▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAVLESSE 100 mg Filmtabletten
TAVLESSE 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TAVLESSE 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 126,2 mg Fostamatinib-Dinatrium 6 H_2O, entsprechend 100 mg Fostamatinib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 100 mg-Tablette enthält 23 mg Natrium (aus Hilfsstoffen und dem Fostamatinib-Dinatrium 6 H_2O).

TAVLESSE 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 189,3 mg Fostamatinib-Dinatrium 6 H_2O, entsprechend 150 mg Fostamatinib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede 150 mg-Tablette enthält 34 mg Natrium (aus Hilfsstoffen und dem Fostamatinib 6 H_2O).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

TAVLESSE 100 mg Filmtabletten

Eine ungefähr 9,0 mm breite, runde, bikonvexe, dunkelorange Filmtablette mit den Beschriftungen „100“ auf der einen und „R“ auf der anderen Seite.

TAVLESSE 150 mg Filmtabletten

Eine ungefähr 7,25 mm × 14,5 mm große, ovale, bikonvexe, hellorange Filmtablette mit den Beschriftungen „150“ auf der einen und „R“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TAVLESSE wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Fostamatinib sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und von diesem durchgehend überwacht werden.

Dosierung

Die Dosieranforderungen für Fostamatinib müssen basierend auf der Thrombozytenzahl des Patienten individuell abgestimmt werden. Es sollte die niedrigste Dosis Fostamatinib verwendet werden, um eine Thrombozytenzahl von mindestens 50 000/µl zu erzielen und beizubehalten. Die Dosisanpassungen basieren auf dem Ansprechen der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit (siehe Tabelle 2).

Die empfohlene Anfangsdosis für Fostamatinib liegt bei 100 mg zweimal täglich.

Nach der Ersteinnahme von Fostamatinib kann die Dosis nach vier Wochen basierend auf der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Eine tägliche Dosis von 300 mg darf nicht überschritten werden.

Versäumte Dosis
Im Falle einer versäumten Dosis Fostamatinib sollten die Patienten ihre nächste Dosis zum nächsten regulär geplanten Zeitpunkt einnehmen.

Absetzen

Die Behandlung mit Fostamatinib sollte nach einer 12-wöchigen Fostamatinib-Therapie abgesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl nicht auf ein ausreichendes Niveau angestiegen ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden.

Überwachung und Dosisanpassungen

Dosisanpassungen für Fostamatinib werden basierend auf der Verträglichkeit und der Thrombozytenzahl empfohlen. Das Management einiger Nebenwirkungen kann Dosisunterbrechungen, -reduzierungen oder das Absetzen des Arzneimittels erfordern (siehe Tabellen 1 und 2).

Die klinische Hämatologie, der Blutdruck sowie die Leberfunktion sollten während der Behandlung mit Fostamatinib regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4), und die Dosierung sollte wie in Tabelle 1 dargestellt angepasst werden. Wenn ein Patient beispielsweise die Höchstdosis erhält, wenn eine Nebenwirkung auftritt, würde die Dosis zuerst von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag reduziert werden.

Siehe Tabelle 1

Siehe Tabelle 2 für die empfohlenen Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung
Fostamatinib darf nicht bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte die Leberfunktion während der gesamten Behandlung mit Fostamatinib überwacht werden. Es kann eine Anpassung des Dosierungsschemas gemäß der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Tabellen 1 und 2 sowie Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Fostamatinib sollte nicht von Kindern und Jugendlichen von weniger als 18 Jahren eingenommen werden, da in präklinischen Studien negative Auswirkungen auf aktiv wachsende Knochen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Fostamatinib ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten zweimal täglich im Ganzen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Im Falle von Verdauungsstörungen können die Tabletten mit Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sofern nicht anders festgelegt, basieren die Informationen auf der Placebo-kontrollierten ITP-Population.

Sonstige Bestandteile:

Die TAVLESSE 100 mg Filmtablette enthält 23 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die TAVLESSE 150 mg Filmtablette enthält 34 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Hypertonie

Über den Dosisbereich hinweg, der bei gesunden Probanden untersucht wurde, scheint die Wirkung von R406 (dem aktiven Hauptmetaboliten von Fostamatinib) auf den Blutdruck von der Dosis abhängig zu sein und zwischen den Versuchspersonen zu

Tabelle 1: Plan zur Reduzierung der Dosis

Tagesdosis	Verabreicht als:	
	morgens	abends
300 mg/Tag	150 mg	150 mg
200 mg/Tag	100 mg	100 mg
150 mg/Tag	150 mg[1]	---
100 mg/Tag[2]	100 mg[1]	---

