

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 126,2 mg fostamatinibdinatriumheksahydrat tilsvarende 100 mg fostamatinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 100 mg tablett inneholder 23 mg natrium (fra hjelpestoffer og fostamatinibdinatriumheksahydrat).

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 189,3 mg fostamatinibdinatriumheksahydrat tilsvarende 150 mg fostamatinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 150 mg tablett inneholder 34 mg natrium (fra hjelpestoffer og fostamatinibdinatriumheksahydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter

Ca. 9,0 mm rund, bikonveks, mørk oransje filmdrasjert tablett merket med "100" på den ene siden og "R" på den andre siden.

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter

Ca. 7,25 mm x 14,5 mm oval, bikonveks, lys oransje filmdrasjert tablett merket med "150" på den ene siden og "R" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

TAVLESSE er indisert til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med fostamatinib skal initieres og holdes under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av hematologiske sykdommer.

Dosering

Dosering av fostamatinib må tilpasses individuelt basert på pasientens platetall. Den laveste dosen fostamatinib som gir og opprettholder et platetall på minst 50 000/mikrol skal brukes. Dosejusteringer baseres på platetallrespons og tolerabilitet (se tabell 2).

Anbefalt startdose med fostamatinib er 100 mg to ganger daglig.

Etter oppstart med fostamatinib kan dosen økes til 150 mg to ganger daglig etter 4 uker, basert på platetall og tolerabilitet. En daglig dose på 300 mg skal ikke overskrides.

Uteglemt dose

Dersom en dose med fostamatinib glemmes, skal pasienten ta den neste dosen til vanlig tid slik som planlagt.

Seponering

Fostamatinib skal seponeres etter 12 ukers behandling dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning.

Overvåking og dosejusteringer

Det anbefales at dosejusteringer med fostamatinib baseres på tolerabilitet og platetall. Håndtering av enkelte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd i dosering, dosereduksjon eller seponering (se tabell 1 og tabell 2).

Klinisk hematologi, blodtrykk og leverfunksjon skal kontrolleres regelmessig under fostamatinibbehandlingen (se pkt. 4.4) og doseringen skal justeres som angitt i tabell 1. Dersom en pasient f.eks. står på maksimal dose idet en bivirkning oppstår, skal den første dosereduksjonen være fra 300 mg/dag til 200 mg/dag.

Tabell 1: Regime for dosereduksjon

Daglig dose	Administrert som:	
	Formiddag	Ettermiddag
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 Dosering av fostamatinib én gang daglig skal gjøres om morgenen.

² Dersom ytterligere dosereduksjon til under 100 mg/dag er nødvendig, skal fostamatinib seponeres.

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger er angitt i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Bivirkning	Anbefalt tiltak
Hypertensjon	
Nivå 1: systolisk 130-139 eller diastolisk 80-89 mmHg	Dose med antihypertensivt legemiddel initieres eller økes hos pasienter med forhøyet kardiovaskulær risiko, og justeres etter behov inntil blodtrykket (BT) er under kontroll. Dersom målverdien for BT ikke nås etter 8 uker, reduseres den daglige fostamatinibdosen ett nivå ned (se tabell 1).
Nivå 2: systolisk minst 140 eller diastolisk minst 90 mmHg	Dose med antihypertensivt legemiddel initieres eller økes, og justeres etter behov inntil BT er under kontroll. Dersom BT forblir 140/90 mmHg eller høyere i mer enn 8 uker, reduseres den daglige fostamatinibdosen ett nivå ned (se tabell 1). Dersom BT forblir 160/100 mmHg eller høyere i mer enn 4 uker til tross for omfattende antihypertensiv behandling, skal fostamatinibbehandling avbrytes midlertidig eller seponeres.
Hypertensiv krise: systolisk over 180 og/eller diastolisk over 120 mmHg	Fostamatinibbehandling avbrytes midlertidig eller seponeres. Dose med antihypertensivt legemiddel initieres eller økes, og justeres etter behov inntil BT er under kontroll. Dersom BT synker til under målverdien, skal fostamatinibbehandling fortsette med samme daglige dose. Dersom gjentatte målinger av BT er 160/100 mmHg eller høyere i mer enn 4 uker til tross for omfattende antihypertensiv behandling, skal fostamatinibbehandling seponeres.
Levertoksisitet	
ASAT/ALAT er 3 x ULN eller høyere, og lavere enn 5 x ULN	Dersom pasienten er symptomatisk (f.eks. kvalme, oppkast, abdominal smerte): Fostamatinibbehandling avbrytes midlertidig. Leverfunksjonsverdier testes hver 72. time inntil ALAT/ASAT-verdiene ikke lenger er forhøyet (under 1,5 x ULN) og total BL forblir lavere enn 2 x ULN. Fostamatinibbehandling gjenopptas med en daglig dose ett nivå under (se tabell 1). Dersom pasienten er asymptomatisk: Leverfunksjonsverdier testes hver 72. time inntil ALAT/ASAT er under 1,5 x ULN) og total BL forblir lavere enn 2 x ULN. Midlertidig avbrudd av fostamatinibbehandling eller dosereduksjon skal vurderes dersom ALAT/ASAT og total BL forblir på dette nivået (ASAT/ALAT er 3 til 5 x ULN, og total BL forblir lavere enn 2 x ULN). Etter eventuelt avbrudd gjenopptas fostamatinibbehandling med en daglig dose ett nivå under (se tabell 1), når ALAT/ASAT ikke lenger er forhøyet (under 1,5 x ULN) og total BL forblir lavere enn 2 x ULN.
ASAT/ALAT er 5 x ULN eller høyere, og total BL er lavere enn 2 x ULN	Fostamatinibbehandling avbrytes midlertidig. Leverfunksjonsverdier testes hver 72. time: Dersom ASAT og ALAT synker, gjøres nye tester inntil ALAT og ASAT ikke lenger er forhøyet (under 1,5 x ULN) og total BL forblir lavere enn 2 x ULN, fostamatinibbehandling gjenopptas med en daglig dose ett nivå under (se tabell 1). Dersom ASAT/ALAT forblir 5 x ULN eller høyere i 2 uker eller mer, seponeres fostamatinibbehandling.
ASAT/ALAT er 3 x ULN eller høyere, og total BL er høyere enn 2 x ULN	Fostamatinibbehandling seponeres.

Bivirkning	Anbefalt tiltak
Forhøyet ukonjugert (indirekte) BL ved fravær av andre avvik i leverfunksjonstester	Fostamatinibbehandlingen fortsettes med hyppig overvåking, da isolerte tilfeller av økt ukonjugert (indirekte) BL kan skyldes hemming av UGT1A1.
Diaré	
Diaré	Diaré håndteres med støttende tiltak (f.eks. endret diett, hydrering og/eller behandling med antidiarroika) raskt etter at symptomene har oppstått og inntil de har gått over. Dersom symptomer blir alvorlige (grad 3 eller høyere), skal fostamatinibbehandlingen avbrytes midlertidig. Dersom diaréen avtar til mild (grad 1), gjenopptas fostamatinibbehandlingen med en daglig dose ett nivå under (se tabell 1).
Nøytropeni	
Nøytropeni	Dersom absolutt nøytrofiltall synker (ANC lavere enn $1,0 \times 10^9$ /liter) og forblir lavt etter 72 timer, skal fostamatinibbehandlingen avbrytes midlertidig inntil tilstanden har gått over (ANC høyere enn $1,5 \times 10^9$ /liter). Fostamatinibbehandlingen gjenopptas med en daglig dose ett nivå under (se tabell 1).

