

TAVLESSE



Grifols Nordic

Filmdragerad tablett 150 mg

(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.)

Hemostatika, andra systemiska hemostatika.

Aktiv substans:

Fostamatinib

ATC-kod:

B02BX09

Läkemedel från Grifols Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

TAVLESSE filmdragerad tablett 100 mg och 150 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-09-09

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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 Varningar och försiktighet.) 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: Dosreduceringsschema

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 dosmodificeringar 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.
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 understödjande 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 Varningar och försiktighet).

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

Pediatrik 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 Prekliniska uppgifter).

Administreringssätt

Endast för oral användning.

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

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 Dosering).

Onormala leverfunktionstester och risk för levertoxicitet

I de placebokontrollerade studierna visade laboratorietester 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 Dosering).

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 ökningar av totalt bilirubin större

än 2 x ULN ska leda till behandlingsutsättning (se avsnitt Dosering).

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 Dosering).

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 Dosering).

Infektioner

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

Patienten ska övervakas avseende infektioner under behandlingen. Nyttarisk-förhållandet 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. Nyttarisk-förhållandet av fortsatt behandling under läkningen av en benfraktur ska noga utvärderas av läkaren.

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. Hämning 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.

Graviditet

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 Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

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

Amning

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 Prekliniska uppgifter). 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

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 Prekliniska uppgifter).

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

Trafik

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

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
	Vanliga	

Blodet och lymfsystemet		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 leverenzymmer, onormalt leverfunktionstest
	Vanliga	

		Minskat antal neutrofi ler
--	--	-------------------------------

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 Varningar och försiktighet). Hypertonihändelser var reversibla inom ett fåtal dagar efter att dosen sattes ut hos dessa patienter.

I den placebokontrollerade ITP-populationen rapporterades hypertoniorelaterade 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 hypertoniorelaterade 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 hypertoniorelaterad 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 hypertoniorelaterade 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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. Dosmodificeringar (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 Varningar och försiktighet).

Återhämningshastigheten 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 Varningar och försiktighet). 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdosering

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 Dosering, samt behandla biverkningarna med understödande vård.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Fostamatinib medierar effektivt sin aktivitet genom sin primära metabolit, R406, som är en tyrosinkinashämmare med påvisad aktivitet mot mjält-tyrosinkinas ("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/μl (där nästan hälften [45 procent] understeg 15 000/μl), 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/μl 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 trombocytsvar ^{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	
	n (%)								

Uppfylle de kriteri erna för C788- 049 ⁴ vecka 12 ⁵		28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Slutför d studie (veck a 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/μl 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 placebogrupperna 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, menorrage och petekier). Sammanfattningsvis sågs trender för färre blödningsrelaterade biverkningar med fostamatinib jämfört med placebo. Skillnaderna mellan grupperna var inte statistiskt signifikanta.

Gruppanalyser

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 trombocytsvar ($\geq 50\ 000/\mu\text{L}$) 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, 220 000)	(-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 Dosering).

Farmakokinetik

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 eliminering en 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/etnicitet.

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).

Prekliniska uppgifter

I två råttstudier 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 hanråttor (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 honråttor 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 latent problem med den kvinnliga fertiliteten efter att fostamatinib satts ut.

Hos dräktiga rättor 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.

Innehåll

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 hjälpämnen 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 hjälpämnen
och fostamatinib- dinatriumhexahydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol
Natriumvätekarbonat
Natriumstärkelseglykolat, (typ A)
Povidon (K30)
Magnesiumstearat

Filmdragering

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

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

60 tablett(er) burk (fri prissättning), EF

Filmdragerad tablett 150 mg 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.

60 tablett(er) burk (fri prissättning), EF