

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 126,2 mg fostamatinib-dinatriumhexahydrat motsvarande 100 mg fostamatinib

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 100 mg tablett innehåller 23 mg natrium (från hjälpämnena och fostamatinib-dinatriumhexahydrat).

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 189,3 mg fostamatinib-dinatriumhexahydrat motsvarande 150 mg fostamatinib

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 150 mg tablett innehåller 34 mg natrium (från hjälpämnena och fostamatinib-dinatriumhexahydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter

Cirka 9,0 mm rund, bikonvex, mörkt orange filmdragerad tablett präglad med ”100” på ena sidan och ”R” på den andra.

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter

Cirka 7,25 mm x 14,5 mm oval, bikonvex, ljus orange filmdragerad tablett präglad med ”150” på ena sidan och ”R” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

TAVLESSE är avsett för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (se avsnitt 5.1).

4.2. Dosering och administreringsätt

Behandling med fostamatinib ska inledas och fortsatt övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Dosering

Dosen av fostamatinib måste anpassas individuellt baserat på patientens trombocytantal. Den lägsta dosen av fostamatinib som uppnår och bibehåller ett trombocytantal av minst 50 000/mikroliter ska användas. Dosjusteringar baseras på trombocytantalssvaret och tolerabiliteten (se tabell 2).

Rekommenderad startdos av fostamatinib är 100 mg två gånger om dagen.

Fyra veckor efter att behandling med fostamatinib har inletts kan dosen ökas till 150 mg två gånger om dagen, baserat på trombocytantal och tolerabilitet. En dygnsdos om 300 mg får inte överskridas.

Missad dos

Om patienter har missat att ta en dos med fostamatinib, ska de ta sin nästa dos vid den ordinarie tidpunkten.

Utsättning

Behandling med fostamatinib ska sättas ut efter 12 veckor, om inte trombocytantalet har ökat till en tillräckligt hög nivå för att undvika en kliniskt betydande blödning.

Övervakning och dosmodificeringar

Dosmodificeringar av fostamatinib rekommenderas baserat på tolerabilitet och trombocytantal. För att kunna hantera vissa biverkningar kan doseringen behöva avbrytas tillfälligt, sänkas eller sättas ut (se tabell 1 och tabell 2).

Klinisk hematologi, blodtryck och leverfunktionsvärden ska regelbundet övervakas under hela behandlingen med fostamatinib (se avsnitt 4.4.) och doseringen ska anpassas enligt beskrivningen i tabell 1. Om en patient till exempel står på maximal dos vid tiden för en biverkning skulle den första dosreduceringen ske från 300 mg/dag till 200 mg/dag.

Tabell 1: Dosreduceringschema

Daglig dos	Administrerad som:	
	FM	EM
300 mg/dag	150 mg	150 mg
200 mg/dag	100 mg	100 mg
150 mg/dag	150 mg ¹	---
100 mg/dag ²	100 mg ¹	---

¹ Fostamatinib en gång om dagen bör tas på morgonen.

² Om ytterligare dosreducering under 100 mg/dag behövs ska fostamatinib sättas ut.

Rekommenderade dosmodificeringar vid biverkningar tillhandahålls i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
Hypertoni	
Steg 1: systoliskt tryck 130-139 eller diastoliskt tryck 80-89 mmHg	Inled eller öka dosen av blodtryckssänkande läkemedel för patienter med förhöjd kardiovaskulär risk, och justera enligt behov tills blodtrycket (BT) är under kontroll. Om eftersträvat BT inte uppnåtts efter 8 veckor, sänk dosen fostamatinib till närmast lägre dagliga dos (se tabell 1).
Steg 2: systoliskt tryck minst 140 eller diastoliskt tryck minst 90 mmHg	Inled eller öka dosen av blodtryckssänkande läkemedel och justera enligt behov tills BT är under kontroll. Om BT förblir 140/90 mmHg eller högre under längre än 8 veckor, sänk fostamatinibdosen till närmast lägre dagliga dos (se tabell 1). Om BT förblir 160/100 mmHg eller högre under längre än 4 veckor trots aggressiv blodtryckssänkande behandling, avbryt eller sätt ut fostamatinib.
Hypertonisk kris: systoliskt tryck över 180 och/eller diastoliskt tryck över 120 mmHg	Avbryt eller sätt ut fostamatinib. Inled eller öka dosen av blodtryckssänkande läkemedel, och justera enligt behov tills BT är under kontroll. Om BT återgår till att vara lägre än eftersträvat BT, återuppta fostamatinib vid samma dagliga dos. Vid upprepat BT på 160/100 mmHg eller högre under längre än 4 veckor trots aggressiv blodtryckssänkande behandling ska fostamatinib sättas ut.
Levertoxicitet	
ASAT/ALAT är 3 x ULN eller högre och lägre än 5 x ULN	Om patienten är symtomatisk (t.ex. illamående, kräkningar, buksmärta): Avbryt fostamatinib. Upprepa leverfunktionstesterna var 72:a timme tills ALAT/ASAT-värdena inte längre är förhöjda (under 1,5 x ULN) och totalt BL förblir lägre än 2 x ULN. Återuppta fostamatinib vid närmast lägre dagliga dos (se tabell 1).
	Om patienten är asymtomatisk: Upprepa leverfunktionstesterna var 72:a timme tills ALAT/ASAT ligger under 1,5 x ULN och totalt BL förblir lägre än 2 x ULN. Överväg behandlingsavbrott eller dosreducering av fostamatinib om ALAT/ASAT och TBL förblir i denna kategori (ASAT/ALAT är 3 till 5 x ULN; och totalt BL förblir lägre än 2 x ULN). Vid behandlingsavbrott, återuppta fostamatinib vid närmast lägre dagliga dos (se tabell 1) när ALAT/ASAT inte längre är förhöjda (under 1,5 x ULN) och totalt BL förblir lägre än 2 x ULN.
ASAT/ALAT är 5 x ULN eller högre och totalt BL är lägre än 2 x ULN	Avbryt fostamatinib. Upprepa leverfunktionstesterna var 72:a timme: Om ASAT och ALAT sjunker, upprepa kontrollen tills ALAT och ASAT inte längre är förhöjda (under 1,5 x ULN) och totalt BL förblir lägre än 2 x ULN; återuppta fostamatinib vid närmast lägre dagliga dos (se tabell 1). Om ASAT/ALAT kvarstår vid 5 x ULN eller högre i 2 veckor eller längre, sätt ut fostamatinib.
ASAT/ALAT är 3 x ULN eller högre och totalt BL är större än 2 x ULN	Sätt ut fostamatinib.

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
Förhöjt okonjugerat (indirekt) BL i frånvaro av andra onormala leverfunktionsvärden	Fortsätt behandlingen med fostamatinib med tät övervakning, eftersom isolerad ökning av okonjugerat (indirekt) BL kan bero på UGT1A1-hämning.
Diarré	
Diarré	Behandla diarré med understödande åtgärder (t.ex. koständringar, hydrering och/eller läkemedel mot diarré) tidigt efter debuten tills symtomet/symtomen har försvunnit. Vid svårt/svåra symtom (grad 3 eller högre), avbryt behandlingen med fostamatinib tillfälligt. Om diarrén förbättras till mild (grad 1), återuppta fostamatinib vid närmast lägre dagliga dos (se tabell 1).
Neutropeni	
Neutropeni	Om det absoluta antalet neutrofiler minskar (ANC lägre än $1,0 \times 10^9/l$) och förblir lågt efter 72 timmar, avbryt behandlingen med fostamatinib tillfälligt tills antalet normaliserats (ANC större än $1,5 \times 10^9/l$). Återuppta fostamatinib vid närmast lägre dagliga dos (se tabell 1).

