindst 12 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med fostamatinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med hensyn til behandling af trombocytopeni hos patienter med kronisk immun trombocytopeni (ITP), som har haft et utilstrækkeligt respons på en tidligere behandling (f.eks. kortikosteroider) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration omdannes prodrug'et fostamatinib hurtigt til den aktive metabolit R406, formodentlig via enzymer i tarmene.

Efter oral administration af fostamatinib var den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af R406 55 % med høj variabilitet (interval 30-85 %). Den mediane T_{max} for R406 er ca. 1,5 timer (interval: 1-4 timer). Der blev i plasma fundet ubetydelige niveauer af fostamatinib.

Efter en enkelt oral dosis fostamatinib på 150 mg er de gennemsnitlige (\pm standardafvigelse [SD]) estimater for eksponering for R406 550 (\pm 270) ng/ml for C_{max} og 7.080 (\pm 2.670) ng/ml for AUC. Eksponeringen for R406 er omtrent dosisproportional op til 200 mg to gange dagligt (1,3 gange 150 mg-dosen). R406 akkumuleres ca. 2-3 gange ved dosering af 100-160 mg to gange dagligt (0,67-1,06 gange 150 mg-dosen).

Fordeling

Fostamatinib har en høj bindingsgrad til plasmaproteiner (98,3 % i humant plasma) og fordeles reversibelt i blodlegemer. Det gennemsnitlige (\pm SD) fordelingsvolumen ved steady state for R406 er 256 (\pm 92) l.

Metabolisering

Fostamatinib metaboliseres i tarmsystemet af basisk fosfatase til den vigtigste aktive metabolit R406. R406 metaboliseres i udstrakt grad, primært gennem CYP450-medieret oxidering (via CYP3A4) og glukuronidering (via UDP-glukuronosyltransferase [UGT]1A9). R406 er den dominerende del i den systemiske cirkulation, og der var minimal eksponering for R406-metabolitter.

Elimination/udskillelse

Hos mennesker er den gennemsnitlige (\pm SD) terminale halveringstid for R406 ca. 15 (\pm 4,3) timer. Ca. 20 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urinen, primært i form af et N-glukuronid af R406. Renal elimination af moderstoffet var lav. Den resterende radioaktivitet (~ 80 %) blev genfundet i fæces, primært i form af 2 væsentlige R406-metabolitter.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for R406 er lineær, og eksponeringen er omtrent dosisproportional op til 200 mg to gange dagligt (1,3 gange 150 mg-dosen). R406 akkumuleres ca. 2-3 gange ved dosering af 100-160 mg to gange dagligt (0,67-1,06 gange 150 mg-dosen).

Interaktion med føde

Administration af fostamatinib sammen med et måltid med højt indhold af kalorier og fedt (med ca. 150, 250 og 500-600 kalorier fra hhv. protein, kulhydrater og fedt) øgede R406's AUC med 23 % og C_{max} med 15 %, hvilket indikerer, at fostamatinib kan administreres med eller uden mad.

Særlige populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerer, at fostamatinib ikke ændres som følge af alder, køn eller race/etnicitet.

Fostamatinibs farmakokinetik blev ikke ændret hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance = 30 til < 50 ml/min, skønnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen, og terminal dialysekrævende nyresygdom) eller nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, B og C).

5.3. Non-kliniske sikkerhedsdata

I to studier af fostamatinib over 4 uger hos rotter (med calcium- og natriumsalte) sås der chondrodystrofi i femurhovedet hos nogle dyr i den højeste dosisgruppe (de var stadig unge i behandlingsperioden); virkningen var ikke fuldt reversibel ved afslutningen af restitutionperioden.

I et 1-måneders studie hos unge kaniner medførte fostamatinib vækstplade-dysplasi i det proksimale femur-/tibiofemorale led og reduceret knoglemarvs cellularitet i femur og sternum ved 30 og 60 mg/kg/dag. Forstørrede, degenererede/nekrotiske ovariefollikler sås hos hunkaniner ved alle dosisniveauer af fostamatinib (herunder 10 mg/kg/dag). De observerede ændringer i vækstpladerne og ovarierne er konsistente med en antiangiogenetisk virkning.

Fostamatinib var ikke karcinogent i et 2-årigt studie hos mus ved daglig administration gennem sonde af doser på op til 500/250 mg/kg/dag, og det var heller ikke karcinogent hos rotter ved administration gennem sonde af 45 mg/kg/dag. Fostamatinib og dets vigtigste aktive metabolit (R406) var ikke mutagene i en *in vitro*-analyse af bakterielle reverse mutationer (Ames-analyse) eller klastogene i en *in vitro*-analyse af kromosomafvigelse i humane lymfocytter eller i en *in vivo*-analyse af mikronukleus i knoglemarv hos mus.

