

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 126,2 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 100 mg fostamatinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 100 mg tablet bevat 23 mg natrium (van hulpstoffen en fostamatinib dinatriumhexahydraat).

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 189,3 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 150 mg fostamatinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 150 mg tablet bevat 34 mg natrium (van hulpstoffen en fostamatinib dinatriumhexahydraat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten

Ongeveer 9,0 mm ronde, biconvexe, donkeroranje filmomhulde tablet met het opschrift “100” op de ene zijde en “R” op de andere zijde.

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten

Ongeveer 7,25 mm x 14,5 mm ovale, biconvexe, lichtoranje filmomhulde tablet met het opschrift “150” op de ene zijde en “R” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

TAVLESSE is geïndiceerd voor de behandeling van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen (zie rubriek 5.1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling met fostamatinib moet worden gestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische ziekten.

Dosering

De doseringsvereisten voor fostamatinib moeten worden afgestemd op het aantal bloedplaatjes van de patiënt. De laagste dosis fostamatinib waarmee een aantal bloedplaatjes van ten minste 50.000/ μ l wordt verkregen en behouden, moet worden gebruikt. Dosisaanpassingen zijn gebaseerd op de respons van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid (zie tabel 2).

De aanbevolen aanvangsdosis fostamatinib is 100 mg tweemaal daags.

Afhankelijk van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid kan de dosis vier weken na aanvang van de behandeling met fostamatinib worden verhoogd tot 150 mg tweemaal daags. De dagelijkse dosis van 300 mg mag niet worden overschreden.

Gemiste dosis

In het geval van een gemiste dosis fostamatinib moeten patiënten hun volgende dosis op het volgende geplande tijdstip innemen.

Stopzetting

De behandeling met fostamatinib moet na twaalf weken worden stopgezet als het aantal bloedplaatjes niet is gestegen tot een niveau dat voldoende is om klinisch belangrijke bloedingen te voorkomen.

Controle en dosisaanpassingen

Aanpassing van de dosis fostamatinib wordt aanbevolen op basis van de verdraagbaarheid en het aantal bloedplaatjes. In verband met de behandeling van sommige bijwerkingen kan het nodig zijn de toediening te onderbreken, te verlagen of stop te zetten (zie tabel 1 en tabel 2).

Klinische hematologie, bloeddruk en leverfunctiewaarden moeten tijdens de behandeling met fostamatinib regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4) en de dosering moet eventueel worden aangepast zoals aangegeven in tabel 1. Als een patiënt bijvoorbeeld de maximale dosis toegediend krijgt wanneer een bijwerking optreedt, zou de eerste dosisverlaging van 300 mg/dag naar 200 mg/dag zijn.

Tabel 1: Dosisverlagingsschema

Dagelijkse dosis	Toegediend in de vorm van:	
	's ochtends	's middags/'s avonds
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 Eenmaal daags fostamatinib moet 's ochtends worden ingenomen.

² Als een verdere dosisverlaging tot minder dan 100 mg/dag nodig is, moet de behandeling met fostamatinib worden stopgezet.

De aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Bijwerking	Aanbevolen maatregelen
Hypertensie	
Stadium 1: systolisch tussen 130-139 of diastolisch tussen 80-89 mmHg	Start of verhoog de dosis antihypertensiva voor patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en pas deze indien nodig aan tot de bloeddruk (BD) onder controle gebracht is. Verlaag de dosis fostamatinib tot de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1) als de BD-streefwaarde na acht weken niet is bereikt.
Stadium 2: systolisch ten minste 140 of diastolisch ten minste 90 mmHg	Start of verhoog de dosis antihypertensiva en pas deze indien nodig aan tot de BD onder controle gebracht is. Verlaag de dosis fostamatinib tot de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1) als de BD gedurende meer dan acht weken 140/90 mmHg of hoger blijft. Onderbreek of beëindig de behandeling met fostamatinib als de BD gedurende meer dan vier weken 160/100 mmHg of hoger blijft ondanks een agressieve antihypertensieve behandeling.
Hypertensieve crisis: systolisch hoger dan 180 en/of diastolisch hoger dan 120 mmHg	Onderbreek of beëindig fostamatinib. Start of verhoog de dosis antihypertensiva en pas deze indien nodig aan tot de BD onder controle gebracht is. Als de BD daalt tot onder de BD-streefwaarde, moet de behandeling met fostamatinib worden hervat met dezelfde dagelijkse dosis. Beëindig de behandeling met fostamatinib als de BD gedurende meer dan vier weken 160/100 mmHg of hoger blijft ondanks een agressieve antihypertensieve behandeling.
Hepatotoxiciteit	
ASAT/ALAT is 3 x ULN of hoger en lager dan 5 x ULN	<p>Als de patiënt symptomatisch is (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, buikpijn): onderbreek fostamatinib. Controleer de leverfunctiewaarden om de 72 uur opnieuw totdat de ALAT/ASAT-waarden niet langer verhoogd zijn (lager dan 1,5 x ULN) en de totale BL lager dan 2 x ULN blijft. Hervat fostamatinib met de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1).</p> <p>Als de patiënt asymptomatisch is: Controleer de leverfunctiewaarden om de 72 uur totdat ALAT/ASAT lager dan 1,5 x ULN zijn en de totale BL lager dan 2 x ULN blijft. Overweeg onderbreking of dosisverlaging van fostamatinib als ALAT/ASAT en totaal BL in deze categorie blijven (ASAT/ALAT is 3 tot 5 x ULN en de totale BL blijft lager dan 2 x ULN). Hervat fostamatinib, indien onderbroken, met de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1), wanneer ALAT/ASAT niet langer verhoogd zijn (lager dan 1,5 x ULN) en de totale BL lager dan 2 x ULN blijft.</p>
ASAT/ALAT is 5 x ULN of hoger en totale BL is lager dan 2 x ULN	Onderbreek fostamatinib. Controleer de leverfunctiewaarden om de 72 uur: Blijf ALAT en ASAT controleren als deze dalen, tot ALAT en ASAT niet langer verhoogd zijn (lager dan 1,5 x ULN) en de totale BL lager dan 2 x ULN blijft; hervat fostamatinib met de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1). Beëindig fostamatinib als ASAT/ALAT gedurende twee weken of langer 5 x ULN of hoger blijven.
ASAT/ALAT zijn 3 x ULN of hoger en totale BL is hoger dan 2 x ULN	Beëindig fostamatinib.

Bijwerking	Aanbevolen maatregelen
Verhoogde ongeconjugeerde (indirecte) BL zonder andere afwijkende leverfunctiewaarden	Ga door met fostamatinib met frequente controle, aangezien de geïsoleerde stijging van ongeconjugeerde (indirecte) BL mogelijk veroorzaakt wordt door UGT1A1-remming.
Diarree	
Diarree	Behandel diarree kort na aanvang ervan met behulp van ondersteunende maatregelen (bijvoorbeeld aangepast dieet, hydratatie en/of antidiarreemiddelen) tot de symptomen verdwenen zijn. Onderbreek fostamatinib tijdelijk als de symptomen ernstig worden (graad 3 of hoger). Hervat fostamatinib met de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1) als de diarree vermindert tot licht.
Neutropenie	
Neutropenie	Onderbreek fostamatinib tijdelijk als het absolute aantal neutrofielen daalt (ANC lager dan $1,0 \times 10^9/l$) en na 72 uur nog steeds laag is, totdat dit is opgelost (ANC hoger dan $1,5 \times 10^9/l$). Hervat fostamatinib met de eerstvolgende lagere dagdosis (zie tabel 1).