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; BT = blodtryck; BL = bilirubin; ULN = övre gränsen för normalvärdet ("upper limit of normal"); ANC = absolut antal neutrofiler ("absolute neutrophil count")

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Fostamatinib får inte ges till patienter med grav leverfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning ska leverfunktionen övervakas under hela behandlingen med fostamatinib. Doseringsschemat kan behöva justeras i enlighet med trombocytantalet och tolerabiliteten (se tabell 1 och tabell 2, samt avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

Pediatrisk population

Fostamatinib ska inte användas till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom biverkningar på aktivt växande benvävnad har setts i prekliniska studier (se avsnitt 5.3).

Administreringsätt

Endast för oral användning.

Tabletterna ska tas hela, med eller utan föda, 2 gånger dagligen (se avsnitt 5.2). Vid magbesvär kan tabletterna tas tillsammans med föda.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4. Varningar och försiktighet

Informationen bygger på en placebokontrollerad ITP-population om inte annat anges.

Hjälpämnen:

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter innehåller 23 mg natrium per tablett, vilket motsvarar 1,2 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 g natrium för vuxna.

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter innehåller 34 mg natrium per tablett, vilket motsvarar 1,7 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 g natrium för vuxna.

Hypertoni

I det studerade dosintervallet för friska frivilliga verkar effekten av R406 (den primära aktiva metaboliten av fostamatinib) på blodtrycket vara dosberoende och variera mellan patienter. I den placebokontrollerade ITP-populationen rapporterades ökat blodtryck, inklusive utveckling av hypertoni, hos patienter som behandlades med fostamatinib. Hypertonisk kris inträffade hos 1 patient (1 procent). Patienter med befintlig hypertoni kan vara mer känsliga för fostamatinibs hypertensiva effekter. I kliniska studier försvann blodtryckseffekterna inom en vecka efter avbruten behandling.

Patientens blodtryck ska kontrolleras varannan vecka tills det har stabiliserats, följt av varje månad, och blodtryckssänkande behandling ska justeras eller inledas för att säkerställa bibehållen blodtryckskontroll under behandlingen med fostamatinib. Vid kvarstående förhöjt blodtryck trots lämplig behandling, ska läkaren överväga att avbryta, minska eller sätta ut dosen av fostamatinib (se avsnitt 4.2).

Onormala leverfunktionstester och risk för levertoxicitet

I de placebokontrollerade studierna visade laborietester på maximala ALAT/ASAT-nivåer över 3 x den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 9 procent av patienterna som fick fostamatinib, men inte hos någon patient som fick placebo.

Knapphändiga data tyder på en ökad risk för hyperbilirubinemi hos patienter med genetisk polymorfism av UGT1A1, t.ex. Gilbert. Täta kontroller rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Hos samtliga patienter återgick transaminasvärdena i allmänhet till baslinjenivåerna inom 2 till 6 veckor efter dosjustering. Leverfunktionsvärden ska kontrolleras varje månad under behandlingen. Om ALAT eller ASAT ökar mer än 3 x ULN ska läkaren hantera levertoxicitet genom att avbryta, minska eller sätta ut behandlingen. Samtidiga ökning av totalt bilirubin större än 2 x ULN ska leda till behandlingsutsättning (se avsnitt 4.2).

Blodkroppsräkning

Läkaren ska övervaka blodkroppsräkningar, inklusive antalet trombocyter, varje månad tills ett stabilt trombocytantal (på minst 50 000/mikroliter) har uppnåtts. Därefter ska läkaren regelbundet övervaka blodkroppsräkningar, inklusive neutrofiler.

Diarré

Diarré är den vanligaste biverkningen vid fostamatinib-behandling, men svår diarré inträffade hos 1 procent av patienterna. Patienter ska övervakas avseende utvecklingen av diarré och behandlas med understödjande åtgärder (t.ex. koständringar, hydrering och/eller läkemedel mot diarré) tidigt efter symtomdebuten. Vid svår diarré (grad 3 eller högre) ska behandlingen med fostamatinib avbrytas tillfälligt, sänkas eller sättas ut (se avsnitt 4.2).

Neutropeni

Neutropeni inträffade hos 7 procent av patienterna som behandlades med fostamatinib; febril neutropeni inträffade hos 1 procent av patienterna. Patienter med neutropeni kan vara mer mottagliga för infektioner.

Läkaren ska varje månad övervaka det absoluta antalet neutrofiler. Läkaren ska hantera toxicitet genom att tillfälligt avbryta, minska eller sätta ut fostamatinibbehandlingen (se avsnitt 4.2).

Infektioner

Infektioner, såsom pneumoni och luftvägsinfektioner, har rapporterats under kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Patienten ska övervakas avseende infektioner under behandlingen. Nyttariskförhållandet av fortsatt behandling under en infektion ska utvärderas av läkaren.

Benremodellering

Eftersom studier *in vitro* har visat att fostamatinib inte bara är inriktat på SYK utan också på andra tyrosinkinaser som deltar i benmetabolismen (t.ex. VEGFR, RET) är eventuella oriktade effekter på remodellering och nybildning av ben ännu inte fastställda, särskilt för patienter med osteoporos, patienter med frakturer eller för unga vuxna där epifysen ännu inte vuxit ihop. Noggrannare övervakning av dessa patienter rekommenderas därför. Nyttariskförhållandet av fortsatt behandling under läkningen av en benfraktur ska noga utvärderas av läkaren.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på fostamatinib

Vid samtidig användning av rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare (600 mg en gång om dagen under 8 dagar), med en enkeldos om 150 mg fostamatinib minskade AUC (arean under koncentrationskurvan) för R406 med 75 procent och C_{max} med 59 procent.

Vid samtidig användning av fostamatinib med starka CYP3A4-inducerare minskar exponeringen för R406, vilket kan leda till nedsatt effekt. Därför rekommenderas inte samtidig användning av fostamatinib och starka CYP3A4-inducerare.

Vid samtidig användning av fostamatinib och starka CYP3A4-hämmare ökar exponeringen för R406 (den primära aktiva metaboliten), vilket kan öka risken för biverkningar. Vid sådan samtidig användning ska patienten övervakas avseende toxicitet av fostamatinib, som kan kräva dosreducering (se tabell 2). Vid kortvarig behandling med starka CYP3A4-hämmare, t.ex. antimykotika eller antibakteriell behandling, kan reducerad dos av fostamatinib vara berättigat redan från start av den kompletterande behandlingen. I närvaro av en stark CYP3A4-hämmare bör dosfrekvensen av fostamatinib halveras (dvs. från 150 mg två gånger om dagen till 150 mg en gång om dagen eller från 100 mg två gånger om dagen till 100 mg en gång om dagen). Läkaren bör överväga att återinsätta den dos av fostamatinib som användes före samtidig användning av en stark CYP3A4-hämmare, 2 till 3 dagar efter utsättningen av hämmaren.