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; BT = blodtrykk; BL = bilirubin; ULN = øvre grense for normalområdet; ANC = absolutt nøytrofiltall

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Fostamatinib skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon skal leverfunksjonen overvåkes under hele fostamatinibbehandlingen. Justering av doseregimet i henhold til platetall og tolerabilitet kan være nødvendig (se tabell 1 og tabell 2, og pkt. 4.4).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Fostamatinib skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år på grunn av bivirkninger på bein i vekst som er sett i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Fostamatinib er til oral bruk.

Tabletten skal tas to ganger daglig. Svelges hel, med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene kan tas med mat ved fordøyelsesproblemer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Informasjon er basert på placebokontrollert populasjon med ITP, med mindre annet er spesifisert.

Hjelpestoffer:

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 23 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 1,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglig inntak av natrium på 2 gram for en voksen person.

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 34 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglig inntak av natrium på 2 gram for en voksen person.

Hypertensjon

I doseområdet som er undersøkt hos friske frivillige, ser effekten av R406 (den aktive hovedmetabolitten av fostamatinib) på blodtrykket ut til å være doseavhengig og varierer mellom ulike personer. I den placebokontrollerte populasjonen med ITP ble økt blodtrykk, inkludert utvikling av hypertensjon, rapportert hos pasienter behandlet med fostamatinib. Hypertensiv krise oppsto hos 1 (1 %) pasient. Pasienter med eksisterende hypertensjon kan være mer følsomme for hypertensive effekter av fostamatinib. I kliniske studier gikk blodtrykkseffektene over i løpet av den første uken etter seponering.

Pasientens blodtrykk skal måles annenhver uke inntil det er stabilt, og deretter månedlig. Antihypertensiv behandling skal justeres eller initieres for å sikre at blodtrykkskontroll opprettholdes under fostamatinibbehandling. Dersom økt blodtrykk vedvarer til tross for passende behandling, skal legen vurdere midlertidig avbrudd i fostamatinibbehandling, dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2).

Avvik i leverfunksjonstester og risiko for levertoksisitet

I de placebokontrollerte studiene viste laboratorieprøver maksimale ALAT/ASAT-nivåer som var høyere enn 3 x øvre grense for normalområdet (ULN) hos 9 % av pasientene som fikk fostamatinib, og hos ingen av pasienter som fikk placebo.

Begrensede data antyder økt risiko for hyperbilirubinemi hos pasienter med genetisk polymorfisme av UGT1A1, f.eks. Gilberts syndrom. Legen skal overvåke disse pasientene hyppig (se pkt. 4.2).

Hos alle pasientene gikk transaminasenivåene vanligvis tilbake til baseline i løpet av 2 til 6 uker med dosejustering. Legen skal kontrollere leverfunksjonverdiene månedlig under behandlingen. Dersom ALAT eller ASAT øker til over 3 x ULN, skal legen håndtere levertoksisitet med midlertidig avbrudd av behandlingen, dosereduksjon eller seponering. Ved samtidig økning i total bilirubin til over 2 x ULN, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Fullstendig blodcelletall

Legen skal kontrollere fullstendig blodcelletall, inkludert platetall, månedlig, inntil et stabilt platetall (på minst 50 000/mikrol) er oppnådd. Deretter skal legen fortsatt kontrollere fullstendig blodcelletall regelmessig, inkludert nøytrofiler.

Diaré

Diaré er den vanligste bivirkningen ved fostamatinibbehandling. Alvorlig diaré oppsto hos 1 % av pasientene. Pasienter skal overvåkes for utvikling av diaré og dette skal håndteres ved bruk av støttende tiltak (f.eks. endret diett, hydrering og/eller behandling med antidiarøika) raskt etter at symptomene har oppstått. Dersom diaréen blir alvorlig (grad 3 eller høyere), skal administrering av fostamatinib avbrytes, reduseres eller seponeres (se pkt. 4.2).

Nøytropeni

Nøytropeni oppsto hos 7 % av pasientene som ble behandlet med fostamatinib, febril nøytropeni oppsto hos 1 % av pasientene. Pasienter med nøytropeni kan være mer utsatte for infeksjoner.

Legen skal kontrollere absolutt nøytrofittall månedlig. Legen skal håndtere toksisitet med midlertidig avbrudd av fostamatinibbehandlingen, dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2).

Infeksjoner

Infeksjoner, inkludert pneumoni og luftveisinfeksjoner, er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Pasienten skal overvåkes for infeksjoner under behandlingen. Nytt/risiko ved fortsatt behandling under en infeksjon skal evalueres av legen.

Beinremodellering

Siden det er vist *in vitro* at fostamatinib ikke kun har effekt på («target») milttyrosinkinase, men også på andre tyrosinkinaser som er involvert i beinmetabolismen (f.eks. VEGFR, RET), er mulige utilsiktede («untargeted») effekter på beinremodellering og -dannelse fortsatt ukjent, spesielt hos pasienter med osteoporose, pasienter med frakturer eller yngre pasienter der lukking av epifysen ennå ikke er oppnådd. Tettere overvåking anbefales derfor hos disse pasientene. Nytt/risiko ved fortsatt behandling under tilheling av en beinfraktur skal evalueres nøye av legen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på fostamatinib

Samtidig bruk av rifampicin, en sterk CYP3A4-induser (600 mg én gang daglig i 8 dager) og en enkeltdose på 150 mg fostamatinib reduserte AUC for R406 med 75 % og C_{max} med 59 %.

Samtidig bruk av fostamatinib og sterke CYP3A4-indusere reduserte eksponeringen for R406, noe som kan gi redusert effekt. Samtidig bruk av fostamatinib og sterke CYP3A4-indusere anbefales derfor ikke.

Samtidig bruk av fostamatinib og sterke CYP3A4-hemmere økte eksponeringen for R406 (den aktive hovedmetabolitten), noe som kan øke risikoen for bivirkninger. Pasienten skal overvåkes for toksisitet av fostamatinib som kan kreve dosereduksjon (se tabell 2) når det gis samtidig med sterke CYP3A4-hemmere. Ved behandling med en sterk CYP3A4-hemmer i en kort periode, f.eks. legemidler til behandling mot sopp eller bakterier, kan dosereduksjon være nødvendig fra oppstart av tilleggsbehandlingen. En halvering av doseringshyppigheten (dvs. fra 150 mg to ganger daglig til 150 mg én gang daglig eller fra 100 mg to ganger daglig til 100 mg én gang daglig) for fostamatinib er nødvendig ved samtidig bruk av en sterk CYP3A4-hemmer. Legen skal vurdere å gjenoppta fostamatinibdosen som ble brukt før samtidig bruk med den sterke CYP3A4-hemmeren ble initiert, og dette kan gjøres 2 til 3 dager etter seponering av hemmeren.