[1] Einmal täglich einzunehmendes Fostamatinib sollte morgens eingenommen werden.
[2] Wenn eine weitere Dosisreduzierung auf unter 100 mg/Tag erforderlich ist, ist Fostamatinib abzusetzen.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahmen
Hypertonie	
Stufe 1: systolisch zwischen 130 – 139 oder diastolisch zwischen 80 – 89 mmHg	Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bis der Blutdruck (BD) entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der Soll-BD nach 8 Wochen noch nicht erreicht wurde, ist Fostamatinib auf die nächst geringere Tagesdosis zu reduzieren (siehe Tabelle 1).
Stufe 2: systolisch bei mindestens 140 oder diastolisch bei mindestens 90 mmHg	Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bis der BD entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der BD mehr als 8 Wochen lang bei 140/90 mmHg oder höher liegt, reduzieren Sie Fostamatinib auf die nächst geringere Tagesdosis (siehe Tabelle 1). Wenn der BD trotz einer aggressiven blutdrucksenkenden Behandlung mehr als 4 Wochen lang bei 160/100 mmHg oder höher bleibt, ist die Einnahme von Fostamatinib zu unterbrechen oder zu beenden.
Hypertensive Krise: systolisch über 180 und/ oder diastolisch über 120 mmHg	Die Einnahme von Fostamatinib ist zu unterbrechen oder zu beenden. Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittelsbis der BD entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der BD auf weniger als den Soll-BD zurückgeht, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit derselben Tagesdosis fort. Wenn der wiederholt gemessene BD trotz einer aggressiven blutdrucksenkenden Behandlung mehr als 4 Wochen lang bei 160/100 mmHg oder höher bleibt, setzen Sie Fostamatinib ab.
Lebertoxizität	
AST/ALT ist 3 × ULN oder höher und weniger als 5 × ULN	Wenn der Patient symptomatisch ist (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen): Fostamatinib unterbrechen. Leberfunktionstests (LFT) alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 × ULN) und Gesamtbilirubin unter 2 × ULN bleibt. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).
	Wenn der Patient asymptomatisch ist: LFT alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte unter 1,5 × ULN liegen und Gesamt-BL unter 2 × ULN bleibt. Erwägen Sie die Unterbrechung oder Reduzierung der Fostamatinib-Dosis, wenn die ALT-/ AST-Werte und Gesamt-BL in dieser Kategorie bleiben (ALT/AST ist 3 bis 5 × ULN und Gesamt-BL bleibt unter 2 × ULN). Wenn es abgesetzt wurde, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1), wenn die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 × ULN) und Gesamt-BL unter 2 × ULN bleibt.
AST/ALT ist 5 × ULN oder höher und Gesamt-BL beträgt weniger als 2 × ULN	Fostamatinib unterbrechen. Prüfen Sie die LFT alle 72 Stunden erneut: Wenn die AST- und ALT-Werte fallen, prüfen Sie diese erneut, bis sie nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 × ULN) und Gesamt-BL unter 2 × ULN bleibt; fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1). Wenn die AST-/ALT-Werte 2 Wochen oder länger bei 5 × ULN oder höher bleiben, setzen Sie Fostamatinib ab.
AST/ALT ist 3 × ULN oder höher und Gesamt-BL beträgt mehr als 2 × ULN	Fostamatinib absetzen.
Erhöhtes unkonjugiertes (indirektes) BL bei Fehlen von anderen LFT-Abnormalitäten	Fostamatinib ist unter häufiger Überwachung weiterhin einzunehmen, da die isolierte Erhöhung des unkonjugierten (indirekten) BL das Ergebnis einer UGT1A1-Hemmung sein kann.
Durchfall	
Durchfall	Behandeln Sie den Durchfall früh nach dem Auftreten mithilfe unterstützender Maßnahmen (z. B. Ernährungsumstellung, Flüssigkeitszufuhr und/oder Arzneimittel gegen Durchfall), bis die Symptome verschwunden sind. Wenn die Symptome schwerwiegender werden (Schweregrad 3 oder höher), brechen Sie die Einnahme von Fostamatinib vorübergehend ab. Wenn der Durchfall nur noch mild ist (Schweregrad 1), fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).
Neutropenie	
Neutropenie	Wenn die absolute Neutrophilenzahl fällt (ANC-Wert von weniger als 1,0 × 10^9/l) und nach 72 Stunden noch niedrig bleibt, brechen Sie die Einnahme von Fostamatinib vorübergehend ab, bis ein ANC-Wert von mehr als 1,5 × 10^9/l) wieder erreicht ist. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BD = Blutdruck; BL = Bilirubin;
ULN = oberer Grenzwert des Normalbereichs; ANC = absolute Neutrophilenzahl

variieren. In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurde bei mit Fostamatinib behandelten Patienten ein erhöhter Blutdruck, einschließlich der Entwicklung einer Hypertonie, gemeldet. Bei 1 Patienten (1 %) trat eine hypertensive Krise auf. Patienten mit einer bestehenden Hypertonie sind eventuell anfälliger für die hypertensiven Wirkungen von Fostamatinib. In klinischen Studien verschwanden die Blutdruckwirkungen innerhalb einer Woche nach dem Absetzen der Behandlung.

Der Blutdruck des Patienten muss alle zwei Woche überwacht werden, bis er stabil ist, danach monatlich. Außerdem muss eine blutdrucksenkende Behandlung eingeleitet oder angepasst werden, um sicherzustellen, dass der Blutdruck während der Behandlung mit Fostamatinib unter Kontrolle bleibt. Wenn der erhöhte Blutdruck trotz einer angemessenen Behandlung bestehen bleibt, sollte der Arzt eine Unterbrechung, Reduzierung oder das Absetzen der Fostamatinibdosis in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Abnormalitäten bei Leberfunktionstests und Risiko einer Lebertoxizität

In den Placebo-kontrollierten Studien zeigten Labortests bei 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, aber nicht bei den Placebo-Patienten maximale ALT-/AST-Werte von mehr als 3 × oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN).