Vid samtidig användning av ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare (200 mg två gånger om dagen under 3,5 dagar), och en enkeldos om 80 mg fostamatinib (0,53 gånger 150 mg-dosen) ökade AUC för R406 med 102 procent och C_{max} med 37 procent.

Övriga läkemedel som kan vara starka hämmare av CYP3A4 vid samtidig administrering med fostamatinib är:

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

Vid samtidig användning av verapamil, en måttlig CYP3A4-hämmare (80 mg tre gånger om dagen under 4 dagar), med en enkeldos om 150 mg fostamatinib ökade AUC för R406 (den primära aktiva metaboliten) med 39 procent och C_{max} med 6 procent.

Ökat gastriskt pH påverkar inte exponeringen av R406

Samtidig administrering av fostamatinib med 150 mg ranitidin, en H₂-blockerare som ökar gastriskt pH, hade ingen kliniskt relevant effekt på R406-exponeringen.

Effekter av fostamatinib på andra läkemedel

CYP3A4-substrat

Samtidig användning av fostamatinib kan öka den systemiska exponeringen av vissa läkemedel som är substrat för CYP3A4. Patienter ska övervakas avseende toxicitet av CYP3A4-substratläkemedel, som kan kräva dosreducering när de ges tillsammans med fostamatinib.

Vid samtidig användning av simvastatin (enkeldos 40 mg) och fostamatinib 100 mg administrerat två gånger om dagen ökade AUC för simvastatin med 64 procent och C_{max} med 113 procent. AUC för simvastatinsyra ökade med 66 procent och C_{max} med 83 procent.

Vid samtidig användning av midazolam (enkeldos 7,5 mg) och fostamatinib 100 mg administrerat två gånger om dagen ökade AUC för midazolam med 23 procent och C_{max} med 9 procent.

Vid samtidig användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel, som innehöll 0,03 mg etinylöstradiol, och fostamatinib 100 mg administrerat två gånger om dagen, ökade AUC med 28 procent och C_{max} med 34 procent.

BCRP- och P-gp-substrat

Samtidig användning av fostamatinib kan öka koncentrationerna av P-gp-substrat (t.ex. digoxin) och BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin). Dessa läkemedels toxicitet bör övervakas eftersom en dosreducering kan krävas när läkemedlen ges samtidigt med fostamatinib. För rosuvastatin ska byte till annan behandling övervägas, och för digoxin kan ytterligare terapiövervakning behövas.

Vid samtidig användning av rosuvastatin (enkeldos 20 mg) och fostamatinib 100 mg administrerat två gånger om dagen ökade AUC för rosuvastatin med 95 procent och C_{max} med 88 procent.

Vid samtidig användning av digoxin (0,25 mg en gång om dagen) och fostamatinib 100 mg administrerat två gånger om dagen ökade AUC för digoxin med 37 procent och C_{max} med 70 procent.

CYP2C8-substrat

Samtidig användning av fostamatinib påverkar inte exponeringen av läkemedel som är substrat för CYP2C8. Ingen dosjustering behövs för CYP2C8-substratläkemedel.

Vid samtidig användning av pioglitazon (enkeldos 30 mg) och fostamatinib 100 mg administrerat två gånger om dagen ökade AUC för pioglitazon med 18 procent och C_{max} med 17 procent. Hydroxyl-pioglitazon AUC och C_{max} minskade med 10 procent respektive 9 procent.

Effekt på warfarin

Eftersom SYK-hämning kan ha potentiella effekter på trombocyttaggregationen ska blodförtunnande effekt (t.ex. INR) övervakas i relevanta fall när antikoagulantia med ett smalt terapeutiskt index, såsom warfarin, administreras samtidigt med fostamatinib.

Samtidig administrering med JAK-hämmare, TPO-RA, rituximab och andra immunmodulerande medel har inte undersökts.

In vitro-studier

Fostamatinib är en hämmare av human P-gp-effluxtransportör *in vitro*.

CYP3A4 och UGT1A9 deltar i metabolismen av R406. R406 är ett substrat till P-gp men inte till andra primära transportörer (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 och BCRP). R406 kan hämma CYP3A4 och BCRP, och kan inducera CYP2C8-aktivitet. R406 är inte en hämmare av CYP2C8 och UGT2B7.

R406 är en hämmare av UGT1A1. Hämmning av UGT1A1 kan leda till ökat okonjugerat bilirubin i frånvaro av andra onormala leverfunktionvärden. Patienter ska övervakas avseende toxicitet av läkemedel som genomgår omfattande metabolism via UGT1A1.

Även om R406 inte uppvisar inhibitorisk aktivitet mot UGT2B7 *in vitro* och anses vara en svag UGT1A1-hämmare *in vivo*, har inte effekten på andra UGT bestämts. Potentialen för farmakokinetisk läkemedelsinteraktion vid samtidig administrering med paracetamol är därför ännu inte fastställd.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst en månad efter den sista dosen.

Graviditet

Baserat på fynd i djurstudier och dess verkningsmekanism, kan fostamatinib orsaka fosterskada vid administrering till gravida kvinnor. Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret.

Graviditeter under de kliniska prövningarna ledde till både friska nyfödda barn och dödfödda barn/spontana aborter och till missfall (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Om en patient blir gravid medan hon tar fostamatinib, ska behandlingen sättas ut. Fostamatinib är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om fostamatinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djurstudier har visat att metaboliter av fostamatinib utsöndras i mjölken (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Amningen ska avbrytas under behandling med fostamatinib och under minst en månad efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data angående effekten av fostamatinib på fertiliteten. Baserat på den påträffade sänkta dräktighetsfrekvensen i djurstudier kan fostamatinib påverka kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

Djurstudier visar ingen påverkan på manlig fertilitet. Då det inte finns några belägg för mutagen eller klastogen potential, finns inga farhågor för medfödda defekter som medieras av mannen.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fostamatinib förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienten ska undvika att framföra fordon eller använda maskiner vid yrsel.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I de placebokontrollerade ITP-studierna utgjordes de allvarliga biverkningarna av febril neutropeni, diarré, pneumoni och hypertensiv kris, som var och en inträffade hos 1 procent av patienterna som fick fostamatinib. Allvarliga biverkningar som setts hos patienter som fick fostamatinib innefattade dessutom dyspné och hypertoni (båda 2 procent); samt neutropeni, artralgi, bröstsmärta, diarré, yrsel, nefrolitiasis, smärta i extremitet, tandvärk, synkope och hypoxi (samtliga 1 procent).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna redovisas från de placebokontrollerade kliniska prövningarna och är ordnade enligt primär organsystemklass (SOC) för varje föredragen term i MedDRA. Biverkningarna rangordnas efter frekvens inom varje SOC, och redovisas efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningslista i tabellform

MedDRA SOC	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Lunginflammation
	Vanliga	Övre luftvägsinfektion, luftvägsinfektion, bronkit, nedre luftvägsinfektion, viral övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Neutropeni, febril neutropeni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel
	Vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hypertensiv kris
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, frekventa tarmtömningar
	Vanliga	Övre buksmärta, bukbesvär
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, erytematösa utslag, makulära utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Bröstsmärta, utmattning, influensaliknande sjukdom
Undersökningar	Mycket vanliga	Alaninaminotransferas-stegring, aspartataminotransferas-stegring, ökat blodtryck (BT), onormalt diastoliskt BT, ökat diastoliskt BT, ökat systoliskt BT, förhöjda leverenzym, onormalt leverfunktionstest
	Vanliga	Minskat antal neutrofiler

Beskrivning av utvalda biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna associerade med fostamatinib var hypertoni, onormala leverfunktionstester, diarré, neutropeni och infektioner.