Samtidig bruk av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer (200 mg to ganger daglig i 3,5 dager) og en enkeltdose på 80 mg fostamatinib (0,53 ganger dosen på 150 mg) økte AUC for R406 med 102 % og C_{max} med 37 %.

Andre legemidler som har et sterkt potensiale for å hemme CYP3A4 ved samtidig administrering med fostamatinib er:

boceprevir, kobicistat, konivaptan, danoprevir og ritonavir, elvitegravir og ritonavir, grapefruktjuice, indinavir og ritonavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir og ritonavir, paritaprevir og ritonavir og (ombitasvir og/eller dasabuvir), posakonazol, ritonavir, sakinavir og ritonavir, telaprevir, tipranavir og ritonavir, troleandomycin, vorikonazol, klaritromycin, diltiazem, idelalisib, nefazodon, nelfinavir

Samtidig bruk av verapamil, en moderat CYP3A4-hemmer (80 mg tre ganger daglig i 4 dager) og en enkeltdose på 150 mg fostamatinib økte AUC for R406 (den aktive hovedmetabolitten) med 39 % og C_{max} med 6 %.

Økt gastrisk pH påvirker ikke eksponering for R406

Samtidig administrering av fostamatinib og 150 mg ranitidin, en H₂-blokker som øker gastrisk pH, hadde ikke klinisk relevant påvirkning på eksponering for R406.

Effekter av fostamatinib på andre legemidler

CYP3A4-substrater

Samtidig bruk av fostamatinib kan øke systemisk eksponering for enkelte legemidler som er CYP3A4-substrater. Pasienter skal overvåkes for toksisitet av legemidler som er CYP3A4-substrater, som kan kreve dosereduksjon når de gis samtidig med fostamatinib.

Samtidig bruk av simvastatin (enkeltdose på 40 mg) og fostamatinib 100 mg administrert to ganger daglig økte AUC for simvastatin med 64 % og C_{max} med 113 % og AUC for simvastatinsyre med 66 % og C_{max} med 83 %.

Samtidig bruk av midazolam (enkeltdose på 7,5 mg) og fostamatinib 100 mg administrert to ganger daglig økte AUC for midazolam med 23 % og C_{max} med 9 %.

Samtidig bruk av et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder 0,03 mg etinyløstradiol og fostamatinib 100 mg administrert to ganger daglig økte AUC med 28 % og C_{max} med 34 %.

BCRP- and P-gp-substrat

Samtidig bruk av fostamatinib kan øke konsentrasjonene av P-gp-substrater (f.eks. digoksin) og BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin). Toksisitet av disse legemidlene skal overvåkes, da dosereduksjon kan være nødvendig når de gis samtidig med fostamatinib. Bytte til annen behandling skal vurderes for rosuvastatin, og ytterligere terapeutisk legemiddelovervåking kan være nødvendig for digoksin.

Samtidig bruk av rosuvastatin (enkeltdose på 20 mg) og fostamatinib 100 mg administrert to ganger daglig økte AUC for rosuvastatin med 95 % og C_{max} med 88 %.

Samtidig bruk av digoksin (0,25 mg én gang daglig) og fostamatinib 100 mg administrert to ganger daglig økte AUC for digoksin med 37 % og C_{max} med 70 %.

CYP2C8-substrat

Samtidig bruk av fostamatinib påvirker ikke eksponering for legemidler som er CYP2C8-substrater. Dosejustering av CYP2C8-substratet er ikke nødvendig.

Samtidig bruk av pioglitazon (enkeltdose på 30 mg) og fostamatinib 100 mg administrert to ganger daglig økte AUC for pioglitazon med 18 % og reduserte C_{max} med 17 %. AUC og C_{max} for hydroksylpioglitazon ble redusert med henholdsvis 10 % og 9 %.

Effekt på warfarin

Siden hemming av miltyrosinkinase kan ha potensielle effekter på plateaggregering, antikoagulasjonsaktivitet (f.eks. INR) der dette er relevant, skal dette overvåkes når antikoagulanter med smalt terapeutisk vindu, slik som warfarin, gis sammen med fostamatinib.

Samtidig administrering av JAK-hemmere, trombopoietinreseptoragonister, rituksimab og andre immunmodulerende midler er ikke undersøkt.

In vitro-studier

Fostamatinib er en hemmer av den humane efflukstransportøren P-gp *in vitro*.

CYP3A4 og UGT1A9 er involvert i metabolismen til R406. R406 er et substrat for P-gp men ikke for andre viktige transportører (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 og BCRP). R406 kan hemme

CYP3A4 og BCRP, og kan indusere CYP2C8-aktivitet. R406 er ikke en hemmer av CYP2C8 og UGT2B7.

R406 er en hemmer av UGT1A1. Hemming av UGT1A1 kan gi økt ukonjugert bilirubin i fravær av andre avvik i leverfunksjonstester. Pasienter skal overvåkes for toksisitet av legemidler som i stor grad metaboliseres via UGT1A1.

Selv om R406 ikke viser hemming av UGT2B7 *in vitro* og den regnes som en svak hemmer av UGT1A1 *in vivo*, er ikke effekten på andre UGT-enzymmer fastlagt. Potensialet for legemiddelinteraksjoner med hensyn til farmakokinetikk ved samtidig administrering med acetaminofen er derfor fortsatt ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst én måned etter siste dose.

Graviditet

Basert på funn i dyrestudier og legemidlets virkningsmekanisme, kan fostamatinib forårsake fosterskader ved administrering til gravide kvinner. Gravide kvinner skal informeres om potensiell risiko for fosteret.

Graviditeteter som oppsto under kliniske studier resulterte i friske nyfødte, samt dødfødsler/spontanaborter (se pkt. 4.3 og 5.3).

Dersom en pasient blir gravid under bruk av fostamatinib, skal behandlingen seponeres. Fostamatinib er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om fostamatinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av fostamatinibmetabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med fostamatinib og i minst én måned etter siste dose.

Fertilitet

Det er ingen data på effekt av fostamatinib på fertilitet hos mennesker. Basert på funn av redusert hyppighet av drektighet i dyrestudier, kan fostamatinib påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 5.3).

Dyrestudier har ikke vist negative effekter på fertilitet hos menn. Da det ikke er holdepunkter for mutagent eller klastogent potensiale, er det ikke forventet fødselsdefekter mediert av menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fostamatinib forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten skal unngå å kjøre bil eller bruke maskiner ved svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I de placebokontrollerte studiene med ITP var alvorlige bivirkninger febril nøytropeni, diaré, pneumoni, og hypertensiv krise, hver av disse oppsto hos 1 % av pasientene som fikk fostamatinib. I tillegg ble alvorlige bivirkninger sett hos pasienter som fikk fostamatinib, inkludert dyspné og hypertensjon (begge 2 %), og nøytropeni, artralgi, brystmerter, diaré, svimmelhet, nefrolitiasis, smerter i ekstremiteter, tannverk, synkope og hypoksi (alle 1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er fra de placebokontrollerte kliniske studiene og er inndelt i henhold til organklasser (SOC) for hver foretrukket term i MedDRA. Bivirkningene er rangerer etter frekvens innenfor hver SOC, og er angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkningstabell

MedDRA SOC	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Pneumoni
	Vanlige	Infeksjon i øvre luftveier, luftveisinfeksjon, bronkitt, infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Nøytropeni, febril nøytropeni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Dysgeusi, hodepine
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Hypertensiv krise
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, hyppig avføring
	Vanlige	Smerter i øvre abdomen, abdominalsmerter
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, erytematøst utslett, makulært utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystmerter, fatigue, influensalignende sykdom
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt blodtrykk (BT), unormalt diastolisk BT, økt diastolisk BT, økt systolisk BT, økt mengde leverenzymmer, unormale leverfunksjonstester
	Vanlige	Redusert nøytrofiltall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene forbundet med fostamatinib var hypertensjon, avvik i leverfunksjonstester, diaré, nøytropeni og infeksjoner.