Eine geringe Datenmenge deutet auf ein erhöhtes Risiko für Hyperbilirubinämie bei Patienten mit genetischen Polymorphismen von UGT1A1 hin, z. B. Gilbert; der Arzt sollte diese Patienten häufig überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei allen Patienten kehrten die Transaminasen allgemein innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach der Dosisanpassung wieder zum Baseline-Niveau zurück. Der Arzt sollte die Leberfunktionstests während der Behandlung monatlich überwachen. Wenn der ALT- oder AST-Wert auf mehr als 3 × ULN ansteigt, sollte der Arzt die Lebertoxizität durch eine Therapieunterbrechung, -reduzierung oder ein Absetzen der Therapie behandeln. Steigt gleichzeitig das Gesamtbilirubin auf mehr als 2 × ULN an, sollte dies zum Absetzen der Behandlung führen (siehe Abschnitt 4.2).

Großes Blutbild

Der Arzt sollte das große Blutbild monatlich überwachen, einschließlich Thrombozytenzahl, bis eine stabile Thrombozytenzahl (von mindestens 50 000/µl) erreicht wurde. Danach sollte der Arzt das große Blutbild weiterhin regelmäßig überwachen, einschließlich der Neutrophilenzahl.

Durchfall

Durchfall ist die häufigste Nebenwirkung bei einer Fostamatinib-Behandlung, aber bei 1 % der Patienten trat ein schwerwiegender Durchfall auf. Die Patienten sollten auf die Entwicklung des Durchfalls überwacht und früh nach dem Auftreten von Symptomen mittels unterstützender Maßnahmen behandelt werden (z. B. Ernährungsumstellung, Flüssigkeitszufuhr und/oder Arzneimittel gegen Durchfall). Wenn der Durchfall schwerwiegend (Schweregrad 3 oder höher) wird, sollte die Anwendung von Fostamatinib unterbrochen, reduziert oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie

Neutropenie trat bei 7 % der mit Fostamatinib behandelten Patienten auf, febrile Neutropenie bei 1 % der Patienten. Patienten mit Neutropenie können anfälliger für Infektionen sein.

Der Arzt sollte die absolute Neutrophilenzahl monatlich überwachen. Der Arzt sollte die Toxizität durch eine Unterbrechung, Reduzierung oder ein Absetzen behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen

Infektionen, einschließlich Pneumonie und Infektionen der Atemwege, wurden in den klinischen Studien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Patient sollte während der Behandlung auf Infektionen überwacht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgeführten Behandlung bei einer Infektion sollte vom Arzt bewertet werden.

Knochenumbau

Seit *in vitro* gezeigt wurde, dass Fostamatinib nicht nur auf SYK abzielt, sondern auch auf andere Tyrosinkinasen, die am Knochenstoffwechsel beteiligt sind (z. B. VEGFR, RET), bleiben potenzielle, nicht anvisierte Effekte auf den Knochenumbau oder die Knochenbildung unbestimmt, insbesondere bei Patienten mit Osteoporose, Patienten mit Frakturen oder Jugendlichen, bei denen die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen sind. Daher wird eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten empfohlen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgeführten Behandlung bei der Heilung einer Knochenfraktur sollte sorgfältig vom Arzt bewertet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Fostamatinib

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor (600 mg einmal täglich für 8 Tage), mit einer einzelnen Dosis von 150 mg Fostamatinib senkte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von R406 um 75 % und seine C_{max} um 59 %.

Die gleichzeitige Einnahme von Fostamatinib mit starken CYP3A4-Induktoren verringert die Exposition gegenüber R406, was zu einer reduzierten Wirksamkeit führt. Deshalb wird die gleichzeitige Einnahme von Fostamatinib mit starken CYP3A4-Induktoren nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Einnahme von Fostamatinib mit starken CYP3A4-Hemmern erhöht die Exposition gegenüber R406 (der aktive Hauptmetabolit), der das Risiko von Nebenwirkungen steigern kann. Der Patient sollte auf Toxizitäten von Fostamatinib überwacht werden, was eine Dosisreduzierung erforderlich machen kann (siehe Tabelle 2), wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern verabreicht wird. Bei der Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern über kürzere Zeiträume, z. B. Behandlung mit Antimykotika oder antibakteriellen Mitteln, könnten Dosisreduzierungen ab dem Beginn der zusätzlichen Therapie gerechtfertigt sein. Eine zweiteilige Reduzierung der Häufigkeit der Dosiseinnahme (d. h. 150 mg zweimal täglich auf 150 mg einmal täglich oder 100 mg zweimal täglich auf 100 mg einmal täglich) von Fostamatinib bei Vorhandensein eines starken CYP3A4-Hemmers ist gerechtfertigt. Zwei bis drei Tage nach dem Absetzen der begleitenden Anwendung eines starken CYP3A4-Hemmers kann die Wiederaufnahme der Fostamatinibdosis erfolgen, die vor der begleitenden Anwendung des Hemmers eingenommen wurde, wenn dies dem Arzt angemessen erscheint.

Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Hemmer (200 mg zweimal täglich für 3,5 Tage), mit einer einzelnen Dosis von 80 mg Fostamatinib (0,53-mal die 150 mg-Dosis) erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von R406 um 102 % und seine C_{max} um 37 %.