Hypertoni

Ökningar av blodtrycket var dosberoende i tidiga studier med fostamatinib hos friska patienter (se avsnitt 4.4). Hypertonihändelser var reversibla inom ett fåtal dagar efter att dosen sattes ut hos dessa patienter.

I den placebokontrollerade ITP-populationen rapporterades hypertoni-relaterade biverkningar hos 27,5 procent av de patienter som fick fostamatinib och hos 12,5 procent av de patienter som fick placebo i de placebokontrollerade studierna. De hypertoni-relaterade biverkningarna var oftast lindriga eller måttliga i svårighetsgrad: 2 patienter som fick fostamatinib och 1 patient som fick placebo upplevde allvarlig hypertoni. Hypertensiva kriser rapporterades som en allvarlig biverkning och inträffade hos 1 patient (1 procent) som fick fostamatinib. Dosmodifiering (minskning eller avbrott) krävdes för 4 patienter som fick fostamatinib, men inte för någon placebopatient. Studieläkemedlet återkallades på grund av en hypertoni-relaterad biverkning hos 1 patient som fick placebo, men inte för någon patient som fick fostamatinib.

Hos cirka 20 procent av patienterna som fick fostamatinib krävdes minst 1 åtgärd för hypertoni-relaterade händelser: ökning av blodtryckssänkande läkemedel och/eller ett nytt blodtryckssänkande läkemedel.

Onormala leverfunktionstester och risk för levertoxicitet

Lätt till måttligt förhöjda leverenzymnivåer (ALAT och ASAT) sågs hos fostamatinib-behandlade patienter i fas 1-studier på friska frivilliga, och oftare vid de högre testade doserna (250 mg oralt två gånger om dagen). Dessa förändringar var lindriga och samtliga var reversibla (se avsnitt 4.4).

I den placebokontrollerade ITP-populationen rapporterades biverkningen transaminasstegring (förhöjt ALAT och förhöjt ASAT) hos 11 procent och 9 procent av patienterna som fick fostamatinib. Alla transaminasstegringar var lindriga eller måttliga i svårighetsgrad och dosmodifiering (dosreducering eller dosavbrott) krävdes hos 8 patienter. En patient avbröt behandling med fostamatinib på grund av transaminasstegring (förhöjt ALAT); stegringen försvann efter att behandlingen sattes ut.

I den placebokontrollerade ITP-populationen visade laborietester maximala ALAT/ASAT-nivåer över 3 x den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 9 procent av patienterna som fick fostamatinib men inte hos någon patient som fick placebo. De maximala ALAT- och/eller ASAT-nivåerna var > 10 x ULN hos 1 patient som fick fostamatinib. Transaminasstegringarna återgick till baslinjenivåerna inom 2 till 4 veckor efter dosmodifiering. Mediantiden (intervall) till transaminasstegringens debut var 58 dagar (43 till 127), och mediandurationen (intervall) för varje händelse var 14,5 dagar (6 till 28 dagar).

Diarré

Mag-tarmbesvär, särskilt icke-infektiösa diarréfall, tillhörde de vanligaste biverkningarna som rapporterades från patienter som behandlades med fostamatinib under hela det kliniska utvecklingsprogrammet. Icke-infektiösa diarréfall anses definitivt vara relaterade till behandling med fostamatinib (se avsnitt 4.4).

I den placebokontrollerade ITP-populationen var icke-infektiös diarré det vanligaste rapporterade mag-tarmbesväret, och sågs hos 31 procent av de patienter som fick fostamatinib. Icke-infektiösa diarréfall var oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad. De flesta av patienterna med måttlig diarré fick medel mot diarré (loperamid) för att lindra symtomen. Svår diarré rapporterades hos 1 procent av patienterna som fick fostamatinib under den placebokontrollerade perioden. Dosmodifieringar (avbrott

eller minskning) rapporterades för cirka 5 procent av patienterna som fick fostamatinib. Emellertid sattes studieläkemedlet ut på grund av biverkningar av diarré hos en enda patient som tog fostamatinib under den placebokontrollerade perioden.

Cirka 25 procent av patienterna som fick fostamatinib upplevde icke-infektiös diarré under de första 12 behandlingsveckorna under den placebokontrollerade perioden. Bland de patienter som fick fostamatinib som hade måttlig eller svår diarré var mediantiden till debuten av måttlig eller svår diarré 57 dagar, och händelsernas medianduration var cirka 15 dagar.

Neutropeni

I den initiala fas 1-studien på människor såg man att fostamatinibs biologiskt aktiva komponent framkallade signifikant sänkta neutrofilnivåer vid högre fostamatinib-doser (upp till 300 mg två gånger om dagen), som var snabbt reversibla vid utsatt behandling (se avsnitt 4.4). Återhämtningshastigheten tydde mer på en compartmenteffekt än på en effekt på progenitorer. Denna effekt på neutrofiler sågs i alla kliniska program.

I den placebokontrollerade ITP-populationen rapporterades neutropenibiverkningar hos 7 procent av patienterna i fostamatinib-gruppen, men inte hos någon patient i placebogruppen. De flesta av neutropenibiverkningarna var inte förknippade med en infektion och var lindriga eller måttliga i svårighetsgrad. Svår neutropeni rapporterades hos 2 patienter, varav 1 var en allvarlig biverkning bestående av febril neutropeni som hänfördes till en okänd infektion. Hos tre patienter krävdes dosmodifiering för neutropeni per protokoll, och hos 1 patient sattes studieläkemedlet ut på grund av neutropeni. Samtliga neutropenibiverkningar utom 1 försvann till studiens slut.

I den placebokontrollerade ITP-populationen minskade antalet neutrofiler hos 2 patienter som fick fostamatinib och inga patienter som fick placebo, till mellan $\geq 0,5$ och $< 1,0 \times 10^9/l$. Hos sju patienter som fick fostamatinib och 1 patient som fick placebo minskade antalet neutrofiler till mellan $\geq 1,0$ och $< 1,5 \times 10^9/l$. Ingen patient hade en minskning av antalet neutrofiler till $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infektioner

I den placebokontrollerade ITP-populationen rapporterades infektionsrelaterade biverkningar hos 30 procent av patienterna som fick fostamatinib och 20 procent av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). Luftvägsinfektioner stod för 60 procent av biverkningarna i fostamatinib-gruppen och 40 procent av händelserna i placebogruppen. Inga systemiska opportunistiska infektioner rapporterades i fostamatinib-programmet. Allvarliga biverkningar i form av infektioner var mindre vanliga. I allvarliga infektionshändelser ingick pneumoni och influensaliknande sjukdom (1 patient vardera i fostamatinib-gruppen) samt sepsis (1 patient i placebogruppen). En patient i fostamatinib-gruppen avbröt studiebehandlingen på grund av infektion (pneumoni). Neutropeni var bara i sällsynta fall förknippad med infektion.