Hypertensjon

Økt blodtrykk var doseavhengig i tidlige studier med fostamatinib hos friske personer (se pkt. 4.4). Tilfeller av hypertensjon var reversible innen noen dager etter seponering hos disse personene.

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, ble hypertensjonrelaterte bivirkninger rapportert hos 27,5 % av pasientene som fikk fostamatinib og hos 12,5 % av pasientene som fikk placebo i de placebokontrollerte studiene. De fleste hypertensjonrelaterte bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, der 2 pasienter som fikk fostamatinib og 1 person som fikk placebo fikk alvorlig hypertensjon. Hypertensive kriser ble rapportert som en alvorlig bivirkning og oppsto hos 1 (1 %) pasient som fikk fostamatinib. Dosejustering (reduksjon eller midlertidig avbrudd) var nødvendig hos 4 pasienter som fikk fostamatinib og ikke hos noen pasienter som fikk placebo. Studielegemidlet ble seponert på grunn av en hypertensjonrelatert bivirkning hos 1 pasient som fikk placebo og ikke hos noen pasienter som fikk fostamatinib.

Hos ca. 20 % av pasientene som fikk fostamatinib var det nødvendig med minst 1 intervensjon for hypertensjonrelaterte bivirkninger: økt dosering av antihypertensivt legemiddel og/eller oppstart av et nytt antihypertensivt legemiddel.

Avvik i leverfunksjonstester og risiko for levertoksisitet

Lett til moderat forhøyede leverenzymverdier (ALAT og ASAT) ble sett hos personer behandlet med fostamatinib i fase I-studier med friske frivillige, og oppsto hyppigere ved de høyeste dosene som ble testet (250 mg oralt to ganger daglig). Disse endringene var lette og alle var reversible (se pkt. 4.4).

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, ble bivirkninger med forhøyede transaminasenivåer (økt ALAT og økt ASAT) rapportert hos 11 % og 9 % av pasientene som fikk fostamatinib. Alle forhøyede transaminasenivåer var av lett eller moderat alvorlighetsgrad og dosejustering (dosereduksjon eller midlertidig avbrudd i doseringen) var nødvendig hos 8 pasienter. Hos én pasient ble fostamatinib seponert på grunn av forhøyet transaminasenivå (økt ALAT), dette gikk tilbake etter seponering av behandlingen.

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, viste laboratorieresultater maksimale ALAT-/ASAT-nivåer på over 3 x øvre grense for normalområdet (ULN) hos 9 % av pasientene som fikk fostamatinib og ikke hos noen av pasientene som fikk placebo. Maksimale ALAT- og/eller ASAT-nivåer var >10 x ULN hos 1 pasient som fikk fostamatinib. Forhøyede transaminasenivåer gikk tilbake til baseline i løpet av 2 til 4 uker med dosejustering. Median (område) tid til innsettende forhøyede transaminasenivåer var 58 dager (43 til 127), og median (område) varighet av hver hendelse var 14,5 dager (6 til 28 dager).

Diaré

Gastrointestinale plager, spesielt tilfeller av ikke-infeksiøs diaré, var blant de vanligste bivirkningene rapportert hos pasienter behandlet med fostamatinib i det kliniske utviklingsprogrammet. Tilfeller med ikke-infeksiøs diaré er vurdert til å ha en sikker årsakssammenheng med fostamatinibbehandling (se pkt. 4.4).

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, var ikke-infeksiøs diaré den vanligst rapporterte gastrointestinale plagen, og oppsto hos 31 % av personene som fikk fostamatinib. Ikke-infeksiøs diaré var i de fleste tilfellene mild til moderat i alvorlighetsgrad. De fleste pasientene med moderat diaré fikk antidiarøika (loperamid) for å dempe symptomene. Alvorlig diaré ble rapportert hos 1 % av pasientene som fikk fostamatinib i den placebokontrollerte perioden. Dosejustering (midlertidig avbrudd eller reduksjon) ble rapportert hos ca. 5 % av personene som fikk fostamatinib, studielegemidlet ble imidlertid seponert på grunn av bivirkninger med diaré hos en enkelt person som fikk fostamatinib, i den placebokontrollerte perioden.

Ca. 25 % av pasientene som fikk fostamatinib fikk ikke-infeksiøs diaré i løpet av de 12 første ukene av behandling i den placebokontrollerte perioden. Blant pasientene som fikk fostamatinib og som hadde moderat til alvorlig diaré, var median tid til første forekomst av moderat eller alvorlig diaré 57 dager og median varighet av hendelsene var ca. 15 dager.

Nøytropeni

I den initielle fase I-studien med mennesker ble det ved høye fostamatinibdoser (opptil 300 mg to ganger daglig), sett at den biologisk aktive komponenten av fostamatinib forårsaket en signifikant reduksjon i antall nøytrofiler, som var raskt reversibel etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4). Den raske gjenopprettingen antyder en kompartementeffekt fremfor en effekt på progenitorcellene. Denne effekten på nøytrofiler ble sett i alle kliniske programmer.

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, ble bivirkningen nøytropeni rapportert hos 7 % av pasientene i fostamatinibgruppen og ikke hos noen av pasientene i placebogrupperen. De fleste bivirkningene med nøytropeni var ikke forbundet med en infeksjon og var milde til moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlig nøytropeni ble rapportert hos 2 pasienter, 1 av disse var en alvorlig bivirkning med febril nøytropeni som skyldtes en ukjent infeksjon. I henhold til protokollen var det nødvendig med dosejustering på grunn av nøytropenihos tre pasienter, og studielegemidlet ble seponert på grunn av nøytropeni hos 1 pasient. Med unntak av 1 tilfelle, hadde alle bivirkninger med nøytropeni gått tilbake innen slutten av studien.

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, fikk 2 av pasientene som fikk fostamatinib og ingen av pasientene som fikk placebo, en reduksjon i nøytrofiltall til mellom $\geq 0,5$ og $< 1,0 \times 10^9$ /liter. Syv av pasientene som fikk fostamatinib og 1 pasient som fikk placebo hadde en reduksjon i nøytrofiltall til mellom $\geq 1,0$ og $< 1,5 \times 10^9$ /liter. Ingen pasienter hadde en reduksjon i nøytrofiltall til $< 0,5 \times 10^9$ /liter.