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; BD = bloeddruk; BL = bilirubine; ULN = bovengrens van normaal; ANC = absolute aantal neutrofielen

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Fostamatinib mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie moet de leverfunctie gedurende de behandeling met fostamatinib worden gecontroleerd. Mogelijk is op basis van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid dosisaanpassing nodig (zie tabel 1 en tabel 2 en rubriek 4.4).

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Fostamatinib mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wegens bijwerkingen in verband met actief groeiende botten die zijn waargenomen in niet-klinische onderzoeken (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Fostamatinib is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten tweemaal daags heel, met of zonder voedsel, worden ingenomen (zie rubriek 5.2). In geval van maagklachten mogen de tabletten met voedsel worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De informatie is gebaseerd op de door placebogecontroleerde ITP-populatie, tenzij anders aangegeven.

Hulpstoffen:

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten bevatten 23 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten bevatten 34 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Hypertensie

Binnen het bij gezonde vrijwilligers onderzochte dosisbereik blijkt het effect van R406 (de belangrijkste werkzame metaboliet van fostamatinib) op de bloeddruk dosisafhankelijk te zijn en van proefpersoon tot proefpersoon te variëren. In de placebogecontroleerde ITP-populatie werd verhoogde bloeddruk, waaronder de ontwikkeling van hypertensie, gemeld bij patiënten die werden behandeld met fostamatinib. Bij één patiënt (1%) trad een hypertensieve crisis op. Patiënten met reeds bestaande hypertensie kunnen gevoelig zijn voor de hypertensieve effecten van fostamatinib. In klinische onderzoeken verdwenen de effecten op de bloeddruk binnen een week na stopzetting van de behandeling.

De bloeddruk van de patiënt moet om de twee weken worden gecontroleerd tot deze stabiel is en daarna maandelijks. Daarnaast moet een antihypertensieve behandeling worden gestart of moet deze worden aangepast om ervoor te zorgen dat de bloeddruk tijdens de behandeling met fostamatinib onder controle blijft. Als de verhoogde bloeddruk aanhoudt ondanks een passende behandeling, moet de arts overwegen de toediening van fostamatinib te onderbreken of te beëindigen of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Afwijkende leverfunctiewaarden en risico op hepatotoxiciteit

In de placebogecontroleerde onderzoeken wezen de laboratoriumtests bij 9% van de patiënten die fostamatinib kregen toegediend en bij geen van de patiënten die placebo kregen op maximale ALAT-/ASAT-waarden van meer dan 3 x de bovengrens van normaal (ULN).

De schaarse gegevens wijzen op een verhoogd risico op hyperbilirubinemie bij patiënten met genetische polymorfismen van UGT1A1, bijvoorbeeld het syndroom van Gilbert; de arts moet deze patiënten frequent controleren (zie rubriek 4.2).

Bij alle patiënten keerden de transaminasespiegels doorgaans binnen twee tot zes weken dosisaanpassing terug naar de uitgangswaarde. De arts moet tijdens de behandeling de leverfunctiewaarden maandelijks controleren. Als ALAT of ASAT met meer dan 3 x ULN stijgt, moet de arts de hepatotoxiciteit behandelen door de therapie te onderbreken of te beëindigen of de dosis te verlagen. Bij een gelijktijdige stijging van de totale bilirubine van meer dan 2 x ULN moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Volledig bloedbeeld (CBC)

De arts moet het volledige bloedbeeld, inclusief het aantal bloedplaatjes, maandelijks controleren totdat een stabiel aantal bloedplaatjes (van ten minste 50 000/ μ l) wordt bereikt. Daarna moet de arts het bloedbeeld, met inbegrip van de neutrofielen, regelmatig blijven controleren.

Diarree

Diarree is de meest voorkomende bijwerking bij de behandeling met fostamatinib, maar ernstige diarree trad slechts op bij 1% van de patiënten. Patiënten moeten op de ontwikkeling van diarree worden gecontroleerd en kort na aanvang van symptomen worden behandeld met behulp van ondersteunende maatregelen (bijvoorbeeld aangepast dieet, hydratatie en/of anti-diarreemiddelen). Als de

diarree ernstig wordt (graad 3 of hoger), moet de toediening van fostamatinib worden onderbroken of beëindigd of de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Neutropenie

Neutropenie trad op bij 7% van de patiënten die met fostamatinib werden behandeld; febrile neutropenie trad op bij 1% van de patiënten. Patiënten met neutropenie kunnen gevoeliger zijn voor infecties.

De arts dient het absolute aantal neutrofielen maandelijks te controleren. De arts moet de toxiciteit behandelen door de toediening van fostamatinib te onderbreken of te beëindigen of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Infecties

Tijdens klinische proeven werden infecties gemeld, waaronder longontsteking en infecties van de luchtwegen (zie rubriek 4.8).

De patiënt moet tijdens de behandeling worden gecontroleerd op infectie. De baten-risicoverhouding van voortgezette behandeling tijdens een infectie moet door de arts worden beoordeeld.

Remodellering van het bot

Aangezien *in vitro* werd aangetoond dat fostamatinib niet alleen inwerkt op SYK, maar ook op andere tyrosinekinasen die bij het botmetabolisme betrokken zijn (zoals VEGFR, RET), blijven mogelijke onbeoogde effecten op botremodellering of -vorming onbepaald, met name bij patiënten met osteoporose, patiënten met botbreuken of jongvolwassenen bij wie nog geen epifysaire fusie heeft plaatsgevonden. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen. De baten-risicoverhouding van voortgezette behandeling tijdens de genezing van een botbreuk moet grondig door de arts worden beoordeeld.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Effecten van andere geneesmiddelen op fostamatinib

Bij gelijktijdig gebruik van rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor (600 mg eenmaal daags gedurende acht dagen), en een enkelvoudige dosis van 150 mg fostamatinib daalde de AUC voor R406 met 75% en C_{max} met 59%.

Gelijktijdig gebruik van fostamatinib en sterke CYP3A4-inductoren vermindert de blootstelling aan R406, wat kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van fostamatinib en sterke CYP3A4-inductoren afgeraden.

Bij gelijktijdig gebruik van fostamatinib en sterke CYP3A4-remmers stijgt de blootstelling aan R406 (de belangrijkste werkzame metaboliet), waardoor het risico op bijwerkingen kan toenemen. De patiënt moet worden gecontroleerd op toxiciteiten van fostamatinib die mogelijk dosisbeperkend zijn (zie tabel 2) wanneer het middel gelijktijdig met sterke CYP3A4-remmers wordt toegediend. Bij de behandeling met sterke CYP3A4-remmers gedurende kortere perioden, bijvoorbeeld antischimmelmiddelen of een antibacteriële behandeling, kunnen dosisverlagingen vanaf het begin van de aanvullende behandeling aangewezen zijn. Een tweeledige verlaging van de doseringsfrequentie (d.w.z. van 150 mg tweemaal daags tot 150 mg eenmaal daags of van 100 mg tweemaal daags tot 100 mg eenmaal daags) van fostamatinib bij gebruik van een sterke CYP3A4-remmer is aangewezen. De arts moet overwegen de dosis fostamatinib die vóór gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer werd toegediend, twee tot drie dagen na stopzetting van de remmer te hervatten.

Bij gelijktijdig gebruik van ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer (200 mg tweemaal daags gedurende 3,5 dagen), en een enkelvoudige dosis van 80 mg fostamatinib (0,53 keer de dosis van 150 mg), steeg de AUC voor R406 met 102% en C_{max} met 37%.