Äldre

Av det totala antalet patienter i de kliniska studierna av fostamatinib var 16,4 procent 65 år eller äldre, medan 2,4 procent var 75 år eller äldre. I allmänhet var biverkningsincidenserna högre i den äldre populationen.

Av de patienter som var 65 år eller äldre fick 6 (21 procent) patienter allvarliga biverkningar och 5 (18 procent) patienter biverkningar som ledde till utsatt behandling, medan 7 (9 procent) och 5 (7 procent) patienter under 65 års ålder fick allvarliga biverkningar respektive biverkningar som ledde till utsatt behandling. Av de patienter som var 65 år eller äldre upplevde 11 (39 procent) patienter hypertoni efter att ha fått fostamatinib, mot 2 (18 procent) av dem som fick placebo, jämfört med 17 (23 procent) patienter under 65 års ålder och 4 (11 procent) av dem som fick placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9. Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för överdosering med fostamatinib, och mängden R406 som avlägsnas genom dialys är försumbar. Det finns ingen erfarenhet av överdosering i det kliniska utvecklingsprogrammet. Vid en överdosering ska läkaren noga övervaka patienten avseende tecken och symtom på biverkningar såsom beskrivs i avsnitt 4.2, samt behandla biverkningarna med understödande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, andra systemiska hemostatika. ATC-kod: B02BX09

Verkningsmekanism

Fostamatinib medierar effektivt sin aktivitet genom sin primära metabolit, R406, som är en tyrosinkinashämmare med påvisad aktivitet mot mjält-tyrosinkinase ("spleen tyrosine kinase", SYK). R406 hämmar signalöverföringen av B-cellsreceptorer och Fc-aktiverande receptorer, som spelar en avgörande roll i det antikroppsmedierade cellsvaret. Fostamatinibmetaboliten R406 minskar den antikroppsmedierade nedbrytningen av trombocyter.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av fostamatinib har påvisats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier (C788-047 and C788-048) på vuxna patienter med tidigare behandlad kvarstående (3–12 månader efter diagnos) eller kronisk (längre än 12 månader efter diagnos) ITP.

Randomiserade, placebokontrollerade studier

I två identiska, dubbelblinda, placebokontrollerade studier som utfördes i olika länder registrerades sammanlagt 150 patienter med kvarstående eller kronisk ITP som hade ett otillräckligt svar på tidigare behandling (med kortikosteroider, immunglobuliner, splenektomi, och/eller trombopoietinreceptoragonister).

För varje studie randomiserades patienterna 2:1 till fostamatinib eller placebo under 24 veckor. Randomiseringen stratifierades efter tidigare splenektomi och trombocytopenins svårighetsgrad. Stabil samtidig ITP-behandling (glukokortikoider [högst 20 mg prednison motsvarande per dag], azatioprin eller danazol) tilläts, och akutbehandling medgavs vid behov. Samtliga patienter fick först studieläkemedlet vid 100 mg två gånger om dagen (eller matchande placebo). Baserat på trombocytantal och tolerabilitet trappades dosen upp till 150 mg två gånger om dagen (eller matchande placebo) för 86 procent av patienterna vid vecka 4 eller senare.

Patienterna som registrerades i de placebokontrollerade studierna hade en medianålder av 54 år (intervall: 20 till 88 år; medianåldern i C788-047 var 57,0 och i C788-048 var den 49,5 år). De flesta av dessa var kvinnor (61 procent) och vita (93 procent). Föregående ITP-behandlingar varierades (median på 3, intervall på 1–14), där de vanligaste var kortikosteroider (94 procent), immunglobuliner (53 procent) och trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA) (48 procent). De flesta av patienterna hade kronisk ITP (93 procent), med en mediantid efter ITP-diagnosen på 8,5 år, och 35 procent hade genomgått splenektomi. Vid baslinjen var trombocytantalets medianvärde 16 000/ μ l (där nästan

hälften [45 procent] understeg 15 000/ μ l), och 47 procent stod på stabil ITP-behandling. Av de 102 patienterna med ITP som fick fostamatinib var 28 (27 procent) 65 år och äldre, medan 11 (11 procent) var 75 år och äldre.

I studie C788-047 randomiserades 76 patienter, 51 till fostamatinib-gruppen och 25 till placebogrupper. I studie C788-048 randomiserades 74 patienter, 50 till fostamatinib-gruppen och 24 till placebogrupper. Fostamatinibs effekt byggde på det primära effektmåttet stabilt trombocytsvar (minst 50 000/ μ l vid minst 4 av de 6 besöken mellan vecka 14 till 24). Studieresultaten för C788-047 och C788-048 visas i tabell 4.

Tabell 4: Studieresultat från placebokontrollerade kliniska studier

Studie- resultat	Statistiska parametrar	Studie C788-047		Studie C788-048		Samlade studier		Refraktär population ⁶	
		Fosta (N=51)	PBO (N=25)	Fosta (N=50)	PBO (N=24)	Fosta (N=101)	PBO (N=49)	Fosta (N=72)	PBO (N=33)
Stabilt trombocytsva- r ^{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-värde	p ³ = 0,0471		ej signifikant		p ³ = 0,0071		P ³ = 0,0287	
Uppfyllda kriterierna för C788- 049 ⁴ vecka 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Slutförd studie (vecka 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Innefattar alla patienter med uppmätta trombocytantal och utesluter patienter vars trombocytantal mättes efter akutbehandling efter vecka 10.

² Stabilt trombocytsvar definierades prospektivt som ett trombocytantal av minst 50 000/ μ l vid minst 4 av de 6 besöken mellan vecka 14 och 24.

³ p-värde från Fishers exakta test

⁴ C788-049: öppen förlängningsstudie

⁵ Patienter som inte svarade på behandling efter 12 veckor uppfyllde kriterierna för registrering i öppen förlängningsstudie.

⁶ Refraktär patientpopulation definieras som en undergrupp av patienter som har fått tre eller flera tidigare ITP-behandlingar

Fosta = fostamatinib, PBO = placebo; ej signifikant = Uppvisade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmar

Ett första behandlingssvar (trombocytantal \geq 50 000/mikroliter) sågs inom 6 veckor för de flesta av de svarande patienterna (11 av 17 svarande) och inom 12 veckor för alla stabilt svarande patienter.

Bland de stabilt svarande patienterna ökade trombocytantalets medianvärde till 95 000/mikroliter tvärs över besöken efter baslinjen, med ett maximum av 150 000/mikroliter. Akutmedicin krävdes av 30 procent respektive 45 procent av patienterna som fick fostamatinib respektive placebo.

Under de placebokontrollerade studierna inträffade blödningsincidenser hos 29 procent respektive 37 procent av patienterna i fostamatinib- respektive placeboarmarna. Incidensen av måttliga eller svåra blödnings-relaterade biverkningar (16,3 procent mot 9,9 procent) och allvarliga biverkningar (10,2 procent mot 5,0 procent) var omkring dubbelt så hög i placebogrupper som i fostamatinib-gruppen. En enda patient som behandlades med fostamatinib upplevde en svår blödningsrelaterad händelse (kontusion), medan tre patienter som behandlades med placebo upplevde allvarliga händelser (gastrointestinalblödning, menorrhagi och petekier). Sammanfattningsvis sågs trender för färre blödningsrelaterade biverkningar med fostamatinib jämfört med placebo. Skillnaderna mellan grupperna var inte statistiskt signifikanta.