Infeksjoner

I den placebokontrollerte populasjonen med ITP, ble bivirkninger med infeksjon rapportert hos 30 % av pasientene som fikk fostamatinib og hos 20 % av pasientene som fikk placebo (se pkt. 4.4). Infeksjoner som involverte luftveiene utgjorde 60 % av bivirkningene i fostamatinibgruppen og 40 % av hendelsene i placebogrupperen. Ingen systemiske opportunistiske infeksjoner ble rapportert i fostamatinibprogrammet. Alvorlige bivirkninger med infeksjon var mindre vanlige. Tilfeller med alvorlige infeksjoner omfattet pneumoni og influensalignende sykdom (1 pasient med hver av disse i fostamatinibgruppen) og sepsis (1 pasient fra placebogrupperen). Én pasient i fostamatinibgruppen seponerte studiebehandlingen på grunn av en infeksjon (pneumoni). Nøytropeni ble sjelden forbundet med infeksjon.

Eldre

Av det totale antallet pasienter i de kliniske studiene med fostamatinib, var 16,4 % 65 år og eldre, mens 2,4 % var 75 år og eldre. Generelt var insidensen av bivirkninger høyere i populasjonen med de eldste pasientene.

Hos pasienter som var 65 år og eldre, fikk 6 (21 %) pasienter alvorlige bivirkninger og 5 (18 %) fikk bivirkninger som førte til seponering av behandlingen, mens hos pasienter under 65 år fikk 7 (9 %) og 5 (7 %) henholdsvis alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering. Hos pasienter 65 år og eldre som fikk fostamatinib fikk 11 (39 %) pasienter hypertensjon versus 2 (18 %) i placebogrupperen, sammenlignet med 17 (23 %) hos pasienter under 65 år versus 4 (11 %) i placebogrupperen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er intet spesifikt antidot for overdosering med fostamatinib, og mengde R406 som fjernes ved dialyse er ubetydelig. Det er ingen erfaring med overdosering i det kliniske utviklingsprogrammet.

Ved en overdosering skal legen overvåke pasienten nøye for tegn og symptomer på bivirkninger som beskrevet i pkt. 4.2, og behandle reaksjonene med støttende tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02B X09

Virkningsmekanisme

Fostamatinib utøver sin aktivitet effektivt via sin hovedmetabolitt, R406, som er en tyrosinkinasehemmer med dokumentert aktivitet mot milttyrosinkinase. R406 hemmer signaltransduksjon av B-cellereseptorer og Fc-aktiverende reseptorer, som spiller en nøkkelrolle i antistoffmedierte celleresponser. Fostamatinibmetabolitten R406 reduserer antistoffmediert ødeleggelse av blodplater.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av fostamatinib er vist i to fase III-, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (C788-047 og C788-048) hos voksne pasienter med tidligere behandlet vedvarende (3-12 måneder siden diagnose) eller kronisk (mer enn 12 måneder siden diagnose) ITP.

Randomiserte, placebokontrollerte studier

Totalt 150 pasienter med vedvarende eller kronisk ITP, som hadde utilstrekkelig respons på tidligere behandling (som inkluderte kortikosteroider, immunglobuliner, splenektomi og/eller en trombopoietinreseptoragonist) ble inkludert i to identiske dobbeltblinde, placebokontrollerte studier som ble utført i ulike land.

I hver studie ble pasienter randomisert 2:1 til fostamatinib eller placebo i 24 uker, randomisering ble stratifisert med hensyn til tidligere splenektomi og alvorlighetsgraden av trombocytopeni. Samtidig stabil ITP-behandling (glukokortikoider [færre enn 20 mg prednisonekvivalenter per dag], azatioprin eller danazol) var tillatt, og rescue-behandling var tillatt ved behov. Alle pasienter fikk en innledende dose studielegemiddel på 100 mg to ganger daglig (eller tilsvarende med placebo). Basert på platetall og tolerabilitet, ble en doseøkning til 150 mg to ganger daglig (eller tilsvarende med placebo) gjennomført hos 86 % av pasientene ved uke 4 eller senere.

Pasientene som deltok i de placebokontrollerte studiene hadde en median alder på 54 år (område: 20 til 88 år; median alder i C788-047 var 57,0 og i C788-048 49,5 år), og den største andelen var kvinner (61 %) og av kaukasisk opprinnelse (93 %). Tidligere ITP-behandlinger varierte (median var 3, i området 1-14), og de vanligste inkluderte kortikosteroider (94 %), immunglobuliner (53 %), og trombopoietinreseptoragonister (48 %). De fleste pasientene hadde kronisk ITP (93 %), med median tid siden ITP-diagnose på 8,5 år, og 35 % hadde gjennomgått splenektomi. Ved baseline var median platetall 16 000/mikrol (med nesten halvparten [45 %] lavere enn 15 000/mikrol) og 47 % var på stabil ITP-behandling. Av de 102 pasientene med ITP som fikk fostamatinib, var 28 (27 %) 65 år og eldre, mens 11 (11 %) var 75 år og eldre.

I studien C788-047, ble 76 pasienter randomisert, 51 til fostamatinibgruppen og 25 til placebogruppen. I studien C788-048, ble 74 pasienter randomisert, 50 til fostamatinibgruppen og 24 til placebogruppen. Effekten av fostamatinib var basert på det primære endepunktet med stabil blodplaterespons (minst 50 000/mikrol ved minst 4 av de 6 besøkene mellom uke 14 til 24). Resultater fra studiene C788-047 og C788-048 er vist i tabell 4.

Tabell 4: Studieresultater fra placebokontrollerte kliniske studier

Studie- resultat	Statistiske parametre	Studie C788-047		Studie C788-048		Studiene samlet		Refraktær populasjon 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)
Stabil blodplate- respons ^{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-verdi	p ³ = 0,0471		NS		p ³ =0,0071		p ³ =0,0287	
Berettiget til C788-049 ⁴ ved uke 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Fullført studie (Uke 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Inkluderer alle pasienter med platetall og ekskluderer pasienter der platetallet ble målt etter rescue-behandling etter uke 10.

² Stabil blodplaterespons var forhåndsdefinert som et platetall på minst 50 000/mikrol ved minst 4 av de 6 besøkene mellom uke 14 og 24.

³ p-verdi fra "Fisher Exact"-test

⁴ C788-049: åpen forlengelsesstudie

⁵ Pasienter som ikke responderte på behandling etter 12 uker var kvalifiserte til å bli inkludert i den åpne forlengelsesstudien.

⁶ Populasjon med refraktære pasienter definert som undergruppen av pasienter som tidligere hadde fått tre eller flere andre behandlinger mot ITP

Fosta = fostamatinib, PBO = placebo, NS = Viste ikke statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene

En initiell terapeutisk respons (platetall $\geq 50\ 000$ /mikrol) ble sett innen 6 uker for de fleste respondere (11 av 17 respondere) og innen 12 uker for alle stabile respondere.

Blant pasientene som var stabile respondere, økte mediant platetall til 95 000/mikrol i løpet av besøkene etter baseline, og til maksimalt 150 000/mikrol. Rescue-legemiddel var nødvendig hos 30 % and 45 % av pasientene som fikk henholdsvis fostamatinib eller placebo.