Andere Arzneimittel mit einem starken CYP3A4-Hemmungspotenzial bei der gleichzeitigen Einnahme mit Fostamatinib sind:

Boceprevir, Cobicistat, Conivaptan, Danoprevir und Ritonavir, Elvitegravir und Ritonavir, Grapefruitsaft, Indinavir und Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir und Ritonavir, Paritaprevir und Ritonavir und (Ombitasvir und/oder Dasabuvir), Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir und Ritonavir, Telaprevir, Tipranavir und Ritonavir, Troleandomycin, Voriconazol, Clarithromycin, Diltiazem, Idelalisib, Nefazodon, Nelfinavir

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil, einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer (80 mg dreimal täglich für 4 Tage) mit einer einzelnen Dosis von 150 mg Fostamatinib erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von R406 (dem aktiven Hauptmetabolit) um 39 % und seine C_{max} um 6 %.

Ein erhöhter pH-Wert des Magens hat keine Auswirkungen auf die Exposition gegenüber R406

Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit 150 mg Ranitidin, einem H2-Blocker, der den pH-Wert des Magens erhöht, hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die R406-Exposition.

Wirkungen von Fostamatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrat

Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib kann die systemische Exposition gegenüber manchen Arzneimitteln, die das CYP3A4-Substrat enthalten, verstärken. Patienten sollten auf Toxizitäten von Arzneimitteln, die das CYP3A4-Substrat enthalten, überwacht werden, was eine Dosisreduzierung erforderlich machen kann, wenn sie gleichzeitig mit Fostamatinib behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin (Einzeldosis, 40 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Simvastatin um 64 % und seine C_{max} um 113 % und die Konzentrations-Zeit-Kurve von Simvastatin-Säure um 66 % und seine C_{max} um 83 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam (Einzeldosis, 7,5 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Midazolam um 23 % und seine C_{max} um 9 %.

Die gleichzeitige Anwendung eines kombinierten hormonellen Verhütungsmittels mit 0,03 mg Ethinylestradiol zusammen mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve um 28 % und C_{max} um 34 %.

BCRP- und P-gp-Substrat
Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib kann die Konzentrationen der P-gp-Substrate (z. B. Digoxin) und BCRP-Substrate (z. B. Rosuvastatin) erhöhen. Die Toxizitäten dieser Arzneimittel sollten überwacht werden, da bei gleichzeitiger Anwendung mit Fostamatinib möglicherweise eine Dosisreduzierung erforderlich ist. Im Falle von Rosuvastatin sollte der Wechsel zu einer anderen Behandlung erwogen werden und im Falle von Digoxin könnte eine zusätzliche Überwachung der Behandlungsarzneimittel erforderlich sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin (Einzeldosis, 20 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Rosuvastatin um 95 % und seine C_{max} um 88 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin (0,25 mg einmal täglich) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Digoxin um 37 % und seine C_{max} um 70 %.

CYP2C8-Substrat
Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib hat keine Auswirkung auf die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die das CYP2C8-Substrat enthalten. Es sind keine Dosisanpassungen für Arzneimittel, die das CYP2C8-Substrat enthalten, notwendig.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon (Einzeldosis, 30 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Pioglitazon um 18 % und senkte seine C_{max} um 17 %. Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Hydroxyl-Pioglitazon und seine C_{max} verringerten sich um 10 % bzw. 9 %.

Wirkung auf Warfarin
Da die SYK-Hemmung potenzielle Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation haben kann, sollte die antikoagulante Wirkung (z. B. INR) ggf. überwacht werden, wenn Antikoagulanzien mit einem engen therapeutischen Index wie Warfarin zusammen mit Fostamatinib verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit JAK-Hemmern, TPO-RA, Rituximab und anderen immunmodulierenden Mitteln wurde nicht untersucht.

In-vitro-Untersuchungen
Fostamatinib ist *in vitro* ein Hemmer des menschlichen P-gp-Efflux-Transporters.

CYP3A4 und UGT1A9 sind am Stoffwechsel von R406 beteiligt. R406 ist ein Substrat von P-gp, aber nicht von anderen wichtigen Transportern (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 und BCRP). R406 kann CYP3A4 und BCRP hemmen und die CYP2C8-Aktivität induzieren. R406 ist kein Hemmer von CYP2C8 und UGT2B7.

R406 ist ein Hemmer von UGT1A1. Das Hemmen von UGT1A1 kann zu erhöhtem unkonjugiertem Bilirubin bei Fehlen anderer Leberfunktionstest-Abnormalitäten führen. Patienten sollten auf eine Toxizität von Arzneimitteln überwacht werden, die ausgeprägt von UGT1A1 metabolisiert werden.

Obwohl R406 *in vitro* keine Hemmungsaktivität gegenüber UGT2B7 aufweist und *in vivo* als schwacher UGT1A1-Hemmer angesehen wird, wurde die Auswirkung auf andere UGT noch nicht bestimmt. Das Potenzial einer gleichzeitigen Anwendung von PK DDI und Acetaminophen bleibt deshalb unbestimmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens einen Monat lang nach der letzten Dosis eine effektive Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Basierend auf Ergebnissen von Tierversuchen und seinem Wirkmechanismus kann Fostamatinib dem Fötus schaden, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Schwangere Frauen sollten deshalb über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Schwangerschaften, die während der klinischen Studien auftraten, führten zu gesunden Neugeborenen sowie Totgeburten/Spontanaborten und Fehlgeburten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Wenn eine Patientin während der Einnahme von Fostamatinib schwanger wird, ist die Behandlung abzusetzen. Fostamatinib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fostamatinib bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Verfügbare pharmakokinetische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Fostamatinib-Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Fostamatinib und mindestens einen Monat lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fortpflanzungsfähigkeit