Andere geneesmiddelen met een krachtige CYP3A4-remmend potentieel, wanneer ze samen met fostamatinib worden toegediend, zijn:

boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir en ritonavir, elvitegravir en ritonavir, grapefruitsap, indinavir en ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir en ritonavir, paritaprevir en ritonavir en (ombitasvir en/of dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir en ritonavir, telaprevir, tipranavir en ritonavir, troleandomycine, voriconazol, claritromycine, diltiazem, idelalisib, nefazodon en nelfinavir

Bij gelijktijdig gebruik van verapamil, een matige CYP3A4-remmer (80 mg driemaal daags gedurende vier dagen), en een enkelvoudige dosis van 150 mg fostamatinib steeg de AUC voor R406 (de belangrijkste werkzame metabooliet) met 39% en C_{max} met 6%.

Verhoging van de maag-pH heeft geen invloed op de blootstelling aan R406.

Gelijktijdige toediening van fostamatinib en 150 mg ranitidine, een H₂-blokker die de maag-pH verhoogt, had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan R406.

Effecten van fostamatinib op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraat

Gelijktijdig gebruik van fostamatinib kan de systemische blootstelling aan sommige CYP3A4-substraatgeneesmiddelen verhogen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op toxiciteiten van CYP3A4-substraatgeneesmiddelen, die mogelijk dosisbeperkend zijn wanneer ze gelijktijdig met fostamatinib worden toegediend.

Bij gelijktijdig gebruik van simvastatine (enkelvoudige dosis van 40 mg) en fostamatinib 100 mg tweemaal daags steeg de AUC van simvastatine met 64% en C_{max} met 113% en de AUC van simvastatinezuur met 66% en C_{max} met 83%.

Bij gelijktijdig gebruik van midazolam (enkelvoudige dosis van 7,5 mg) en fostamatinib 100 mg tweemaal daags steeg de AUC van midazolam met 23% en C_{max} met 9%.

Bij gelijktijdig gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,03 mg ethinylestradiol bevat en fostamatinib 100 mg tweemaal daags steeg de AUC met 28% en C_{max} met 34%.

BCRP- en P-gp-substraat

Gelijktijdig gebruik van fostamatinib kan leiden tot hogere concentraties P-gp-substraten (bijvoorbeeld digoxine) en BCRP-substraten (bijvoorbeeld rosuvastatine). De toxiciteit van deze middelen dient te worden gemonitord aangezien een dosisverlaging noodzakelijk kan zijn wanneer ze gelijktijdig met fostamatinib worden toegediend. Voor rosuvastatine moet overschakeling op een andere behandeling worden overwogen en voor digoxine kan aanvullende geneesmiddelenbewaking nodig zijn.

Bij gelijktijdig gebruik van rosuvastatine (enkelvoudige dosis van 20 mg) en fostamatinib 100 mg tweemaal daags steeg de AUC van rosuvastatine met 95% en C_{max} met 88%.

Bij gelijktijdig gebruik van digoxine (0,25 mg eenmaal daags) en fostamatinib 100 mg tweemaal daags steeg de AUC van digoxine met 37% en C_{max} met 70%.

CYP2C8-substraat

Gelijktijdig gebruik van fostamatinib heeft geen invloed op de blootstelling aan CYP2C8-substraatgeneesmiddelen. De dosering van CYP2C8-substraatgeneesmiddel hoeft niet te worden aangepast.

Bij gelijktijdig gebruik van pioglitazon (enkelvoudige dosis van 30 mg) en fostamatinib 100 mg tweemaal daags steeg de AUC van pioglitazon met 18% en daalde C_{max} met 17%. De AUC en de C_{max} van hydroxyl-pioglitazon daalden respectievelijk 10% en 9%.

Effect op warfarine

Aangezien SYK-remming potentiële effecten op de bloedplaatjesaggregatie kan hebben, moeten antistollingsactiviteiten (bijvoorbeeld INR) waar nodig worden gecontroleerd wanneer anticoagulantia met een smalle therapeutische index, zoals warfarine, gelijktijdig met fostamatinib worden toegediend.

Er is geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening met JAK-remmers, TPO-RA's, rituximab en andere immuunmodulerende middelen.

In-vitro-onderzoeken

Fostamatinib is *in vitro* een remmer van de menselijke effluxtransporter P-gp.

CYP3A4 en UGT1A9 spelen een rol bij het metabolisme van R406. R406 is een substraat van P-gp maar niet van andere belangrijke transporters (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 en BCRP). R406 kan CYP3A4 en BCRP remmen en kan CYP2C8-activiteit induceren. R406 is geen remmer van CYP2C8 en UGT2B7.

R406 is een remmer van UGT1A1. Remming van UGT1A1 kan resulteren in een toename van ongeconjugeerde bilirubine wanneer er geen andere afwijkingen van de leverfunctiewaarden optreden. Patiënten moeten worden gecontroleerd op toxiciteit voor geneesmiddelen die door UGT1A1 in hoge mate worden gemetaboliseerd.

Hoewel R406 *in vitro* geen remmende werking heeft op UGT2B7 en *in vivo* wordt beschouwd als een zwakke UGT1A1-remmer, is het effect op andere UGT's niet vastgesteld. Het potentieel van farmacokinetische geneesmiddelinteracties voor gelijktijdige toediening met paracetamol is dus nog niet vastgesteld.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste één maand na de laatste dosis.

Zwangerschap

Op basis van de bevindingen uit dierproeven en het werkingsmechanisme van fostamatinib, kan fostamatinib schade aan de foetus veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Zwangerschappen tijdens klinische proeven hebben geleid tot gezonde pasgeborenen, maar ook tot doodgeboorten/spontane abortussen en miskramen (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Als een patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met fostamatinib, moet de behandeling worden stopgezet. Fostamatinib is contra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of fostamatinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat metabolieten van fostamatinib in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen

kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met fostamatinib en tot ten minste één maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van fostamatinib op de vruchtbaarheid van de mens. Op basis van de bevindingen met betrekking tot verlaagde zwangerschapspercentages in dierproeven kan fostamatinib gevolgen hebben voor de vruchtbaarheid van de vrouw (zie rubriek 5.3).

Uit onderzoek bij dieren is geen ongunstig effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes gebleken. Aangezien er geen bewijs is voor een mutageen of clastogeen potentieel, is er geen reden tot bezorgdheid over door de vader overgebrachte aangeboren afwijkingen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fostamatinib heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. De patiënt moet autorijden en het bedienen van machines vermijden als hij of zij zich duizelig voelt.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de placebogecontroleerde onderzoeken naar ITP werden als ernstige bijwerkingen neutropenie, diarree, longontsteking en hypertensieve crisis waargenomen, die elk optraden bij 1% van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen. Daarnaast werden bij patiënten die fostamatinib toegediend kregen als ernstige bijwerkingen dyspneu en hypertensie waargenomen (beide bij 2%) alsook neutropenie, artralgie, pijn op de borst, diarree, duizeligheid, nefrolithiase, pijn in ledematen, kiespijn, syncope en hypoxie (alle bij 1%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens de placebogecontroleerde klinische proeven optraden worden weergegeven volgens de primaire systeem/orgaanklassen voor iedere voorkeursterm in MedDRA. De bijwerkingen worden binnen iedere systeem/orgaanklassen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Tabel met de lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Longontsteking
	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen, infectie van de onderste luchtwegen, bronchitis, infectie van de onderste luchtwegen, virusinfectie van de bovenste luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Neutropenie, febriele neutropenie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
	Vaak	Dysgeusie, hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie
	Soms	Hypertensieve crisis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, frequente stoelgang
	Vaak	Pijn in de bovenbuik, buikpijn

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, erythemateuze uitslag, maculeuze uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de borst, vermoeidheid, influenza-achtig ziektebeeld
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloeddruk (BD), abnormale diastolische BD, verhoogde diastolische BD, verhoogde systolische BD, verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende leverfunctietests
	Vaak	Verlaagd aantal neutrofielen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen in verband met fostamatinib waren hypertensie, afwijkingen van de leverfunctie, diarree, neutropenie en infecties.