Under de placebokontrollerte studiene, var insidensen av blødninger 29 % og 37 % hos pasienter i henholdsvis fostamatinib- og placeboarmene. Insidensen av moderate eller alvorlige blødningsrelaterte bivirkninger (16,3 % vs. 9,9 %) og alvorlige bivirkninger (10,2 % vs. 5,0 %) var omtrent to ganger så høy i placebogruppen sammenlignet med fostamatinibgruppen. Kun én person behandlet med fostamatinib opplevde en alvorlig blødningsrelatert hendelse (kontusjon), mens tre personer behandlet med placebo opplevde alvorlige hendelser (gastrointestinal blødning, menoragi og petekkier). Samlet sett var det tendenser til reduksjon av blødningsrelaterte bivirkninger med fostamatinib sammenlignet med placebo. Forskjellene mellom gruppene var ikke statistisk signifikant.

Undergruppeanalyser

Blodplateresponser for pasienter behandlet med TAVLESSE ble ytterligere analysert som vist i tabell 5. Resultater er vist både for den samlede populasjonen (fra studiene C788-047 og C788-048) og en populasjon med refraktære pasienter definert som undergruppen av pasienter som tidligere hadde fått tre eller flere andre behandlinger mot ITP. For alle platetallparametrene er resultatene for den samlede populasjonen sammenlignbare med populasjonen med refraktære pasienter.

Tabell 5: Oppsummering av platetallparametre for undergrupper – samlet pasientpopulasjon (C788-047 and C788-048) og populasjon med refraktære pasienter

Parametre	Samlet populasjon Fostamatinib N=101	Populasjon med refraktære pasienter Fostamatinib N=72
Person med blodplaterespons ($\geq 50\ 000$ /mikrol) ved uke 12, n (%)		
Ja	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Nei	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Endring fra baseline for platetall (/mikrol) ved uke 12		
Median	4000	3000
Område	(-15 000, 220 000)	(-5000, 159 000)
Median platetall (/mikrol) over tid		
Median	22 000	16 750
Område	(1000, 254 500)	(1000, 105 500)

Forlengelsesstudie

Studien C788-049 er en åpen forlengelsesstudie. Pasienter fra C788-047 og C788-048 som fullførte 24 uker med behandling, eller som ikke responderte på behandling etter 12 uker, var kvalifiserte til å delta i denne studien. Pasienter forble blindet med hensyn til behandlingen fra den tidligere studien (fostamatinib eller placebo), derfor var startdosen i denne studien basert på deres siste platetall.

I studien C788-049, ble 123 pasienter inkludert, 44 pasienter tidligere randomisert til placebo og 79 pasienter tidligere randomisert til fostamatinib.

Placebo overkryssing: I en forhåndsdefinert analyse, ble 44 personer behandlet med placebo i den tidligere studien evaluert med hensyn til stabil respons på fostamatinib (fra de første 24 ukene i studien) med deres placebodata som sammenligning for denne objektive parameteren. Ti av disse personene (22,7 %) (inkludert én enkelt person som var klassifisert som en placeboresponder i den tidligere studien) oppfylte kriteriene for stabil respons. Forskjellen i respons mellom fostamatinib og placebo var dermed 20,5 % (95 % KI = 8,5-32,4).

Forlengelse: Blant pasientene som oppnådde stabil respons i studiene C788-047, C788-048 og C788-049, opprettholdt 18 personer platetallet på minst 50 000/mikrol i 12 måneder eller lengre.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med fostamatinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av trombocytopeni hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP), som har hatt utilstrekkelig respons på tidligere behandling (f.eks. kortikosteroider), (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering omdannes prodruget fostamatinib raskt til dets aktive metabolitt R406, sannsynligvis via enzymer i tarmen.

Etter oral administrering av fostamatinib var gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av R406 55 % med høy variabilitet (område 30-85 %). Median T_{max} for R406 er ca. 1,5 timer (område: 1 til 4 timer). Ubetydelige nivåer av fostamatinib ble funnet i plasma.

Etter en oral enkeltdose på 150 mg fostamatinib er gjennomsnittlig (\pm standardavvik [SD]) estimert eksponering for R406 550 (\pm 270) ng/ml for C_{max} og 7080 (\pm 2670) ng/ml for AUC. Eksponering for

R406 er ca. doseproporsjonal opp til 200 mg to ganger daglig (1,3 ganger dosen på 150 mg). R406 akkumuleres ca. 2 til 3 ganger etter dosering to ganger daglig med 100-160 mg (0,67 til 1,06 ganger dosen på 150 mg).

Distribusjon

Fostamatinib er i stor grad bundet til plasmaproteiner (98,3 % i humant plasma) og fordeles reversibelt i blodceller. Gjennomsnittlig (\pm SD) distribusjonsvolum ved steady state for R406 er 256 (\pm 92) liter.

Biotransformasjon

Fostamatinib metaboliseres i tarmen av alkalisk fosfatase til den aktive hovedmetabolitten, R406. R406 metaboliseres i omfattende grad, primært via veier med CYP450-mediert oksidasjon (av CYP3A4) og glukuronidering (av UDP-glukuronosyltransferase [UGT]1A9). R406 utgjør den største andelen i den systemiske sirkulasjonen, og det var minimal eksponering for metabolitter av R406.

Eliminasjon/Utskillelse

Hos mennesker er gjennomsnittlig (\pm SD) terminal halveringstid for R406 ca. 15 (\pm 4,3) timer. Ca. 20 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin, hovedsakelig som et N-glukuronid av R406. Renal eliminasjon av modersubstansen var lav. Gjenværende radioaktivitet (~80 %) ble gjenfunnet i feces, hovedsakelig som to hovedmetabolitter av R406.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til R406 er lineær og eksponering er ca. doseproporsjonal opp til 200 mg to ganger daglig (1,3 ganger dosen på 150 mg). R406 akkumuleres ca. 2 til 3 ganger etter dosering to ganger daglig med 100-160 mg (0,67 til 1,06 ganger dosen på 150 mg).

Interaksjon med mat

Administrering av fostamatinib sammen med et kaloririkt, fettrikt måltid (med ca. 150, 250, og 500-600 kalorier fra henholdsvis proteiner, karbohydrater og fett) økte AUC for R406 med 23 % og C_{max} med 15 %, noe som indikerer at fostamatinib kan administreres med eller uten mat.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerer at fostamatinib ikke endres av alder, kjønn eller rase/etnisitet.

Farmakokinetikken til fostamatinib endres ikke hos personer med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CLcr] = 30 til <50 ml/minutt estimert ved bruk av Cockcroft Gault-formelen, og terminal nyresykdom som krever dialyse), eller nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B og C).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I to 4-ukers studier med fostamatinib hos rotte (med kalsium- og natriumsaltene), ble kondrodystrofi i femurhodet sett hos enkelte dyr i gruppen som fikk den høyeste dosen (som fortsatt var juvenile/unge under behandlingsperioden) og som ikke var fullstendig reversibel ved slutten av rekonvalesensperioden.

I en 1-måneders studie hos juvenile kaniner, forårsaket fostamatinib vekstplatedysplasi i proksimal femur og femur-tibialedd og redusert beinmargscellularitet i femur og sternum ved 30 og 60 mg/kg/dag. Økt grad av degenererte/nekrotiske ovariefollikler oppsto hos hunndyr ved alle doserivåer av fostamatinib (inkludert 10 mg/kg/dag). Endringene sett i vekstplater og ovarier er samsvarende med en antiangiogen effekt.