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Fostamatinib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf den Ergebnissen von reduzierten Schwangerschaftsraten bei Tierversuchen kann Fostamatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Tierversuche haben keine negativen Auswirkungen auf die männliche Fertilität gezeigt. Da es keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial gibt, gibt es keine Bedenken hinsichtlich von Männern vermittelten Geburtsfehlern.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass Fostamatinib einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Der Patient sollte es vermeiden, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, wenn ihm schwindlig ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den Placebo-kontrollierten ITP-Studien umfassten die schwerwiegenden Nebenwirkungen febrile Neutropenie, Durchfall, Pneumonie und hypertensive Krise, die jeweils bei 1 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, auftraten. Zusätzlich dazu umfassten die schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Fostamatinib erhielten, Atemnot und Bluthochdruck (jeweils 2 %) sowie Neutropenie, Arthralgie, Schmerzen im Brustkorb, Durchfall, Schwindel, Nephrolithiasis, Gliederschmerzen, Zahnschmerzen, Ohnmacht und Hypoxie (jeweils 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Es werden die Nebenwirkungen aus den Placebo-kontrollierten klinischen Studien vorgestellt und für die jeweilige bevorzugte Bezeichnung in MedDRA gemäß der primären Systemorganklasse angeordnet. Die Nebenwirkungen werden innerhalb der Systemorganklasse nach Häufigkeit sortiert und nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Verbindung mit Fostamatinib waren Hypertonie, Abnormalitäten des Leberfunktionstests, Durchfall, Neutropenie und Infektionen.

Hypertonie
Erhöhungen des Blutdrucks waren in frühen Studien mit Fostamatinib bei gesunden Probanden dosisabhängig (siehe Abschnitt 4.4). Das Auftreten der Hypertonie waren innerhalb von Tagen nach dem Absetzen der Dosis bei diesen Probanden reversibel.

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden in der Placebo-kontrollierten ITP-Population von 27,5 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 12,5 % der Patienten, die das Placebo erhielten, Hypertonie-bedingte Nebenwirkungen gemeldet. Die Hypertonie-bedingten Nebenwirkungen waren meist von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad, wobei 2 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 1 Proband, der das Placebo erhielt, eine schwerwiegende Hypertonie erlitten. Hypertensive Krisen wurden als schwerwiegende

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Pneumonie (Lungenentzündung)
	Häufig	Infektion der oberen Atemwege, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Neutropenie, febrile Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Dysgeusie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Hypertensive Krise
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit, häufiger Stuhlgang
	Häufig	Unterleibsschmerzen, Bauchschmerzen,
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit, grippeartige Erkrankung,
Untersuchungen	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Blutdruck erhöht, Blutdruck diastolisch abnormal, Blutdruck diastolisch erhöht, Blutdruck systolisch erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktionstest abnormal
	Häufig	Neutrophilenzahl verringert

Nebenwirkung gemeldet und traten bei 1 (1 %) der Patienten, die Fostamatinib erhielten, auf. Bei 4 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und keinen Patienten, die das Placebo erhielten, waren Dosisanpassungen (Reduzierung oder Unterbrechung) erforderlich. Das Studienarzneimittel wurde bei 1 Patienten, der das Placebo erhielt, und keinen Patienten, die Fostamatinib erhielten, aufgrund einer Hypertonie-bedingten Nebenwirkung abgesetzt.

Ungefähr 20 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, benötigten mindestens 1 Maßnahme hinsichtlich Hypertonie-bedingten Ereignissen: Erhöhung der blutdrucksenkenden Arzneimittel und/oder ein neues blutdrucksenkendes Arzneimittel.

Abnormalitäten bei Leberfunktionstests und Risiko einer Lebertoxizität
Es wurden leichte bis mittelstarke Erhöhungen der Leberenzyme (ALT und AST) bei mit Fostamatinib behandelten, gesunden Probanden in Phase-I-Studien beobachtet, die bei den höheren getesteten Dosen häufiger auftraten (250 mg, oral, zweimal täglich). Diese Änderungen waren leicht und allesamt reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden bei 11 % und 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, Nebenwirkungen durch eine Erhöhung der Transaminasen (ALT und AST erhöht) gemeldet. Alle Erhöhungen der Transaminasen waren von leichtem bis mittelstarkem Schweregrad und bei 8 Patienten war eine Dosisanpassung (Dosisreduzierung oder -unterbrechung) erforderlich. Ein Patient setzte Fostamatinib aufgrund der Erhöhung der Transaminase (ALT erhöht) ab; dieses Problem klang nach dem Absetzen der Behandlung ab.

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population zeigten Laboruntersuchungen bei 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, aber nicht bei den Placebo-Patienten maximale ALT-/AST-Werte von mehr als 3 × oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN). Die maximalen ALT- und/oder AST-Werte lagen bei 1 Patienten, der Fostamatinib erhielt, bei mehr als 10 × ULN. Die Erhöhung der Transaminasen kehrte innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Dosisanpassung wieder zum Baseline-Niveau zurück. Die mediane Zeitspanne (Bereich) bis zum Auftreten der Erhöhung der Transaminasen betrug 58 Tage (43 bis 127) und die mediane Dauer (Bereich) jedes Ereignisses lag bei 14,5 Tagen (6 bis 28 Tage).

Durchfall
Magen-Darm-Beschwerden, spezifisch nichtinfektiöser Durchfall, waren unter den häufigsten Nebenwirkungen, die von mit Fostamatinib behandelten Patienten während des klinischen Entwicklungsprogramms gemeldet wurden. Nichtinfektiöser Durchfall wird definitiv als in Verbindung mit der Fostamatinib-Behandlung stehend angesehen (siehe Abschnitt 4.4).