Hypertensie

De verhoging van de bloeddruk in eerdere onderzoeken met fostamatinib bij gezonde proefpersonen was dosisafhankelijk (zie rubriek 4.4). Gevallen van hypertensie waren binnen enkele dagen na stopzetting van de toediening reversibel.

In de placebogecontroleerde onderzoeken werden in de ITP-populatie voor 27,5% van de patiënten die fostamatinib kregen en voor 12,5% van de patiënten die placebo kregen hypertensie-gerelateerde bijwerkingen gemeld. De hypertensie-gerelateerde bijwerkingen waren meestal licht of matig van ernst, waarbij bij twee patiënten die fostamatinib kregen en één proefpersoon die placebo kreeg ernstige hypertensie optrad. Hypertensieve crises werden gemeld als een ernstige bijwerking en deden zich voor bij één (1%) van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen. Dosisaanpassing (verlaging of onderbreking) was nodig voor vier van de patiënten die fostamatinib kregen en geen van de patiënten die placebo kregen. Het onderzoeksgeneesmiddel werd ingetrokken vanwege een hypertensie-gerelateerde bijwerking bij één van de patiënten die placebo kregen en geen van de patiënten die fostamatinib kregen.

Bij ongeveer 20% van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen, was ten minste één interventie nodig in verband met hypertensie-gerelateerde voorvallen: verhoging van de dosis antihypertensiva en/of een nieuw antihypertensivum.

Afwijkende leverfunctiewaarden en risico op hepatotoxiciteit

Er werden lichte tot matige stijgingen van leverenzymen (ALAT en ASAT) waargenomen bij behandelde proefpersonen in fase 1-onderzoeken met gezonde vrijwilligers; deze kwamen vaker voor bij de onderzochte hogere doses (250 mg tweemaal daags). Deze veranderingen waren licht van aard en waren alle reversibel (zie rubriek 4.4).

In de placebogecontroleerde ITP-populatie werden bij 11% en 9% van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen bijwerkingen gemeld in verband met transaminaseverhoging (verhoogde ALAT en verhoogde ASAT). Alle transaminaseverhogingen waren licht of matig van ernst en bij acht patiënten waren dosisaanpassingen (dosisverlaging of -onderbreking) noodzakelijk. Eén patiënt staakte het gebruik van fostamatinib vanwege een transaminaseverhoging (verhoogde ALAT); deze bijwerking verdween na stopzetting van de behandeling.

Bij de placebogecontroleerde ITP-populatie vertoonden de laboratoriumtests bij 9% van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen en bij geen van de patiënten die placebo kregen maximale ALAT-/ASAT-waarden van meer dan 3 x de bovengrens van normaal (ULN). De maximale ALAT- en/of ASAT-waarden waren bij één patiënt die fostamatinib kreeg > 10 x ULN. De verhoogde transaminasewaarden waren binnen twee tot vier weken na dosisaanpassing terug op het uitgangsniveau. De mediane tijd (bereik) tot aanvang van de transaminaseverhoging was 58 dagen (43 tot 127 dagen) en de mediane duur (bereik) van elk voorval was 14,5 dagen (6 tot 28 dagen).

Diarree

Gedurende het gehele klinische ontwikkelingsprogramma waren gastro-intestinale klachten, met name niet-infectieuze diarree, de meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die met fostamatinib werden behandeld. Niet-infectieuze diarree wordt beschouwd als een beslist aan de behandeling met fostamatinib gerelateerde bijwerking (zie rubriek 4.4).

In de placebogecontroleerde ITP-populatie was niet-infectieuze diarree de meest voorkomende gastro-intestinale klacht, die optrad bij 31% van de proefpersonen die fostamatinib kregen. Aan niet-infectieuze diarree gerelateerde voorvallen waren in de meeste gevallen licht tot matig van ernst. De meeste proefpersonen met matige diarree kregen antidiarremiddelen (loperamide) toegediend om hun symptomen te verlichten. Ernstige diarree werd gemeld bij 1% van de patiënten die tijdens de placebogecontroleerde periode fostamatinib toegediend kregen. Bij ongeveer 5% van de proefpersonen die fostamatinib kregen, werd dosiswijziging (onderbreking of verlaging) gemeld; bij één proefpersoon die tijdens de placebogecontroleerde periode fostamatinib toegediend kreeg werd de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel echter stopgezet vanwege bijwerkingen in de vorm van diarree.

Bij ongeveer 25% van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen, trad gedurende de eerste twaalf weken van de behandeling tijdens de placebogecontroleerde periode niet-infectieuze diarree op. Onder de patiënten die fostamatinib toegediend kregen die matige of ernstige diarree hadden, bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van matige of ernstige diarree 57 dagen en was de mediane duur van de voorvallen ongeveer 15 dagen.

Neutropenie

In het eerste fase 1-onderzoek met menselijke proefpersonen werd vastgesteld dat de biologisch actieve component van fostamatinib bij hogere doses fostamatinib (tot 300 mg tweemaal daags) tot significante dalingen van het aantal neutrofielen leidde, die na stopzetting van de behandeling snel reversibel waren (zie rubriek 4.4). De snelheid van het herstel wees eerder op een compartimenteffect dan op een effect op voorlopercellen. Dit effect op neutrofielen werd in alle klinische programma's waargenomen.

In de placebogecontroleerde ITP-populatie werden bij 7% van de patiënten in de fostamatinib-groep en bij geen van de patiënten in de placebogroep gevallen van neutropenie gemeld. De meeste bijwerkingen gingen niet gepaard met een infectie en waren licht of matig van ernst. Ernstige neutropenie werd gemeld bij twee patiënten; één daarvan betrof een ernstig geval van febriele neutropenie dat werd toegeschreven aan een onbekende infectie. Bij drie patiënten was overeenkomstig het protocol een dosisaanpassing nodig vanwege neutropenie en bij één patiënt werd de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel stopgezet vanwege neutropenie. Op één na alle gevallen van neutropenie waren tegen het einde van het onderzoek opgelost.

In de placebogecontroleerde ITP-populatie trad bij twee van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen en bij geen van de patiënten die placebo kregen een daling van het aantal neutrofielen op tussen $\geq 0,5$ en $< 1,0 \times 10^9/l$. Bij zeven patiënten die fostamatinib toegediend kregen en één patiënt in de placebogroep daalde het aantal neutrofielen tot tussen $\geq 1,0$ en $< 1,5 \times 10^9/l$. Bij geen van de patiënten trad een daling van het aantal neutrofielen op tot $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infecties

In de placebogecontroleerde ITP-populatie werden bij 30% van de patiënten die fostamatinib toegediend kregen en bij 20% van de patiënten die placebo kregen gevallen van infectie gemeld (zie rubriek 4.4). 60% van de bijwerkingen in de fostamatinib-groep en 40% van de bijwerkingen in de placebogroep betroffen infecties van de luchtwegen. Er werden in het fostamatinib-programma geen systemische opportunistische infecties gemeld. Ernstige bijwerkingen in verband met infectie traden soms op. Ernstige infecties waren onder andere longontsteking en een influenza-achtig ziektebeeld (elk bij één patiënt in de fostamatinib-groep) en sepsis (bij één patiënt in de placebogroep). Eén patiënt in de fostamatinib-groep staakte de onderzoeksbehandeling vanwege een infectie (longontsteking). Neutropenie werd zelden in verband gebracht met infectie.