Fostamatinib var ikke karsinogent i en 2-årig studie hos mus, med administrering daglig med oral sonde med doser opptil 500/250 mg/kg/dag, og var ikke karsinogent hos rotte ved administrering med oral sonde med 45 mg/kg/dag. Fostamatinib og den aktive hovedmetabolitten (R406) var ikke mutagene i en *in vitro* bakteriell revers mutasjon (Ames)-test eller klastogent i en *in vitro* kromosomaberrasjonstest i humane lymfocytter eller i en *in vivo* mikronukleustest av beinmarg hos mus.

Dyrestudier har ikke vist negative effekter på fertilitet hos menn. Da det ikke er holdepunkter for mutagent eller klastogent potensiale, er det ikke forventet fødselsdefekter mediert av menn. I en fertilitetsstudie med oral fostamatinib, var alle parametre for paring (f.eks. tid til paring, formeringsevne), spermkvalitet (f.eks. antall og motilitet), og organvekt (f.eks. vekt av begge testiklene) hos hannrotte upåvirket av doser på opptil 40 mg/kg/dag. Denne dosen gir en AUC for R406 som er ca. 3,8 ganger den ved maksimal anbefalt dose til mennesker. Alle parings- og fertilitetsparametre hos hunnrotter var upåvirket av doser på opptil 11 mg/kg/dag. Denne dosen vil gi en AUC for R406 som er tilsvarende den ved maksimal anbefalt dose til mennesker. En liten reduksjon i graviditetsrate og en økning i postimplantasjonstap ble sett ved 25 mg/kg/dag. Denne dosen vil gi en AUC for R406 som er 2,6 ganger den ved maksimal anbefalt dose til mennesker.

I reproduksjonsstudier hos dyr forårsaket administrering av fostamatinib til drektige roter og kaniner under organogenesen negative effekter på utviklingen, inkludert embryoføtal dødelighet (postimplantasjonstap), endret vekst (lavere fostervekt), og strukturelle abnormaliteter (endringer og misdannelser) ved maternal eksponering (AUC) på henholdsvis ca. 0,3 og 10 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose til mennesker.

En liten reduksjon i graviditetsrater og en økning i postimplantasjonstap er sett hos hunnrotte. Prekliniske studier har vist at administrering av fostamatinib under drektighet kan øke risikoen for tap av embryo, redusert vekst, og fremme spesifikke misdannelser i nyrene (inkludert agenesi) og tilsvarende urogenitalt vev (f.eks. urinleder), samt endringer/misdannelser i hovedårer og skjelett i utvikling. Disse effektene samsvarer med kjente mål («targets») for fostamatinib, inkludert milttyrosinkinase («target»), VEGFR-2 («off target») og Ret-kinase («off target»). Basert på prekliniske studier, er latente problemer med kvinnelig fertilitet ikke forventet etter seponering av fostamatinib.

R406 krysset placenta hos drektige rotter og kaniner. Generelt var konsentrasjonene av R406 i maternalt plasma høyere enn i føtalt plasma.

R406 ble påvist i melk hos hunnagere, i konsentrasjoner på 5 til 10 ganger høyere enn i maternalt plasma.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol

Natriumhydrogenkarbonat

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Povidon (K30)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol)

Titandioksid

Makrogol (3350)

Talkum

Gult jernoksid

Rødt jernoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med en forsegling av aluminiumsfolie og et hvitt barnesikret lokk av polypropylen (PP), samt to hvite, ugjennomsiktige tørkemiddelbeholdere av HDPE som inneholder silikagel.

Pakningsstørrelser på 30 og 60 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/19/1405/001

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09 januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter

fostamatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 126,2 mg fostamatinibdinatriumheksahydrat tilsvarende 100 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ikke fjern tørkemidlet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

TAVLESSE 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tablett

fostamatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 126,2 mg fostamatinibdinatriumheksahydrat tilsvarende 100 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ikke fjern tørkemidlet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1405/001 (100 mg filmdrasjerte tablett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter

fostamatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 189,3 mg fostamatinibdinatriumheksahydrat tilsvarende 150 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ikke fjern tørkemidlet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

TAVLESSE 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter

fostamatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 189,3 mg fostamatinibdinatriumheksahydrat tilsvarende 150 mg fostamatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ikke fjern tørkemidlet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tabletter

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tabletter

fostamatinibdinatriumheksahydrat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TAVLESSE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TAVLESSE
3. Hvordan du bruker TAVLESSE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TAVLESSE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TAVLESSE er og hva det brukes mot

Hva TAVLESSE er

TAVLESSE inneholder virkestoffet fostamatinib. Det virker spesifikt på et enzym som kalles milttyrosinkinase, som spiller en viktig rolle ved ødeleggelse av blodplater. På denne måten begrenser TAVLESSE immunsystemets ødeleggelse av blodplater og øker antall blodplater i kroppen. Dette bidrar til å redusere risikoen for alvorlige blødninger.

Hva TAVLESSE brukes mot

TAVLESSE brukes til behandling av voksne med lavt antall blodplater på grunn av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP), når tidligere behandling mot ITP ikke har virket godt nok. ITP er en autoimmun sykdom, der kroppens eget immunforsvar angriper og ødelegger blodplatene. Blodplater er nødvendig for at blodet skal levre seg og stanse blødninger.

2. Hva du må vite før du bruker TAVLESSE

Bruk ikke TAVLESSE

- dersom du er allergisk overfor fostamatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek om din medisinske tilstand før du bruker TAVLESSE, spesielt dersom du:

- har høyt blodtrykk
- har leverproblemer

- er gravid eller planlegger å bli gravid
- ammer eller planlegger å amme

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer mens du bruker dette legemidlet:

- dersom du har høyt blodtrykk (hypertensjon). Det er vanlig at høyt blodtrykk kan oppstå eller forverres hos personer som behandles med TAVLESSE og kan være alvorlig. Legen vil kontrollere blodtrykket ditt regelmessig under behandlingen med dette legemidlet. Ved behov kan legen gi deg et blodtrykkssenkende legemiddel eller bytte legemidlet du allerede bruker til behandling av blodtrykket. Snakk med lege eller apotek dersom du får hodepine, forvirring, brystmerter eller kortpustethet.
- dersom huden eller øynene får gulaktig farge (gulsott) eller dersom du får magesmerter og hevelser, hevelser i bein og ankler, kløende hud, unormalt mørk urin, lys farge på avføringen eller blodig eller tjærefarget avføring, kronisk utmattethet, kvalme eller oppkast, og manglende appetitt. Endringer i blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen er vanlig ved bruk av dette legemidlet. Dette kan være symptomer på leverproblemer. Leverproblemer kan oppstå og være alvorlige. Legen vil ta blodprøver regelmessig for å kontrollere hvor godt leveren din fungerer under behandling med dette legemidlet.
- dersom du får diaré. Dette er vanlig hos personer som behandles med dette legemidlet og kan være alvorlig. Snakk med lege eller apotek dersom du får diaré under behandling med dette legemidlet. Legen din vil kanskje anbefale endringer i dietten, at du drikker mer vann, eller gi deg et legemiddel mot diaré for å begrense symptomene.
- dersom du får høy feber (et tegn på alvorlig infeksjon), frysninger, føler deg kvalm eller har en generell følelse av å være uvel. Legen vil ta blodprøver regelmessig for å kontrollere antall hvite blodceller, og det kan hende du får vite at antall hvite blodceller er redusert (nøytropeni). Reduksjon i antall hvite blodceller er vanlig ved bruk av dette legemidlet og kan være alvorlig. Dette kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner.