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population war der nichtinfektiöse Durchfall die am häufigsten gemeldete Magen-Darm-Beschwerde und trat bei 31 % der Versuchspersonen, die Fostamatinib erhielten, auf. Nichtinfektiöser Durchfall war meist von einem leichten bis mittelmäßigen Schweregrad. Die Mehrheit der Versuchspersonen mit mittelschwerem Durchfall erhielt Arzneimittel gegen Durchfall (Loperamid), um die Symptome zu lindern. Schwerer Durchfall wurde von 1 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne gemeldet. Es wurden bei ungefähr 5 % der Versuchspersonen, die Fostamatinib erhielten, Dosisanpassungen (Unterbrechung oder Reduzierung) gemeldet; jedoch wurde das Studienarzneimittel in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne von nur einer einzigen Versuchsperson, die Fostamatinib erhielt, aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt.

Ungefähr 25 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, bekamen in den ersten 12 Behandlungswochen in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne Durchfall. Unter den Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Durchfall, die Fostamatinib erhielten, lag die mediane Dauer bis zum ersten Auftreten des mittelschweren oder schweren Durchfalls bei 57 Tagen und die Symptome dauerten im Median ungefähr 15 Tage an.

Neutropenie
In der anfänglichen Phase-I-Studie am Menschen wurde beobachtet, dass der biologisch aktive Bestandteil von Fostamatinib bei höheren Fostamatinibdosen (bis zu 300 mg zweimal täglich) signifikante Verringerungen der Neutrophilenzahl herbeiführte, was bei Absetzen der Behandlung rasch reversibel war (siehe Abschnitt 4.4). Die Schnelligkeit der Wiederherstellung lässt auf einen Kompartmenteffekt anstelle eines Effekts auf Vorläufer schließen. Diese Auswirkung auf die Neutrophilenzahl wurde in allen klinischen Programmen beobachtet.

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden bei 7 % der Patienten in der Fostamatinib-Gruppe und bei keinen Patienten in der Placebo-Gruppe eine Nebenwirkung aufgrund einer Neutropenie gemeldet. Die meisten Nebenwirkungen aufgrund einer Neutropenie wurden nicht mit einer Infektion in Verbindung gebracht und waren leicht bis mittelschwer. Eine schwere Neutropenie wurde von 2 Patienten gemeldet; 1 davon war eine schwerwiegende Nebenwirkung von febriler Neutropenie, die einer unbekannten Infektion zugeschrieben wurde. Drei Patienten erforderten eine Dosisanpassung wegen der Neutropenie gemäß dem Prüfplan und bei 1 Patient wurde das Studienarzneimittel aufgrund einer Neutropenie abgesetzt. Bis auf eine waren alle Neutropenie-bedingten Nebenwirkungen am Ende der Studie abgeklungen.

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population gab es bei 2 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und bei keinen Patienten, die ein Placebo erhielten, eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf Werte zwischen ≥ 0,5 und < 1,0 × 10^9/l. Es gab bei sieben Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 1 Patienten, der das Placebo erhielt, eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf Werte zwischen ≥ 1,0 und < 1,5 × 10^9/l. Bei keinem Patienten gab es eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf < 0,5 × 10^9/l.

Infektionen
In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden von 30 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 20 % der Patienten, die das Placebo erhielten, Nebenwirkungen in Bezug auf Infektionen gemeldet (siehe

Abschnitt 4.4). Infektionen der Atemwege machten 60 % der Nebenwirkungen in der Fostamatinib-Gruppe und 40 % der Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe aus. Es wurden keine systemischen opportunistischen Infektionen im Fostamatinib-Programm gemeldet. Schwerwiegende Nebenwirkungen hinsichtlich Infektionen traten gelegentlich auf. Schwerwiegende Infektionen umfassten Pneumonie und grippeähnliche Erkrankung (jeweils 1 Patient in der Fostamatinib-Gruppe) und Sepsis (1 Patient in der Placebo-Gruppe). Ein Patient in der Fostamatinib-Gruppe setzte die Studienbehandlung aufgrund einer Infektion (Pneumonie) ab. Neutropenie wurde nur selten mit einer Infektion in Verbindung gebracht.

Ältere Patienten

Von der Gesamtanzahl an Patienten in klinischen Studien für Fostamatinib waren 16,4 % 65 Jahre alt oder älter und 2,4 % 75 Jahre alt oder älter. Allgemein war die Anzahl der Nebenwirkungen bei den älteren Patienten höher.