Ouderen

Van het totale aantal patiënten in klinische onderzoeken naar fostamatinib was 16,4% 65 jaar of ouder, terwijl 2,4% 75 jaar of ouder was. Doorgaans was de incidentie van bijwerkingen hoger in de oudere populatie.

Bij patiënten van 65 jaar of ouder ondervonden zes patiënten (21%) ernstige bijwerkingen en vijf patiënten (18%) bijwerkingen die leidden tot terugtrekking uit de behandeling, terwijl bij patiënten jonger dan 65 jaar, zeven (9%) en vijf (7%) patiënten respectievelijk ernstige bijwerkingen en bijwerkingen ondervonden die leidden tot terugtrekking uit de behandeling. Bij patiënten van 65 jaar of ouder die fostamatinib kregen ondervonden elf patiënten (39%) hypertensie ten opzichte van twee patiënten (18%) in de placebogroep; bij patiënten jonger dan 65 jaar was dit het geval bij 17 patiënten (23%) in de fostamatinib-groep ten opzichte van vier patiënten (11%) in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9. Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met fostamatinib en de hoeveelheid R406 die door middel van dialyse wordt geklaard is te verwaarlozen. In het klinische ontwikkelingsprogramma traden geen gevallen van overdosering op. In geval van overdosering dient de arts de patiënt nauwlettend te controleren op klachten en verschijnselen van bijwerkingen zoals beschreven in rubriek 4.2, en de bijwerkingen met ondersteunende zorg te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorragica, overige systemische hemostatica. ATC-code: B02BX09

Werkingsmechanisme

De werking van fostamatinib wordt effectief gemedieerd via de belangrijkste metabooliet van het middel, R406, een tyrosinekinaseremmer met aangetoonde werkzaamheid tegen milttyrosinekinase (SYK). R406 remt de signaaltransductie van B-celreceptoren en Fc-activeringsreceptoren, die een belangrijke rol spelen bij de antilichaam-gemedieerde celrespons. De metabooliet R406 van fostamatinib vermindert de antilichaam-gemedieerde vernietiging van bloedplaatjes.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van fostamatinib zijn aangetoond in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken (C788-047 en C788-048) bij volwassen patiënten met eerder behandelde aanhoudende (3-12 maanden sinds de diagnose) of chronische (langer dan 12 maanden sinds de diagnose) ITP.

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken

In totaal werden 150 patiënten met aanhoudende of chronische ITP die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling (waaronder corticosteroiden, immunoglobulinen, splenectomie en/of een trombopoëtinereceptoragonist) opgenomen in twee identieke, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken die in verschillende landen werden uitgevoerd.

Voor elke studie werden de patiënten gedurende 24 weken 2:1 gerandomiseerd naar fostamatinib of placebo; de randomisatie werd gestratificeerd ten opzichte van eerdere splenectomie en de ernst van de trombocytopenie. Stabiele gelijktijdige ITP-therapie (glucocorticoïden [minder dan 20 mg prednison-equivalent per dag], azathioprine of danazol) was toegestaan, en indien nodig was een noodbehandeling toegestaan. Alle patiënten kregen eerst onderzoeksgeneesmiddel toegediend in een dosering van 100 mg tweemaal daags (of gelijkend placebo). Op basis van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid werd bij 86% van de patiënten in week 4 of later dosisescalatie tot 150 mg tweemaal daags (of gelijkend placebo) toegepast.

De patiënten die aan de placebogecontroleerde onderzoeken deelnamen, hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (bereik: 20 tot 88 jaar; de mediane leeftijd was 57,0 jaar in C788-047 en 49,5 jaar in C788-048) en de meeste patiënten waren vrouw (61%) en wit (93%). Het aantal eerdere ITP-behandelingen liep uiteen (mediaan 3, bereik 1-14), waarbij behandelingen met corticosteroiden (94%), immunoglobulinen (53%) en trombopoëtinereceptoragonisten (TPO-RA) (48%) het meest voorkwamen. De meeste patiënten hadden chronisch ITP (93%), met een mediane tijd sinds de ITP-diagnose van 8,5 jaar, en 35% had een splenectomie ondergaan. Bij baseline was het mediane aantal bloedplaatjes 16.000/ μ l (bij bijna de helft [45%] was dit minder dan 15.000/ μ l) en kreeg 47% een stabiele ITP-behandeling toegediend. Van de 102 patiënten met ITP die fostamatinib toegediend kregen, waren er 28 (27%) 65 jaar en ouder, terwijl er 11 (11%) 75 jaar en ouder waren.

In onderzoek C788-047 werden 76 patiënten gerandomiseerd; 51 naar de fostamatinib-groep en 25 naar de placebogroep. In onderzoek C788-048 werden 74 patiënten gerandomiseerd; 50 naar de fostamatinib-groep en 24 naar de placebogroep. De werkzaamheid van fostamatinib was gebaseerd op het primaire eindpunt van de stabiele bloedplaatjesrespons (ten minste 50.000/ μ l bij ten minste vier van de zes bezoeken tussen week 14 en 24). De onderzoeksresultaten voor C788-047 en C788-048 worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Resultaten van placebogecontroleerde klinische onderzoeken

Onderzoek resultaten	Statistische parameters	Onderzoek C788-047		Onderzoek C788-048		Samengevoegde onderzoeken		Refractaire populatie 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)
Stabiele bloedplaatjes respons ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	BI 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-waarde	p ³ = 0,0471		NS		p ³ =0,0071		p ³ =0,0287	
In aanmerking komend voor C788-049 ⁴ in week 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Afgerond onderzoek (Week 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Omvat alle patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes werd gemeten met uitzondering van patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes werd gemeten na noodbehandeling na week 10.

² De stabiele bloedplaatjesrespons werd prospectief gedefinieerd als een bloedplaatjesconcentratie van ten minste 50.000/μl bij ten minste vier van de zes bezoeken tussen week 14 en 24.

³ p-waarde op basis van de exacte toets van Fisher

⁴ FIT-3: open-label verlengingsonderzoek

⁵ Patiënten die na twaalf weken niet op de behandeling reageerden, konden zich inschrijven voor een open-label verlengingsonderzoek.

⁶ Refractaire patiëntenpopulatie gedefinieerd als de subgroep patiënten die voorheen al minimaal drie andere ITP-therapieën hadden gekregen

NS = Er werd geen statistisch significant verschil tussen behandelarmen aangetoond

Voor de meeste responders (11 van de 17) werd binnen zes weken een eerste therapeutische respons (bloedplaatjesconcentratie \geq 50.000/μl) waargenomen en voor alle stabiele responders binnen twaalf weken.

Bij patiënten met een stabiele respons steeg de mediane bloedplaatjesconcentratie tot 95.000/μl bij de post-baseline-bezoeken, met een maximum van 150.000/μl. Bij 30% en 45% van de patiënten die respectievelijk fostamatinib of placebo kregen, was noodmedicatie nodig.

Tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken traden in de fostamatinib-arm en de placebo-arm bij respectievelijk 29% en 37% van de patiënten bloedingen op. De incidentie van matige of ernstige bloeding-gerelateerde ongewenste voorvallen (AE's) (16,3% t.o.v. 9,9%) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) (10,2% t.o.v. 5,0%) was ongeveer tweemaal zo hoog in de placebogroep als in de fostamatinib-groep. Bij slechts één proefpersoon die werd behandeld met fostamatinib trad een ernstig bloeding-gerelateerd voorval op (contusie), terwijl bij drie met placebo behandelde proefpersonen ernstige bijwerkingen optraden (gastro-intestinale bloeding, menorrhagie, petechiën). Samengevat waren er trends voor daling van het aantal bloeding-gerelateerde bijwerkingen bij gebruik van fostamatinib ten opzichte van placebo; de verschillen tussen de groepen waren niet statistisch significant.