Barn og ungdom

TAVLESSE skal ikke brukes hos pasienter under 18 år. Dette legemidlet er ikke undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og TAVLESSE

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av TAVLESSE sammen med enkelte andre legemidler kan påvirke hvordan disse legemidlene virker, og andre legemidler kan påvirke hvordan TAVLESSE virker.

Det er spesielt viktig å fortelle det til legen dersom du bruker noe fra følgende liste:

- Ketoconazol, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av soppinfeksjoner.
- Rifampicin, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Simvastatin og rosuvastatin, disse legemidlene brukes vanligvis til behandling av høyt kolesterol
- Digoksin, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av ulike hjertelidelser slik som atrieflimmer, atrieflutter og hjertesvikt.
- Midazolam, dette legemidlet brukes vanligvis som beroligende middel eller til behandling av angst.
- Antikoagulanter, disse legemidlene brukes vanligvis til å hindre blodlevring.
- Nelfinavir, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av hiv-infeksjon.
- Verapamil, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av ulike hjertelidelser, slik som høyt blodtrykk.
- Ranitidin, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av halsbrann.
- Etinylostradiol, dette legemidlet brukes vanligvis som prevensjon.
- Pioglitazon, dette legemidlet brukes vanligvis til behandling av diabetes type 2.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

TAVLESSE skal ikke brukes under graviditet. Det kan forårsake skader eller misdannelser på ditt ufødte barn.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du bruker TAVLESSE, og fortsette å bruke sikker prevensjon i minst 1 måned etter at du har tatt siste dose.

Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet.

Amming

TAVLESSE anbefales ikke under amming. Du skal ikke amme under behandling med TAVLESSE og i minst 1 måned etter siste dose.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Fertilitet

Fostamatinib kan påvirke en kvinnes evne til å bli gravid og å få barn. Snakk med legen dersom dette bekymrer deg. Det har ingen påvirkning på menn.

TAVLESSE inneholder natrium

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 23 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver tablett. Dette tilsvarer 1,2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 34 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver tablett. Dette tilsvarer 1,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker TAVLESSE

Hvor mye du skal ta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Før behandlingen startes, vil legen måle blodplattetallet ditt.

Den anbefalte dosen med TAVLESSE er 100 mg to ganger daglig (én tablett på 100 mg).

Legen vil likevel kontrollere antall blodplater under behandlingen med TAVLESSE og endre dosen ved behov.

Etter oppstart av behandling med TAVLESSE, kan dosen økes til 150 mg to ganger daglig (én tablett på 150 mg) basert på blodplattetall og hvor godt du tåler legemidlet. En daglig dose på 300 mg (to tabletter på 150 mg) daglig må ikke overskrides.

Dersom behandlingen med fostamatinib ikke har effekt på deg, vil legen stoppe behandlingen.

Dersom du har leverproblemer eller høyt blodtrykk, kan det hende legen gir deg en lavere startdose. Dersom du får alvorlige bivirkninger (slik som høyt blodtrykk, leverproblemer, diaré eller redusert antall hvite blodceller), kan det hende legen reduserer dosen eller stopper behandlingen midlertidig eller permanent.

Hvordan du skal ta TAVLESSE

Svelg tablettene hele med vann.

TAVLESSE kan tas sammen med mat eller mellom måltider.

Ved urolig mage skal tablettene tas sammen med mat.

Dersom du kaster opp

Dersom du kaster opp etter å ha tatt TAVLESSE, skal du ikke ta en ny tablett. Ta den neste dosen til vanlig tid, slik som planlagt.

Dersom du tar for mye av TAVLESSE

Dersom du tar for mye av TAVLESSE, ring lege eller apotek umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt.

Dersom du har glemt å ta TAVLESSE

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett. Ta den neste dosen til vanlig tid, slik som planlagt.

Dersom du avbryter behandling med TAVLESSE

Det er viktig at du fortsetter å ta TAVLESSE så lenge som legen har forskrevet det. Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen ber deg om det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

TAVLESSE kan forårsake alvorlige bivirkninger. Fortell det til legen umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger, enten for første gang eller dersom de blir verre (se også avsnitt 2):

- høy feber. Feber er forbundet med lavt nivå av hvite blodceller (febril nøytropeni) eller infeksjon.
- diaré
- infeksjon og lungebetennelse (pneumoni). Symptomer omfatter følelse av kortpustethet, brystmerter og dannelse av misfarget slim.
- gulsott, magesmerter og hevelser, hevelser i bein og ankler, kløende hud, unormalt mørk urin, lys farge på avføringen eller blodig eller tjærefarget avføring, kronisk utmattethet (fatigue), kvalme eller oppkast, manglende appetitt. Dette kan være symptomer på leverproblemer.
- kraftig økning i blodtrykket som kan føre til slag (hypertensiv krise). Symptomer er hodepine, forvirring, svimmelhet.

Andre bivirkninger

I tillegg til de alvorlige bivirkningene beskrevet over, kan du også få andre bivirkninger.

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- forstyrrelser i mage/tarmkanalen, som diaré, kvalme eller oppkast, og hyppig avføring
- høyt blodtrykk
- unormale resultater av blodprøver som viser hvor godt leveren fungerer
- svimmelhet

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt antall hvite blodceller eller nøytropeni
- magesmerter
- brystmerter

- tretthet (fatigue)
- influensalignende symptomer
- infeksjoner i nese og hals, slik som sår hals og vanlig forkjølelse
- infeksjon i luftrøret, slik som bronkitt
- smaksendringer
- utslett
- hodepine

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).* Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TAVLESSE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAVLESSE

- Virkestoff er fostamatinibdinatriumheksahydrat.
TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tablett
TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tablett
- Andre innholdsstoffer er:
 - Mannitol, natriumhydrogenkarbonat, natriumstivelsesglykolat (type A), povidon (K30), magnesiumstearat
 - Filmdrasjering: poly(vinylalkohol), titandioksid, makrogol (3350), talkum, gult jernoksid, rødt jernoksid

Hvordan TAVLESSE ser ut og innholdet i pakningen

TAVLESSE 100 mg filmdrasjerte tablett

Tabletten er rund, buet på begge sider, med en mørke oransje filmdrasjering. Tablettene er merket med "R" på den ene siden og "100" på den andre siden.

Tilgjengelig i bokser med 30 eller 60 filmdrasjerte tablett. Hver boks har to beholdere med tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

TAVLESSE 150 mg filmdrasjerte tablett

Tabletten er oval, buet på begge sider, med en lyse oransje filmdrasjering. Tablettene er merket med "R" på den ene siden og "150" på den andre siden.

Tilgjengelig i bokser med 30 eller 60 filmdrasjerte tablett. Hver boks har to beholdere med tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/en>