Gruppenanalyser

Trombocytantalssvar för patienter som behandlades med Tavlesse analyserades ytterligare, såsom framgår av tabell 5. Resultat visas för både den samlade populationen (från studierna C788-047 och C788-048) och en refraktär patientpopulation som definieras som den undergrupp av patienter som har

fått tre eller flera tidigare ITP-behandlingar. För alla trombocytantalparametrar är resultaten för den samlade populationen jämförbara med den refraktära patientpopulationen.

Tabell 5: Sammanfattning av trombocytantalparametrar per undergrupp – samlad patientpopulation (C788-047 och C788-048) och refraktär patientpopulation

Parametrar	Samlad population Fostamatinib N=101	Refraktär patientpopulation Fostamatinib N=72
Patient med trombocyt svar ($\geq 50\ 000/\mu\text{L}$) vecka 12, n (%)		
Ja	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Nej	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Förändring av trombocytantal ($/\mu\text{L}$) från baslinjen vecka 12		
Median	4 000	3 000
Intervall	(-15 000, 220000)	(-5 000, 159 000)
Median för trombocytantal ($/\mu\text{L}$) över tid		
Medianvärde	22 000	16 750
Intervall	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

Förlängningsstudie

C788-049-prövningen är en öppen förlängningsstudie. Patienter från C788-047 och C788-048 som slutförde 24 veckors behandling, eller inte svarade på behandling efter 12 veckor, uppfyllde kriterierna för att registreras i studien. Patienterna förblev blindade från den föregående studien vad gäller tilldelad behandling (fostamatinib eller placebo), varför deras startdos i denna studie baserades på deras slutgiltiga trombocytantal.

För C788-049-prövningen registrerades 123 patienter, 44 patienter som tidigare randomiserats till placebo och 79 patienter som tidigare randomiserats till fostamatinib.

Placebo-crossover: I en prospektivt definierad analys utvärderades de 44 patienter som behandlats med placebo i den tidigare studien avseende stabilt svar för fostamatinib (från studiens första 24 veckor), med deras placebodata som jämförelse för detta objektiva mått. Tio av dessa patienter (22,7 procent) (bl.a. en patient som klassificerades som svarande på placebo i den tidigare studien) uppfyllde kriterierna för stabilt svar. Skillnaden i svar från fostamatinib jämfört med placebo var därmed 20,5 procent (95-procentigt KI = 8,5–32,4).

Förlängning: Av patienterna som hade uppnått ett stabilt svar i C788-047-, C788-048- och C788-049-prövningarna bibehöll 18 patienter ett trombocytantal på minst 50 000/mikroliter under 12 månader eller längre.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för fostamatinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av trombocytopeni för patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling (t.ex. kortikosteroider), (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering sker en snabb omvandling av fostamatinib (pro-drug) till dess aktiva metabolit R406, troligen via enzymer i tarmarna.

Efter oral administrering av fostamatinib låg medelvärdet av absolut oral biotillgänglighet av R406 på 55 procent, med hög variabilitet (intervall 30–85 procent). Medianvärdet av T_{\max} för R406 ligger på cirka 1,5 timmar (intervall: 1 till 4 timmar). Försumbara nivåer av fostamatinib påträffades i plasma.

Efter en enstaka 150 mg oral dos av fostamatinib ligger medelvärdet (\pm standardavvikelse [SD]) av uppskattade exponeringar för R406 på 550 (\pm 270) ng/ml för C_{\max} och 7 080 (\pm 2 670) ng/ml för arean under koncentrationskurvan (AUC). R406-exponeringen är huvudsakligen proportionell mot dosen upp till 200 mg två gånger om dagen (1,3 gånger 150 mg-dosen). R406 ackumuleras ungefär 2 till 3 gånger efter dosering två gånger om dagen vid 100–160 mg (0,67 till 1,06 gånger 150 mg-dosen).

Distribution

Fostamatinib är starkt bundet till plasmaproteiner (98,3 procent i humant plasma) och distribueras reversibelt in i blodkroppar. Medelvärdet (\pm SD) av distributionsvolymen vid steady-state för R406 är 256 (\pm 92) l.

Metabolism

Fostamatinib metaboliseras i tarmen av alkalisk fosfatas till den primära aktiva metaboliten, R406. R406 genomgår omfattande metabolism, huvudsakligen via CYP450-medierad oxidering (av CYP3A4) och glukuronidering (av UDP glukuronosyltransferas [UGT]1A9). R406 är den dominerande komponenten i den systemiska cirkulationen, och det fanns bara minimal exponering för R406-metaboliter.

Eliminering/Utsöndring

Hos människa ligger medelvärdet (\pm SD) av den terminala halveringstiden för R406 på cirka 15 (\pm 4,3) timmar. Cirka 20 procent av den administrerade radioaktiviteten återfanns i urinen, främst i form av en N-glukuronid av R406. Den renala elimineringen av modersubstansen var låg. Den kvarvarande radioaktiviteten (~80 procent) återfanns i avföringen, främst företrädd av 2 primära metaboliter av R406.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för R406 är linjär och exponeringen är huvudsakligen proportionell mot dosen upp till 200 mg två gånger om dagen (1,3 gånger 150 mg-dosen). R406 ackumuleras cirka 2 till 3 gånger efter dosering två gånger om dagen vid 100–160 mg (0,67 till 1,06 gånger 150 mg-dosen).

Livsmedelsinteraktion

Administrering av fostamatinib med en kalori- och fettrik måltid (där cirka 150, 250 respektive 500–600 kalorier kommer från protein, kolhydrater respektive fett) ökade R406 AUC med 23 procent och C_{\max} med 15 procent, vilket visar att fostamatinib kan administreras med eller utan mat.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser visar att fostamatinib inte förändras baserat på ålder, kön eller ras/ethnicitet.

Fostamatinibs farmakokinetiska egenskaper förändras inte hos personer med njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CLcr] = 30 till < 50 ml/min, uppskattat genom Cockcroft Gault-ekvation och terminal njurinsufficiens som kräver dialys), eller leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A, B och C).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I två rättstudier med fostamatinib under 4 veckor (med kalcium- och natriumsalterna) sågs kondrodystrofi i lårbenshuvudet hos vissa djur i de högsta dosgrupperna (som fortfarande var juvenila/unga under behandlingsintervallet) vilken inte var fullständigt reversibel vid återhämtningstidens slut.

I en 1-månadsstudie på juvenila kaniner orsakade fostamatinib dysplasi av tillväxtplattan i proximala femur och (femurtibiala) knäleden samt minskad benmärgscellularitet i femur och sternum vid 30 och 60 mg/kg/dag. Ökad degeneration/nekros av ovarialfolliklarna inträffade hos kvinnor vid alla dosnivåer av fostamatinib (inklusive 10 mg/kg/dag). De noterade förändringarna i tillväxtplattorna och äggstockarna är förenliga med en antiangiogen effekt.