Deelanalyses

De bloedplaatjesconcentratie van patiënten die met TAVLESSE werden behandeld, zijn verder geanalyseerd zoals aangegeven in tabel 5. De resultaten worden weergegeven voor zowel de gepoolde populatie (uit onderzoeken C788-047 en C788-048) als een refractaire patiëntenpopulatie, gedefinieerd als de subgroep van patiënten die voorheen al minimaal drie andere ITP-therapieën hadden gekregen. Voor alle bloedplaatjesparameters zijn de resultaten voor de gepoolde populatie vergelijkbaar met die van de refractaire patiëntenpopulatie.

Tabel 5: samenvatting van de parameters voor de bloedplaatjesconcentratie per subgroep — gepoolde patiëntenpopulatie (C788-047 en C788-048) en refractaire patiëntenpopulatie

Parameters	Gepoolde populatie Fostamatinib N=101	Refractaire patiëntenpopulatie Fostamatinib N=72
Bloedplaatjesrespons ($\geq 50.000/\mu\text{l}$) in week 12, n (%)		
Ja	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Nee	78 (77,2 %)	58 (80,6%)
Verandering vanuit baseline in bloedplaatjesconcentratie ($/\mu\text{l}$) in week 12		
Mediaan	4000	3000
Spreiding	(-15.000, 220.000)	(-5000, 159.000)
Mediane bloedplaatjesconcentratie ($/\mu\text{l}$) in de loop der tijd		
Mediaan	22.000	16.750
Spreiding	(1000, 25.4500)	(1000, 10.5500)

Verlengingsonderzoek

Het C788-049-onderzoek is een open-label verlengingsonderzoek. Patiënten uit C788-047 en C788-048 die 24 weken behandeling hadden voltooid of die na 12 weken niet op de behandeling reageerden, konden zich voor dit onderzoek inschrijven. Patiënten bleven geblindeerd voor de tijdens het vorige onderzoek aan hen toegewezen behandeling (fostamatinib of placebo); hun aanvangsdosis in dit onderzoek was dus gebaseerd op hun laatste bloedplaatjestelling.

Aan het C788-049-onderzoek namen 123 patiënten deel: 44 patiënten die eerder gerandomiseerd waren naar placebo en 79 patiënten die eerder gerandomiseerd waren naar fostamatinib.

Placebo-crossover: In een prospectief gedefinieerde analyse werden de 44 proefpersonen die in het vorige onderzoek met placebo werden behandeld, beoordeeld op een stabiele respons voor fostamatinib (na de eerste 24 weken van het onderzoek) met hun placebogegevens als vergelijkingspunt voor deze objectieve graadmeter. Tien van deze proefpersonen (22,7%) (waaronder één proefpersoon die in het eerdere onderzoek als placebo-responder werd aangemerkt) voldeden aan de criteria voor een stabiele respons. Het verschil in respons bij fostamatinib ten opzichte van placebo was dus 20,5% (95% BI = 8,5-32,4).

Verlenging: Onder de patiënten die in de onderzoeken C788-047, C788-048 en C788-049 een stabiele respons bereikten, behielden 18 personen gedurende 12 maanden of langer een bloedplaatjesconcentratie van ten minste $50.000/\mu\text{l}$.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met fostamatinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische immuuntrombocytopenie (ITP) die onvoldoende reageerden op een eerdere behandeling (bijvoorbeeld corticosteroïden), (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt de prodrug fostamatinib snel omgezet in de werkzame metaboliet R406, vermoedelijk via enzymen in de darmen.

Na orale toediening van fostamatinib was de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van R406 55% met een hoge variabiliteit (bereik 30-85%). De mediane T_{max} van R406 bedraagt ongeveer 1,5 uur (bereik: 1 tot 4 uur). Er werden verwaarloosbare concentraties fostamatinib in het plasma aangetroffen.

Na één orale dosis van 150 mg fostamatinib zijn de gemiddelde (\pm standaarddeviatie [SD]) blootstellingsschattingen voor R406 550 (\pm 270) ng/ml voor C_{\max} en 7080 (\pm 2670) ng/ml voor AUC. Blootstelling aan R406 is ongeveer evenredig aan de dosis tot 200 mg tweemaal daags (1,3 keer de dosis van 150 mg). De ophoping van R406 neemt ongeveer twee- tot drievoudig toe bij een dosering van 100-160 mg tweemaal daags (0,67 tot 1,06 keer de dosis van 150 mg).

Distributie

Fostamatinib is sterk gebonden aan plasma-eiwitten (98,3% in menselijk plasma) en verspreidt zich reversibel in bloedcellen. Het gemiddelde (\pm SD) distributievolume van R406 bij steady-state is 256 (\pm 92) l.

Metabolisme

Fostamatinib wordt in de darmen door alkalische fosfatase gemetaboliseerd tot de belangrijkste werkzame metaboliet R406. R406 wordt in hoge mate gemetaboliseerd, voornamelijk via CYP450-gemedieerde oxidatie (door CYP3A4) en glucuronidering (door UDP-glucuronosyltransferase [UGT]1A9). R406 is de belangrijkste component in de systemische circulatie en er was sprake van minimale blootstelling aan R406-metabolieten.

Eliminatie/Uitscheiding

Bij mensen is de gemiddelde (\pm SD) halfwaardetijd van R406 ongeveer 15 (\pm 4,3) uur. Ongeveer 20% van de toegediende radioactiviteit werd in de urine teruggevonden, voornamelijk in de vorm van een N-glucuronide van R406. De renale eliminatie van het moedergeneesmiddel was laag. De resterende radioactiviteit (~80%) werd teruggevonden in de feces, voornamelijk in de vorm van twee belangrijke metabolieten van R406.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van R406 is lineair en de blootstelling is tot 200 mg tweemaal daags (1,3 keer de dosis van 150 mg) ongeveer evenredig aan de dosis. De ophoping van R406 neemt ongeveer twee- tot drievoudig toe bij een dosering van 100-160 mg tweemaal daags (0,67 tot 1,06 keer de dosis van 150 mg).

Wisselwerking met voedsel

Toediening van fostamatinib met een calorierijke, vetrijke maaltijd (waarbij ongeveer 150, 250 en 500-600 calorieën afkomstig zijn van respectievelijk eiwitten, koolhydraten en vet) verhoogde de AUC voor R406 met 23% en C_{\max} met 15%, wat erop duidt dat fostamatinib met of zonder voedsel kan worden toegediend.

Bijzondere populaties

Uit de populatiefarmacokinetische analyses blijkt dat de farmacokinetiek van fostamatinib niet verandert onder invloed van leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit.

De farmacokinetiek van fostamatinib verandert niet bij proefpersonen met nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CL_{Cr}] = 30 tot < 50 ml/min, geschat aan de hand van de cockcroft-gault-formule en eindstadium nierfalen dat dialyse noodzakelijk maakt) of leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A, B en C).

5.3. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In twee onderzoeken naar fostamatinib (met calcium- en natriumzout) met een duur van vier weken werd bij sommige dieren in de groepen met de hoogste dosis (die tijdens het behandelinterval nog jong

waren) chondrodystrofie van de femurkop waargenomen die niet volledig reversibel was aan het einde van de herstelperiode.