Der er i dyrestudier ikke observeret nogen negativ indvirkning på fertiliteten hos dyr af hankøn. Da der ikke er evidens for mutagen eller klastogen potentiale, er der ingen mistanke om fødselsdefekter medieret af en mandlig patient. I et fertilitetsstudie med oralt fostamatinib var alle parametre for parring (f.eks. tid til parring, parringsdygtighed) og sæd (f.eks. antal sædceller og motilitet) samt organvægt (f.eks. samlet vægt af testiklerne) hos hanrotter upåvirkede af doser på op til 40 mg/kg/dag. Denne dosis gav en AUC-værdi for R406, der var ca. 3,8 gange AUC-værdien for den anbefalede humane maksimumdosis. Alle parrings- og fertilitetsparametre hos hunrotter var upåvirkede ved doser på op til 11 mg/kg/dag. Denne dosis gav en AUC-værdi for R406, der svarede til AUC-værdien for den anbefalede humane maksimumdosis. Et mindre fald i drægtighedsrater og en stigning i postimplantationstab sås ved 25 mg/kg/dag. Denne dosis gav en AUC-værdi for R406, der var 2,6 gange AUC-værdien for den anbefalede humane maksimumdosis.

I studier af reproduktion hos dyr forårsagede administration af fostamatinib hos drægtige rotter og kaniner under organogenesen negative udviklingsmæssige resultater, herunder embryoføtal mortalitet (postimplantationstab), vækstændringer (nedsat føtalvægt) og strukturelle anomalier (variationer og misdannelser) ved maternelle eksponeringer (AUC'er) på hhv. ca. 0,3 og 10 gange den humane eksponering ved den anbefalede humane maksimumdosis (MRHD).

Et mindre fald i drægtighedsrater og en stigning i postimplantationstab blev observeret hos hunrotter. Det er i non-kliniske studier fastslået, at administration af fostamatinib under drægtighed kan øge risikoen for embryotab og vækstretardering samt medføre specifikke misdannelser af nyrene (herunder agenese) og det tilknyttede urogenitale væv (f.eks. urinlederen) og variationer/misdannelser under udviklingen af store blodkar og knogler. Disse virkninger er konsistente med de kendte mål for fostamatinib, herunder SYK (mål), VEGFR-2 (ikke et mål) og RET-kinase (ikke et mål). Baseret på non-kliniske studier forventes der ingen latente problemer med den kvindelige fertilitet efter seponering af fostamatinib.

Hos drægtige rotter og kaniner blev det konstateret, at R406 passerer placenta. Generelt var koncentrationen af R406 i maternelt plasma højere end i føtalt plasma.

Hos gnave blev R406 fundet i moderdyrenes mælk i koncentrationer, der var 5-10 gange højere end i det maternelle plasma.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpemidler

Tabletkerne

Mannitol

Natriumhydrogencarbonat

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon (K30)

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid

Macrogol (3350)

Talcum

Gul jernoxid

Rød jernoxid

6.2. Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3. Opbevaringstid

5 år

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen holdes tæt lukket.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid højdensitetspolyetylen (HDPE)-beholder med aluminiumsforsegling og et hvidt, børnesikkert låg af polypropylen (PP), der indeholder to hvide uigennemsigtige HDPE-tørrekapsler (med silicagel).

Pakningsstørrelser med 30 eller 60 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6. Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1405/002

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09 januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter
fostamatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 126,2 mg fostamatinibdinatriumhexahydrat svarende til 100 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Fjern ikke tørremidlet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen holdes tæt lukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TAVLESSE 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERTIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter
fostamatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 126,2 mg fostamatinibdinatriumhexahydrat svarende til 100 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Fjern ikke tørremidlet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen holdes tæt lukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter
fostamatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 189,3 mg fostamatinibdinatriumhexahydrat svarende til 150 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Fjern ikke tørremidlet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen holdes tæt lukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TAVLESSE 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERTIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter
fostamatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 189,3 mg fostamatinibdinatriumhexahydrat svarende til 150 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Fjern ikke tørremidlet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen holdes tæt lukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter

fostamatinibdinatriumhexahydrat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage TAVLESSE
3. Sådan skal du tage TAVLESSE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

TAVLESSE indeholder det aktive stof fostamatinib. Det er specifikt målrettet mod et enzym, der hedder milt-tyrosinkinase, som spiller en vigtig rolle i nedbrydningen af blodplader. TAVLESSE hæmmer derved immunforsvarets nedbrydning af blodplader og øger antallet af blodplader i kroppen. Dette medvirker til at reducere risikoen for svær blødning.