Bei den Patienten im Alter ab 65 Jahren traten bei 6 (21 %) Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen und bei 5 (18 %) Nebenwirkungen auf, die zu einem Absetzen der Behandlung führten, während bei den Patienten unter 65 Jahren bei 7 (9 %) schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. bei 5 (7 %) Nebenwirkungen auftraten, die zu einem Absetzen der Behandlung führten. Bei den Patienten im Alter ab 65 Jahren, die Fostamatinib erhielten, trat bei 11 (39 %) eine Hypertonie auf, während es in der Placebo-Gruppe 2 (18 %) waren; im Vergleich dazu trat diese bei den Patienten unter 65 Jahren bei 17 (23 %) der Fostamatinib-Gruppe bzw. 4 (11 %) der Placebo-Gruppe auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bestimmtes Gegenmittel bei einer Überdosierung von Fostamatinib und die Menge an R406, die durch eine Dialyse entfernt werden kann, ist vernachlässigbar. Im klinischen Entwicklungsprogramm gab es keine Erfahrung mit einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte der Arzt den Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, wie sie in Abschnitt 4.2 beschrieben sind, überwachen und die Nebenwirkungen mit unterstützenden Mitteln behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika. ATC-Code: B02BX09

Wirkmechanismus

Fostamatinib vermittelt seine Wirksamkeit effektiv durch seinen Hauptmetaboliten, R406, der ein Tyrosinkinase-Hemmer mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen eine Tyrosinkinase der Milz (SYK) ist. R406 hemmt die Signaltransduktion der B-Zellrezeptoren und der Fc-aktivierenden Rezeptoren, die eine wichtige Rolle bei den durch Antikörper vermittelten Zellreaktionen spielen. Der Fostamatinib-Metabolit R406 reduziert die durch Antikörper vermittelte Zerstörung der Thrombozyten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fostamatinib wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (C788-047 und C788-048) bei erwachsenen Patienten mit zuvor behandelter persistenter (3 – 12 Monate seit der Diagnose) oder chronischer (mehr als 12 Monate seit der Diagnose) ITP.

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien

Insgesamt 150 Patienten mit persistenter oder chronischer ITP, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung ansprachen (die Kortikosteroide, Immunglobulin, eine Splenektomie und/oder Thrombopoietinrezeptoragonisten umfassten), wurden in zwei identischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien aufgenommen, die in verschiedenen Ländern durchgeführt wurden.

Für jede Studie wurden die Patienten zufällig im Verhältnis 2:1 der 24-wöchigen Behandlung in der Fostamatinib- oder Placebo-Gruppe zugewiesen; die Randomisierung war hinsichtlich einer vorherigen Splenektomie und dem Schweregrad der Thrombozytopenie stratifiziert. Eine stabile gleichzeitige ITP-Therapie (Glukokortikoide [weniger als 20 mg Prednison-Äquivalent pro Tag], Azathioprin oder Danazol) wurde gestattet und bei Bedarf wurde eine Rettungstherapie zugelassen. Alle Patienten erhielten zunächst zweimal täglich 100 mg des Studienarzneimittels (oder des entsprechenden Placebos). Basierend auf der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit wurde bei 86 % der Patienten in der Woche 4 oder später die Dosis auf 150 mg zweimal täglich (oder des entsprechenden Placebos) erhöht.

Die an den Placebo-kontrollierten Studien teilnehmenden Patienten waren im Median 54 Jahre alt (Bereich: 20 bis 88 Jahre; das mediane Alter in C788-047 betrug 57,0 Jahre und in C788-048 49,5 Jahre) und die Mehrheit war weiblich (61 %) und weiß (93 %). Vorherige ITP-Behandlungen variierten (Median von 3, Bereich: 1 – 14), die häufigsten umfassten Kortikosteroide (94 %), Immunglobulin (53 %) und Thrombopoietinrezeptoragonisten (TPO-RA) (48 %). Die meisten Patienten hatten chronische ITP (93 %), mit einer medianen Dauer seit der ITP-Diagnose von 8,5 Jahren und 35 % hatten eine Splenektomie. Zur Baseline betrug die mediane Thrombozytenzahl 16 000/µl (dabei hatte fast die Hälfte [45 %] weniger als 15 000/µl) und 47 % erhielten eine stabile ITP-Therapie. Von den 102 Patienten mit ITP, die Fostamatinib erhielten, waren 28 (27 %) 65 Jahre alt oder älter, während 11 (11 %) 75 Jahre alt oder älter waren.

In der Studie C788-047 wurden 76 Patienten randomisiert; 51 wurden der Fostamatinib- und 25 der Placebo-Gruppe zugewiesen. In der Studie C788-048 wurden 74 Patienten randomisiert; 50 wurden der Fostamatinib- und 24 der Placebo-Gruppe zugewiesen. Die Wirksamkeit von Fostamatinib basierte auf dem primären Endpunkt des stabilen Thrombozytenansprechens (mindestens 50 000/µl bei mindestens 4 von 6 Besuchen zwischen den Wochen 14 und 24). Die Studienergebnisse für C788-047 und C788-048 sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Bei den meisten Respondern (11 von 17 Responder) wurde innerhalb von 6 Wochen eine anfängliche therapeutische Reaktion (Thrombozytenzahl ≥ 50 000/µl) beobachtet und innerhalb von 12 Wochen bei allen stabilen Respondern.

Unter den Patienten, die stabile Responder waren, erhöhte sich die mediane Thrombozytenzahl auf 95 000/µl bei Besuchen nach der Baseline mit einer maximalen Anzahl von 150 000/µl. Bei 30 % der Patienten in der Fostamatinib-Gruppe bzw. 45 % der Patienten in der Placebo-Gruppe war eine Rettungstherapie erforderlich.