In een één maand durend onderzoek bij jonge konijnen veroorzaakte fostamatinib bij een dosis van 30 en 60 mg/kg/dag groeischijfdysplasie in de proximale femur en het femorotibiale gewricht en verminderde beenmergcellulariteit in het femur en het sternum. Bij alle doses fostamatinib (waaronder 10 mg/kg/dag) trad bij vrouwtjes een toename van gedegenerende/necrotische ovariumfollikels op. De geconstateerde veranderingen in de groeischijven en eierstokken komen overeen met een anti-angiogenetische effect.

Fostamatinib was niet carcinogeen in een twee jaar durend onderzoek bij muizen wanneer het in doses tot 500/250 mg/kg/dag werd toegediend via een orale sonde, en was niet carcinogeen bij ratten wanneer het in een dosis van 45 mg/kg/dag werd toegediend via een orale sonde. Fostamatinib en de belangrijkste werkzame metabooliet ervan (R406) waren niet mutageen in een *in vitro* bacteriële terugmutatietest (Ames-test) of clastogeen in een *in vitro* test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten of een *in vivo* micronucleustest van het beenmerg bij muizen.

Uit onderzoek bij dieren is geen ongunstig effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes gebleken. Aangezien er geen bewijs is voor een mutageen of clastogeen potentieel, is er geen reden tot bezorgdheid over door de vader overgebrachte aangeboren afwijkingen. In een vruchtbaarheidsonderzoek naar orale fostamatinib werden bij mannetjesratten geen van de parameters voor paring (bijvoorbeeld tijd tot paring, voortplantingsvaardigheid), spermabeoordelingen (bijvoorbeeld aantal en motiliteit) en orgaangewicht (bijvoorbeeld gepaarde testisgewicht) beïnvloed door doses tot 40 mg/kg/dag. Deze dosis levert voor R406 een AUC op van ongeveer 3,8 keer die van de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD). Bij vrouwtjesratten werden geen van de parameters voor paring en vruchtbaarheid beïnvloed door doses tot 11 mg/kg/dag. Deze dosis zou voor R406 een AUC opleveren die vergelijkbaar is met die van de MRHD. Bij een dosis van 25 mg/kg/dag werd een lichte daling van de drachtpercentages en een verhoogd verlies na innesteling waargenomen. Deze dosis zou voor R406 een AUC opleveren die 2,6 keer zo hoog is als die van de MRHD.

In reproductieonderzoeken bij dieren veroorzaakte toediening van fostamatinib aan drachtige ratten en konijnen tijdens de organogenese nadelige ontwikkelingsuitkomsten, waaronder embryofetale sterfte (verlies na innesteling), veranderingen in de groei (lager foetusgewicht) en structurele afwijkingen (variëaties en misvormingen), bij maternale blootstellingen (AUC's) die respectievelijk ongeveer 0,3 en 10 keer zo hoog waren als de blootstelling bij mensen bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD).

Bij vrouwtjesratten werd een lichte daling van de drachtpercentages en een verhoogd verlies na innesteling waargenomen. Uit niet-klinische onderzoeken bleek dat de toediening van fostamatinib tijdens de zwangerschap het risico op embryooverlies kan vergroten, de groei kan vertragen en specifieke misvormingen van de nieren (waaronder agenesie) en de bijbehorende urogenitale weefsels (bijvoorbeeld van de ureter) alsook variëaties/misvormingen bij de ontwikkeling van belangrijke bloedvaten en het skelet kan bevorderen. Deze effecten zijn in lijn met bekende doelwitten van fostamatinib, waaronder SYK (doelwit), VEGFR-2 (niet-doelwit) en RET-kinase (niet-doelwit). Op basis van niet-klinische onderzoeken worden geen latente problemen met de vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht na stopzetting van de behandeling met fostamatinib.

Bij drachtige ratten en konijnen passeert R406 de placenta. In het algemeen waren de maternale plasmaconcentraties R406 hoger dan de foetale plasmaconcentraties R406.

Bij knaagdieren werd R406 in de moedermelk aangetroffen in concentraties die vijf tot tien keer zo hoog waren als in het maternale plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol

Natriumwaterstofcarbonaat

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon (K30)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol)

Titaniumdioxide

Macrogol (3350)

Talk

Geel ijzeroxide

Rood ijzeroxide

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles van polyethyleen met een hoge dichtheid (HDPE) met een fraudebestendige verzegeling van aluminiumfolie en een witte kindveilige dop van polypropyleen (PP), samen met twee ondoorzichtige witte busjes van HDPE met silicagel (droogmiddel).

Verpakkingsgrootten van 30 en 60 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten
EU/1/19/1405/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten
fostamatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 126,2 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 100 mg fostamatinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Droogmiddelen niet verwijderen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten
fostamatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 126,2 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 100 mg fostamatinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Droogmiddelen niet verwijderen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten
fostamatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 189,3 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 150 mg fostamatinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Droogmiddelen niet verwijderen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten
fostamatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 189,3 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 150 mg fostamatinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Droogmiddelen niet verwijderen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1405/002 (150 mg filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten

fostamatinib dinatriumhexahydraat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is TAVLESSE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TAVLESSE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is TAVLESSE?

TAVLESSE bevat de werkzame stof fostamatinib. Het werkt specifiek in op het enzym milttyrosinekinase, dat een belangrijke rol speelt bij de vernietiging van bloedplaatjes. Op deze manier beperkt dit middel de vernietiging van bloedplaatjes door het immuunsysteem en leidt het tot een toename van het aantal bloedplaatjes in het lichaam. Dit helpt het risico op ernstige bloedingen te verkleinen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een laag aantal bloedplaatjes als gevolg van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) wanneer een eerdere behandeling voor ITP niet goed genoeg heeft gewerkt. ITP is een auto-immuunziekte, waarbij het eigen immuunsysteem van het lichaam bloedplaatjes in het bloed aanvalt en vernietigt. Bloedplaatjes zijn nodig om het bloed te laten stollen en bloedingen te stoppen.

2. **Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt en vertel uw arts of apotheker over al uw medische bijzonderheden, vooral als u:

- hoge bloeddruk heeft;
- leverproblemen heeft;
- zwanger bent of van plan bent zwanger te worden;

- borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u één of meer van de volgende verschijnselen krijgt terwijl u dit middel inneemt:

- als u een hoge bloeddruk heeft (hypertensie). Nieuwe of verergerende hoge bloeddruk is gebruikelijk bij mensen die met dit middel worden behandeld en kan ernstig zijn. Uw arts zal uw bloeddruk tijdens de behandeling met dit geneesmiddel regelmatig controleren. Indien nodig kan uw arts u een bloeddrukverlagend geneesmiddel voorschrijven of uw huidige medicatie aanpassen om uw bloeddruk te behandelen. Vertel het uw arts of apotheker als u last krijgt van hoofdpijn, verwardheid, duizeligheid, pijn op de borst of kortademigheid;
- als uw huid en ogen gelig zijn (geelzucht) of als u last heeft van buikpijn en een gezwollen buik, gezwollen benen en enkels, jeukende huid, abnormaal donkere urine, lichtgekleurde, bloederige of teerkleurige ontlasting, chronische vermoeidheid, misselijkheid of braken en verlies van eetlust. Veranderingen in leverfunctiewaarden bij bloedtests komen veel voor bij dit geneesmiddel. Dit kunnen verschijnselen van leverproblemen zijn. Leverproblemen kunnen zich voordoen en kunnen ernstig zijn. Uw arts zal regelmatig bloedtests uitvoeren om te controleren hoe goed uw lever werkt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel;
- als u diarree krijgt. Diarree komt veel voor bij mensen die met dit geneesmiddel worden behandeld en kan ernstig zijn. Vertel het uw arts of apotheker als u diarree krijgt tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts kan u adviseren uw dieet aan te passen, meer water te drinken of een middel tegen diarree voorschrijven om de klachten te verminderen;
- als u last krijgt van hoge koorts (een teken van ernstige infectie), rillingen, misselijkheid of een algemeen gevoel van onwelzijn. Uw arts zal regelmatig bloedtests uitvoeren om het aantal witte bloedcellen te controleren en mogelijk krijgt u te horen dat het aantal witte bloedcellen is gedaald (neutropenie). Een afname van het aantal witte bloedcellen komt veel voor bij dit geneesmiddel en kan ernstig zijn. Hierdoor kan het risico op infectie toenemen, waaronder ernstige infecties.