Anvendelse

TAVLESSE anvendes til behandling af voksne med et lavt antal blodplader på grund af kronisk immun trombocytopeni (ITP), når en tidligere behandling mod ITP ikke har virket tilstrækkeligt. Kronisk immun trombocytopeni er en autoimmun sygdom, hvor kroppens eget immunsystem angriber og ødelægger blodpladerne i blodet. Blodplader er nødvendige for at få blodet til at størkne, så blødning kan standses.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage TAVLESSE

Tag ikke TAVLESSE

- hvis du er allergisk over for fostamatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du tager TAVLESSE, skal du fortælle lægen eller apotekspersonalet om alle dine sygdomme, især hvis du:

- har forhøjet blodtryk
- har leverproblemer

- er gravid eller planlægger at blive gravid
- ammer eller planlægger at amme.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken med det samme, hvis du får et eller flere af følgende symptomer, mens du tager dette lægemiddel:

- hvis du har forhøjet blodtryk. Nye tilfælde af forhøjet blodtryk, eller forværringer af et eksisterende forhøjet blodtryk, er almindelige hos patienter, der får TAVLESSE, og de kan være alvorlige. Lægen vil tjekke dit blodtryk regelmæssigt under behandlingen med dette lægemiddel. Om nødvendigt vil lægen iværksætte behandling med blodtryksmedicin eller ændre din nuværende blodtryksmedicin. Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever hovedpine, forvirring, svimmelhed, brystmerter eller åndenød.
- hvis din hud og dine øjne bliver gullige (gulsot), eller hvis du får mavesmerter og udspilet mave, hævede ben og ankler, kløende hud, unormal mørkfarvning af urinen, bleg, blodig eller tjærefarvet afføring, kronisk træthed, kvalme, opkastning og appetitløshed. Ændringer i leverfunktionsværdierne er almindelige ved brug af dette lægemiddel. Det kan være symptomer på leverproblemer. Leverproblemer kan forekomme og kan være af høj sværhedsgrad. Lægen vil regelmæssigt få lavet blodprøveanalyser for at tjekke, hvor godt din lever fungerer under behandlingen med dette lægemiddel.
- hvis du får diarré. Diarré er almindeligt hos patienter, der behandles med dette lægemiddel, og kan være af høj sværhedsgrad. Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får diarré under behandlingen. Lægen kan anbefale, at du ændrer din kost eller drikker mere vand, eller han/hun kan give dig et middel mod diarré for at reducere dine symptomer.
- hvis du får høj feber (tegn på alvorlig infektion), kulderystelser, kvalme eller generel følelse af utilpashed. Lægen vil regelmæssigt tage blodprøver for at tjekke antallet af hvide blodlegemer i dit blod, og du kan få at vide, at antallet er nedsat (neutropeni). Fald i antallet af hvide blodlegemer er almindelige ved brug af dette lægemiddel og kan være af høj sværhedsgrad. Dette kan øge risikoen for infektioner, herunder alvorlige infektioner.

Børn og unge

TAVLESSE bør ikke anvendes hos patienter under 18 år. TAVLESSE er ikke undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med TAVLESSE

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Brug af TAVLESSE sammen med visse andre lægemidler kan påvirke de andre lægemidlers effekt, og de andre lægemidler kan påvirke TAVLESSEs effekt.

Fortæl det navnlig til lægen, hvis du tager noget af følgende:

- ketoconazol (anvendes typisk til behandling af svampeinfektioner)
- rifampicin (anvendes typisk til behandling af bakterieinfektioner)
- simvastatin og rosuvastatin (anvendes typisk til behandling af forhøjet kolesterol)
- digoxin (anvendes typisk til behandling af forskellige hjertesygdomme, f.eks. atrieflimren, atrieflagren og hjertesvigt)
- midazolam (anvendes typisk som beroligende middel eller til behandling af angst)
- antikoagulantia (anvendes typisk til forebyggelse af blodpropper)
- nelfinavir (anvendes typisk til behandling af hiv-infektion)
- verapamil (anvendes typisk til behandling af forskellige hjertesygdomme, f.eks. forhøjet blodtryk)
- ranitidin (anvendes typisk til behandling af halsbrand)
- ethinylestradiol (anvendes typisk til prævention)
- pioglitazon (anvendes typisk til behandling af type 2-sukkersyge).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

TAVLESSE bør ikke anvendes under graviditet. Det kan medføre skade eller fødselsdefekter på det ufødte barn.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager TAVLESSE, og du skal fortsætte med at anvende sikker prævention i mindst 1 måned, efter du har taget den sidste dosis.

Du skal kontakte lægen med det samme, hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel.

Amning

TAVLESSE frarådes under amning. Du bør ikke amme under behandlingen med TAVLESSE og i mindst én måned efter den sidste dosis.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Frugtbarhed

Fostamatinib kan påvirke en kvindes evne til at blive gravid og få et barn. Tal med din læge, hvis det er et problem. Der er ingen indvirkning på mænd.