Fostamatinib var inte karcinogent i en 2-årsstudie på möss vid daglig tillförsel genom oral sondmatning i doser upp till 500/250 mg/kg/dag, och var inte karcinogent hos råttor vid tillförsel genom oral sondmatning vid 45 mg/kg/dag. Fostamatinib och dess främsta aktiva metabolit (R406) var inte mutagena i en omvänd mutationsassay på bakterier (Ames) *in vitro* eller klastogena i ett *in vitro*-test av kromosomavvikelser i humana lymfocyter eller i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Studier på djur har inte uppvisat någon biverkning på manlig fertilitet. Då det inte finns några belägg för en mutagen eller klastogen potential finns det inga farhågor för medfödda defekter som medieras av mannen. I en fertilitetsstudie med oralt fostamatinib var alla parningsparametrar hos hanrättor (t.ex. tid till parning, framgångsrik avel), spermiebedömningar (t.ex. antal och rörlighet) och organviktsparametrar (t.ex. kombinerad testisvikt) opåverkade av doser så höga som 40 mg/kg/dag. Denna dos ger en AUC för R406 som är cirka 3,8 gånger så stor som den för maximal rekommenderad human dos (MRHD). Samtliga parnings- och fertilitetsparametrar hos honrättor var opåverkade av doser så höga som 11 mg/kg/dag. Denna dos skulle ge en AUC för R406 liknande den för MRHD. En lätt nedgång i dräktighetstalen och en ökad postimplantationsförlust sågs vid 25 mg/kg/dag. Denna dos skulle ge en AUC för R406 som är 2,6 gånger så stor som den för MRHD.

I djurreproduktionsstudier ledde administrering av fostamatinib till dräktiga råttor och kaniner under organogenesen till oönskade utvecklingseffekter såsom embryo-fetal mortalitet (postimplantationsförlust), tillväxtförändringar (lägre fostervikt) samt strukturella avvikelser (variationer och missbildningar) vid maternella exponeringar (AUC) på cirka 0,3 respektive 10 gånger den mänskliga exponeringen vid maximal rekommenderad human dos (MRHD).

En lätt nedgång i dräktighetstalen och ökad postimplantationsförlust sågs hos honrättor. Icke-kliniska studier har fastställt att administreringen av fostamatinib under dräktigheten kan öka risken för embryoförluster, försena tillväxten samt främja specifika njurmissbildningar (såsom agenes) och förknippade urogenitala (t.ex. urinledaren) vävnader, samt variationer/missbildningar i större kärl och skelettutvecklingen. Dessa effekter är förenliga med de kända målen för fostamatinib, såsom Syk (mål), VEGFR-2 ("off target") och Ret-kinas ("off target"). Baserat på prekliniska studier förväntas inga latenta problem med den kvinnliga fertiliteten efter att fostamatinib satts ut.

Hos dräktiga råttor och kaniner befanns R406 passera placenta. De maternella plasmakoncentrationerna av R406 var högre än de fetala plasmakoncentrationerna av R406.

Hos gnagare spårades R406 i modersmjölken i koncentrationer som var 5 till 10 gånger högre än i maternell plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Natriumvätekarbonat

Natriumstärkelseglykolat, (typ A)

Povidon (K30)

Magnesiumstearat

Filmdragering
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Makrogol (3350)
Talk
Gul järnoxid
Röd järnoxid

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

5 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Vit plastburk (av högdensitetspolyeten, HDPE) med en manipulerings säker försegling av aluminiumfolie och ett vitt barnskyddande plastlock (av polypropen, PP), tillsammans med två vita, ogenomskinliga torkmedelsbehållare av HDPE innehållande kiseldioxidgel.

Förpackningsstorlekar: 30 och 60 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tavlesse 100 mg filmdragerade tabletter
EU/1/19/1405/001

Tavlesse 150 mg filmdragerade tabletter
EU/1/19/1405/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter
fostamatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 126,2 mg fostamatinib-dinatriumhexahydrat motsvarande 100 mg fostamatinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Avlägsna inte torkmedlet.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

TAVLESSE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter
fostamatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 126,2 mg fostamatinib-dinatriumhexahydrat motsvarande 100 mg fostamatinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Avlägsna inte torkmedlet.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE KARTONGFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter
fostamatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 189,3 mg fostamatinib-dinatriumhexahydrat motsvarande 150 mg fostamatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Avlägsna inte torkmedlet.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

TAVLESSE 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter
fostamatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 189,3 mg fostamatinib-dinatriumhexahydrat motsvarande 150 mg fostamatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Avlägsna inte torkmedlet.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter

fostamatinib-dinatriumhexahydrat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAVLESSE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar TAVLESSE
3. Hur du tar TAVLESSE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAVLESSE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAVLESSE är och vad det används för

Vad TAVLESSE är

TAVLESSE innehåller den aktiva substansen fostamatinib. Det är specifikt inriktat på ett enzym som kallas mjält-tyrosinkinasa, vilket spelar en viktig roll i nedbrytningen av trombocyter (blodplättar). TAVLESSE begränsar på så sätt immunsystemets nedbrytning av trombocyter och ökar antalet trombocyter i kroppen. Detta hjälper till att minska risken för svår blödning.

Vad TAVLESSE används för

TAVLESSE används för att behandla vuxna med ett lågt antal trombocyter på grund av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) när tidigare behandling för ITP inte har fungerat tillräckligt väl. ITP är en autoimmun sjukdom, där kroppens eget immunsystem angriper och bryter ner trombocyter i blodet. Trombocyter behövs för att blodet ska kunna levra sig och därmed stoppa blödning.

2. Vad du behöver veta innan du tar TAVLESSE

Ta inte TAVLESSE

- om du är allergisk mot fostamatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är gravid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar TAVLESSE, om alla dina sjukdomar, särskilt om du:

- har högt blodtryck,
- har leverproblem,
- är gravid eller planerar att bli gravid,
- ammar eller planerar att amma.

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av följande symtom medan du tar detta läkemedel:

- om du har högt blodtryck (hypertoni). Nyttillkommet eller förvärrat högt blodtryck är vanligt hos personer som behandlas med TAVLESSE och kan vara allvarligt. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera ditt blodtryck medan du behandlas med detta läkemedel. Om så behövs kan läkaren börja ge dig ett blodtryckssänkande läkemedel eller ändra ditt nuvarande läkemedel för behandling av blodtrycket. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du drabbas av huvudvärk, förvirring, yrsel, bröstsmärta eller andfåddhet,
- om din hud eller dina ögon verkar gula (gulsot) eller om du får buksmärta och svullen mage, svullna ben och vristar, kliande hud, onormalt mörk urin, blek avföring eller blodig eller tjärfärgad avföring, kronisk utmattning, känsla av illamående eller kräkningar, samt aptitlöshet. Förändringar i blodprov för leverfunktionen är vanliga med detta läkemedel. Detta kan vara symtom på leverproblem. Leverproblem kan inträffa och kan vara allvarliga. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprov för att kontrollera hur väl din lever fungerar medan du behandlas med detta läkemedel.
- om du får diarré. Detta är vanligt hos dem som får detta läkemedel och kan vara allvarligt. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du får diarré under behandlingen med detta läkemedel. Läkaren kan rekommendera att du ändrar din kost, dricker mer vatten, eller ge dig ett läkemedel mot diarré för att begränsa symtomen.
- om du får hög feber (ett tecken på en allvarlig infektion), frossa, känner dig sjuk eller har en allmän sjukdomskänsla. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprov för att kontrollera antalet vita blodkroppar, och kanske får du höra att antalet vita blodkroppar har sjunkit (neutropeni). Minskningar av antalet vita blodkroppar är vanligt med detta läkemedel och kan vara allvarliga. Detta kan öka din risk för infektioner, också svåra infektioner.