Kinderen en adolescenten

Dit middel mag niet worden gebruikt bij patiënten jonger dan 18 jaar. Dit middel is in deze leeftijdsgroep niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TAVLESSE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gebruik van dit middel in combinatie met andere geneesmiddelen kan van invloed zijn op de werking van andere geneesmiddelen en andere geneesmiddelen kunnen de werking van dit middel beïnvloeden.

Vertel het uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- ketoconazol; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties;
- rifampicine; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- simvastatine en rosuvastatine; worden doorgaans gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte;
- digoxine; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van verschillende hartaandoeningen, zoals atriumfibrillatie, atriumflutter en hartfalen;
- midazolam; wordt doorgaans gebruikt als kalmeringsmiddel of voor de behandeling van angststoornissen;
- anticoagulantia; worden doorgaans gebruikt om bloedstolling te voorkomen;
- nelfinavir; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie;
- verapamil; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van verschillende hartaandoeningen, zoals hoge bloeddruk;
- ranitidine; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur;
- ethinylestradiol; wordt doorgaans gebruikt als voorbehoedmiddel;
- pioglitazon; wordt doorgaans gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Dit middel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Het kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind of aangeboren afwijkingen bij uw ongeboren kind veroorzaken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Bent u een vrouw die zwanger zou kunnen worden, dan moet u gebruik maken van betrouwbare anticonceptie terwijl u dit middel inneemt en moet u gedurende ten minste één maand na uw laatste dosis van dit middel betrouwbare anticonceptie blijven gebruiken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger raakt terwijl u dit geneesmiddel inneemt.

Borstvoeding

Dit middel wordt niet aanbevolen in de periode dat u borstvoeding geeft. Tijdens de behandeling met dit middel en gedurende ten minste één maand na uw laatste dosis mag u geen borstvoeding geven.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit middel inneemt als u borstvoeding geeft of overweegt borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Dit middel kan van invloed zijn op het vermogen van een vrouw om zwanger te worden en een kind te krijgen. Neem contact op met uw arts als u zich hier zorgen om maakt. Het middel is niet van invloed op de vruchtbaarheid bij mannen.

TAVLESSE bevat natrium

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten bevatten 23 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per tablet. Dit komt overeen met 1,2 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten bevatten 34 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per tablet. Dit komt overeen met 1,7 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Hoeveel moet u innemen?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voordat de behandeling wordt gestart, zal uw arts een meting van het aantal bloedplaatjes in uw bloed verrichten.

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 100 mg (één tablet van 100 mg).

Uw arts zal de bloedplaatjesconcentratie tijdens uw behandeling met dit middel echter controleren en uw dosis zo nodig wijzigen.

Na aanvang van de behandeling met dit middel kan de dosis worden verhoogd tot 150 mg tweemaal daags (één tablet van 150 mg) op basis van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid. De dagelijkse dosis van 300 mg (twee tabletten van 150 mg) mag niet worden overschreden.

Als u niet reageert op de behandeling met fostamatinib, zal uw arts de behandeling stopzetten.

Als u leverproblemen of hoge bloeddruk heeft, kan uw arts met een lagere dosis beginnen. Als u ernstige bijwerkingen krijgt (zoals hoge bloeddruk, leverproblemen, diarree of een daling van het aantal witte bloedcellen), kan uw arts uw dosis verlagen of uw behandeling tijdelijk of blijvend stopzetten.

Hoe neemt u dit middel in?

Slik de tabletten in hun geheel door met water.

Dit middel kan met voedsel of tussen de maaltijden worden ingenomen.

Neem bij maagklachten de tabletten in met voedsel.

Als u moet braken

Als u na het innemen van dit middel op enig moment moet braken, neemt u daarna geen extra tablet in. Neem gewoon uw volgende dosis op het volgende geplande tijdstip in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem gewoon uw volgende dosis op het volgende geplande tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u dit middel elke dag inneemt zolang uw arts het middel aan u voorschrijft. Stop niet met het innemen van dit middel tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Dit middel kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één of meer van de volgende ernstige bijwerkingen voor het eerst heeft of als deze verergeren (zie ook rubriek 2):

- hoge koorts. Koorts is in verband gebracht met lage concentraties witte bloedcellen (febriële neutropenie) of infectie;
- diarree;
- infectie en ontsteking van de longen (pneumonie). Tekenende zijn onder andere kortademigheid, pijn op de borst en het ophoesten van slijm met een vreemde kleur;
- geelzucht, buikpijn en een gezwollen buik, gezwollen benen en enkels, jeukende huid, abnormaal donkere urine, lichtgekleurde, bloederige of teerleurige ontlasting, chronische vermoeidheid, misselijkheid of braken, verlies van eetlust. Dit kunnen verschijnselen van leverproblemen zijn;
- een ernstige stijging van de bloeddruk die kan leiden tot een beroerte (hypertensieve crisis). Verschijnselen zijn hoofdpijn, verwardheid, duizeligheid.

Andere bijwerkingen

Naast de bovengenoemde ernstige bijwerkingen kunt u ook andere bijwerkingen krijgen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- maag- en darmklachten, zoals diarree, misselijkheid of braken, en frequente stoelgang
- hoge bloeddruk

- afwijkende bloedtestuitslagen waaruit blijkt hoe uw lever werkt
- duizeligheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- laag aantal witte bloedcellen of neutropenie
- maagpijn
- pijn op de borst
- vermoeidheid
- griepachtige verschijnselen
- neus- en keelinfecties, zoals keelpijn en verkoudheid
- luchtpijpinfectie, zoals bronchitis
- verandering van de smaakzin
- huiduitslag
- hoofdpijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fostamatinib dinatriumhexahydraat.
TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten
TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - mannitol, natriumwaterstofcarbonaat, natriumzetmeelglycolaat (type A), povidon (K30), magnesiumstearaat
 - filmomhulling: poly(vinylalcohol), titaandioxide, macrogol (3350), talk, geel ijzeroxide, rood ijzeroxide

Hoe ziet TAVLESSE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TAVLESSE 100 mg filmomhulde tabletten

De tablet is rond, aan beide zijden afgerond, met een donkeroranje filmomhulling. De voor de handel bedoelde tabletten zijn voorzien van het opschrift “R” op de ene zijde en “100” op de andere zijde. Verkrijgbaar in een fles van 30 en 60 filmomhulde tabletten. Elke fles bevat twee droogmiddelen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

TAVLESSE 150 mg filmomhulde tabletten

De tablet is ovaal, aan beide zijden afgerond, met een lichtoranje filmomhulling. De voor de handel bedoelde tabletten zijn voorzien van het opschrift "R" op de ene zijde en "150" op de andere zijde. Verkrijgbaar in een fles van 30 en 60 filmomhulde tabletten. Elke fles bevat twee droogmiddelen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:

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