TAVLESSE indeholder natrium

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter indeholder 23 mg natrium (hovedbestanddelen i køkken-/bordsalt) pr. tablet. Det svarer til 1,2 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter indeholder 34 mg natrium (hovedbestanddelen i køkken-/bordsalt) pr. tablet. Det svarer til 1,7% af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du tage TAVLESSE

Hvor meget skal du tage?

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Før du starter behandlingen, vil din læge måle dit blodpladetal.

Den anbefalede dosis TAVLESSE er 100 mg to gange dagligt (én tablet a 100 mg).

Din læge vil dog tjekke dit blodpladetal under behandlingen med TAVLESSE og kan ændre dosen, hvis det bliver nødvendigt.

Efter påbegyndelse af behandling med TAVLESSE kan dosen øges til 150 mg (én tablet a 150 mg) to gange dagligt afhængigt af blodpladetallet og tolerabiliteten. En daglig dosis på 300 mg (to tabletter a 150 mg) må ikke overskrides.

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med fostamatinib, vil lægen stoppe behandlingen.

Hvis du har leverproblemer eller forhøjet blodtryk, vil lægen muligvis give dig en lavere startdosis.

Hvis du får alvorlige bivirkninger (f.eks. forhøjet blodtryk, leverproblemer, diarré eller fald i antallet af hvide blodlegemer), kan lægen reducere din dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

Sådan skal du tage TAVLESSE

Synk tabletterne hele med vand.

TAVLESSE kan tages sammen med mad eller mellem måltider.

Tag tabletterne sammen med mad, hvis du har maveproblemer.

Hvis du kaster op

Hvis du på noget tidspunkt kaster op efter at have taget TAVLESSE, skal du ikke tage en ekstra tablet. Tag den næste dosis på det sædvanlige, planlagte tidspunkt.

Hvis du har taget for meget TAVLESSE

Hvis du har taget for meget TAVLESSE, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet eller tage til den nærmeste skadestue.

Hvis du har glemt at tage TAVLESSE

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Tag den næste dosis på det sædvanlige, planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage TAVLESSE

Det er vigtigt at tage TAVLESSE i så lang tid, som din læge har ordineret. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

TAVLESSE kan medføre alvorlige bivirkninger. Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, herunder forværring af eksisterende bivirkninger (se også pkt. 2):

- høj feber. Feber er blevet forbundet med lave niveauer af hvide blodlegemer (febril neutropeni) eller infektion
- diarré
- lungebetændelse. Symptomerne omfatter åndenød, brystmerter og dannelse af misfarvet slim
- gulsot, mavesmerter og udspilet mave, hævede ben og ankler, kløende hud, unormal mørkfarvning af urinen, bleg, blodig eller tjærefarvet afføring, kronisk træthed, kvalme, opkastning og appetitløshed. Det kan være symptomer på leverproblemer
- kraftig stigning i blodtrykket, der kan medføre slagtilfælde (hypertensiv krise). Symptomerne er hovedpine, forvirring og svimmelhed.

Andre bivirkninger

Ud over de ovennævnte alvorlige bivirkninger kan du også få andre bivirkninger.

Meget almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- forstyrrelser i mave-tarm-kanalen, f.eks. diarré, kvalme, opkastning og hyppig afføring
- forhøjet blodtryk
- unormale blodprøveresultater for leverfunktionen
- svimmelhed.

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni)
- mavesmerter
- brystmerter
- træthed
- influenzalignende symptomer
- infektioner i næsen og halsen, f.eks. halsbrand og forkølelse
- infektion i luftrøret, f.eks. bronkitis
- smagsforstyrrelser
- udslæt
- hovedpine.

Indberetning af bivirkninger

Hvis en bivirkning bliver værre, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen holdes tæt lukket.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAVLESSE indeholder:

- Aktivt stof: fostamatinibdinatriumhexahydrat.
TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter
TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter
- Øvrige indholdsstoffer:
 - mannitol, natriumhydrogencarbonat, natriumstivelsesglycolat (type A), povidon (K30), magnesiumstearat
 - Filmovertræk: polyvinylalkohol, titaniumdioxid, macrogol 3350, talcum, gul jernoxid, rød jernoxid

Udseende og pakningsstørrelser

TAVLESSE 100 mg filmovertrukne tabletter

Tabletten er rund, udadbuet på begge sider og med et mørkeorange filmovertræk. Tabletterne er præget med "R" på den ene side og "100" på den anden side.

Fås i beholdere med 30 eller 60 filmovertrukne tabletter. Hver beholder indeholder to beholdere med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

TAVLESSE 150 mg filmovertrukne tabletter

Tabletten er oval, udadbuet på begge sider og med et lyseorange filmovertræk. Tabletterne er præget med "R" på den ene side og "150" på den anden side.

Fås i beholdere med 30 eller 60 filmovertrukne tabletter. Hver beholder indeholder to beholdere med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Tel: +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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

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