Barn och ungdomar

TAVLESSE får inte användas till patienter under 18 års ålder. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och TAVLESSE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Att ta TAVLESSE med vissa andra läkemedel kan påverka hur de andra läkemedlen verkar, och andra läkemedel kan påverka hur TAVLESSE verkar.

Tala i synnerhet om för läkaren om du tar något från denna lista:

- Ketokonazol, detta läkemedel används i normala fall för att behandla svampinfektioner.
- Rifampicin, detta läkemedel används i normala fall för att behandla bakterieinfektioner.
- Simvastatin och rosuvastatin, dessa läkemedel används i normala fall för att behandla högt kolesterol.
- Digoxin, detta läkemedel används i normala fall för att behandla olika hjärtsjukdomar såsom förmaksflimmer, förmaksfladder och hjärtsvikt.
- Midazolam, detta läkemedel används i normala fall för sedering eller för att behandla ångest.
- Antikoagulantia, detta läkemedel används i normala fall för att hindra blodet från att koagulera.
- Nelfinavir, detta läkemedel används i normala fall för att behandla hivinfektioner.
- Verapamil, detta läkemedel används i normala fall för att behandla olika hjärtsjukdomar såsom högt blodtryck.
- Ranitidin, detta läkemedel används i normala fall för att behandla halsbränna.
- Etinylöstradiol, detta läkemedel används i normala fall som preventivmedel.
- Pioglitazon, detta läkemedel används i normala fall för att behandla typ 2-diabetes.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

TAVLESSE ska inte användas under graviditet. Det kan skada ditt ofödda barn eller orsaka missbildningar.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är en kvinna som kan bli gravid måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar TAVLESSE, och du måste fortsätta använda ett tillförlitligt preventivmedel i minst 1 månad efter att du tagit din sista dos.

Kontakta omedelbart läkare om du blir gravid medan du tar detta läkemedel.

Amning

TAVLESSE rekommenderas inte under amning. Du ska inte amma under behandling med TAVLESSE och i minst 1 månad efter din sista dos.

Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Fertilitet

TAVLESSE kan påverka en kvinnas förmåga att bli gravid och få barn. Tala med läkare om du är orolig över detta. Det finns ingen påverkan på män.

TAVLESSE innehåller natrium

TAVLESSE 100 mg filmdragerad tablett innehåller 23 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per tablett. Detta motsvarar 1,2 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

TAVLESSE 150 mg filmdragerad tablett innehåller 34 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per tablett. Detta motsvarar 1,7 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

3. Hur du tar TAVLESSE

Rekommenderad dos

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du börjar på behandlingen kommer läkaren att mäta antalet trombocyter i ditt blod.

Rekommenderad dos av TAVLESSE är 100 mg två gånger om dagen (en tablett på 100 mg).

Läkaren kommer dock att kontrollera antalet trombocyter under behandlingen med TAVLESSE och kan ändra dosen efter behov.

Efter att du påbörjat behandlingen med TAVLESSE kan dosen ökas till 150 mg två gånger om dagen (en tablett på 150 mg) baserat på trombocytantalet och hur väl du tål läkemedlet. En daglig dos om 300 mg (två tablett på 150 mg) får inte överskridas.

Om du inte får någon effekt av behandlingen med fostamatinib, kommer läkaren att avbryta behandlingen.

Om du har leverproblem eller högt blodtryck kan läkaren ge dig en lägre startdos.

Om du får allvarliga biverkningar (såsom högt blodtryck, leverproblem, diarré eller ett minskat antal vita blodkroppar) kan läkaren sänka din dos eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Hur du tar TAVLESSE

Svälj tablettarna hela med vatten.

TAVLESSE kan tas med maten eller mellan måltiderna.

Vid magbesvär, ta tablettorna tillsammans med mat.

Om du mår illa

Om du någon gång mår illa efter att du tagit TAVLESSE, ta inte ytterligare en tablett. Ta nästa dos vid den ordinarie inplanerade tidpunkten.

Om du har tagit för stor mängd av TAVLESSE

Om du har tagit för mycket TAVLESSE, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal eller uppsök närmaste akutmottagning.

Om du har glömt att ta TAVLESSE

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett. Ta nästa dos vid den ordinarie inplanerade tidpunkten.

Om du slutar att ta TAVLESSE

Det är viktigt att ta TAVLESSE så länge som läkaren ordinerar det. Sluta inte ta TAVLESSE om inte läkaren ber dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

TAVLESSE kan orsaka allvarliga biverkningar. Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar, antingen för första gången eller om de förvärras (se även avsnitt 2):

- hög feber. Feber har förknippats med låga nivåer av vita blodkroppar (febril neutropeni) eller infektion
- diarré
- infektion och inflammation i lungorna (pneumoni). I symtomen ingår känsla av andfåddhet, bröstsmärta och produktion av missfärgat slem
- gulsot, buksmärta och svullen mage, svullna ben och vrister, kliande hud, onormalt mörk urin, blek avföring eller blodig eller tjärfärgad avföring, kronisk utmattning, känsla av illamående eller kräkningar, aptitlöshet. Detta kan vara symtom på leverproblem.
- kraftig blodtryckshöjning som kan leda till stroke (hypertensiv kris). Symtomen är huvudvärk, förvirring, yrsel.

Andra biverkningar

Förutom de allvarliga biverkningar som nämnts ovan, kan du också få andra biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- besvär från mage och tarm, såsom diarré, illamående, kräkningar, och frekventa tarmtömningar
- högt blodtryck
- onormala blodprovresultat som visar hur din lever fungerar
- yrsel

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- lågt antal vita blodkroppar eller neutropeni
- ont i magen
- bröstsmärta

- trötthet (utmattning)
- influensaliknande symtom
- infektioner i näsa och svalg, såsom halsont och vanlig förkylning
- infektion i luftvägarna, såsom bronkit
- smakerändringar
- hudutslag
- huvudvärk

Rapportering av biverkningar

Om några av biverkningarna blir allvarliga eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TAVLESSE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”Utg.dat.” respektive ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fostamatinib-dinatriumhexahydrat.
TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter
TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter
- Övriga innehållsämnen är:
 - Mannitol, natriumvätekarbonat, natriumstärkelseglykolat (typ A), povidon (K30), magnesiumstearat
 - Filmdragering: poly(vinylalkohol), titandioxid, makrogol (3350), talk, gul järnoxid, röd järnoxid

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TAVLESSE 100 mg filmdragerade tabletter

Tabletten är rund, välvd på båda sidorna med ett mörkt orange filmhölje. Tabletterna är präglade med ”R” på ena sidan och ”100” på den andra.

Tabletterna tillhandahålls i burkar om 30 och 60 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller 2 torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

TAVLESSE 150 mg filmdragerade tabletter

Tabletten är oval, välvd på båda sidorna med ett ljus orange filmhölje. Tabletterna är präglade med ”R” på ena sidan och ”150” på den andra.

Tabletterna tillhandahålls i burkar om 30 och 60 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller 2 torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu/en>