Während der Placebo-kontrollierten Studien traten bei 29 % der Patienten in der Fostamatinib-Gruppe bzw. bei 37 % der Patienten in der Placebo-Gruppe Blutungen auf. Das Auftreten mittelschwerer oder schwerer Blutungsereignissen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) (16,3 % im Vergleich zu 9,9 %) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (10,2 % im Vergleich zu 5,0 %) war in der Placebo-Gruppe ungefähr doppelt so hoch wie in der Fostamatinib-Gruppe. Nur bei einem mit Fostamatinib behandelten Patienten trat eine schweres Blutungsereignis auf (Kontusion), während bei drei mit Placebo behandelten Patienten schwerwiegende Ereignisse auftraten (gastrointestinale Blutung, lange heftige Menstruationsblutung und Petechien). Zusammengefasst gab es Trends für reduzierte Blutungsereignisse mit Fostamatinib im Vergleich zum Placebo; die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

Analysen von Untergruppen

Das Ansprechen der Thrombozytenzahl bei mit Tavlesse behandelten Patienten wurde weiter analysiert (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse werden sowohl für die gepoolte Population (aus den Studien C788-047 und C788-048) als auch für eine refraktäre Patientenpopulation gezeigt, wobei letztere als die Untergruppe der Patienten definiert wird, die zuvor drei oder mehr ITP-Behandlungen hatten. Bei allen Parametern zur Thrombozytenzahl sind die Ergebnisse für die gepoolte Population mit der refraktären Patientenpopulation vergleichbar.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Tabelle 4: Studienergebnisse aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien

Studien-ergebnisse	Statistische Parameter	Studie C788-047		Studie C788-048		Gepoolte Studien		Refraktäre 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)
Stabiles Thrombo-zyten-ansprechen[1,2]	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	95-%-KI	(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-Wert	p^3 = 0,0471		n. s.		p^3 = 0,0071		p^3 = 0,0287	
Geeignet für C788-049[4] in Woche 12[5]	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Abgeschlos-sene Studie (Woche 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

[1] Umfasst alle Patienten mit Thrombozytenzahlen und schließt Patienten aus, deren Thrombozytenzahlen nach einer Rettungstherapie nach Woche 10 gemessen wurden.
[2] Das stabile Thrombozytenansprechen wurde prospektiv als eine Thrombozytenzahl von mindestens 50 000/µl bei mindestens 4 der 6 Besuche zwischen Woche 14 und 24 definiert.
[3] p-Wert aus dem exakten Fisher-Test
[4] C788-049: offene Erweiterungsstudie
[5] Patienten, die nach 12 Wochen nicht auf die Behandlung ansprachen, durften an einer offenen Erweiterungsstudie teilnehmen.
[6] Die refraktäre Patientenpopulation ist definiert als die Untergruppe der Patienten, die zuvor drei oder mehr ITP-Behandlungsformen hatten
Fosta = Fostamatinib; PBO = Placebo; n. s. = Hat zwischen Behandlungsweisen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufgezeigt

Tabelle 5: Zusammenfassung der Parameter zur Thrombozytenzahl nach Untergruppe – gepoolte Patientenpopulation (C788-047 und C788-048) und refraktäre Patientenpopulation

Parameter	Gepoolte Population Fostamatinib N = 101	Refraktäre Patientenpopulation Fostamatinib N = 72
Patient mit Ansprechen der Thrombozytenzahl (≥ 50000/µL) in Woche 12, n (%)		
Ja	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Nein	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber der Baseline (/µL) in Woche 12		
Median	4000	3000
Bereich	(–15000, 220000)	(–5000, 159000)
Mediane Thrombozytenzahl (/µL) im Zeitverlauf		
Median	22000	16750
Bereich	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Erweiterungsstudie
Die C788-049-Studie ist eine offene Erweiterungsstudie. Patienten aus C788-047 und C788-048, die eine 24-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten, oder die nach 12 Wochen nicht auf die Behandlung ansprachen, durften an dieser Studie teilnehmen. Die Patienten blieben gegenüber ihrer Behandlungszuweisung aus der vorangegangenen Studie (Fostamatinib oder Placebo) verblindet, sodass ihre Anfangsdosis in dieser Studie auf ihrer letzten Thrombozytenzahl basierte.

In die C788-049-Studie wurden 123 Patienten aufgenommen, 44 Patienten waren davor zufälligerweise der Placebo-Gruppe und 79 Patienten zufälligerweise der Fostamatinib-Gruppe zugewiesen worden.

Placebo-Crossover: In einer prospektiv definierten Analyse wurden die 44 Patienten, die in der vorherigen Studie mit dem Placebo behandelt worden waren, auf ein stabiles Ansprechen auf Fostamatinib bewertet (auf Grundlage der ersten 24 Studienwochen), wobei ihre Placebodaten als Komparator für diese objektive Messung dienten. Zehn dieser Patienten (22,7 %) (einschließlich einem einzigen Patienten, der in der vorherigen Studie als Placebo-Responder eingestuft worden war) erfüllten die Kriterien für ein stabiles Ansprechen. Somit betrug der Unterschied des Ansprechens auf Fostamatinib im Vergleich zum Placebo 20,5 % (95 % CI = 8,5 – 32,4).

Erweiterung: Unter den Patienten, die ein stabiles Ansprechen in den C788-047-, C788-048- und C788-049-Studien erzielten, hielten 18 Patienten über 12 Monate oder länger hinweg eine Thrombozytenzahl von mindestens 50 000/µl aufrecht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fostamatinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Behandlung hatten (z. B. Kortikosteroide), gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Einnahme wird das Prodrug Fostamatinib rasch in seinen aktiven Metaboliten R406 umgewandelt, vermutlich über Enzyme im Darm.

Nach der oralen Einnahme von Fostamatinib lag die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von R406 mit einer hohen Variabilität bei 55 % (Bereich: 30 – 85 %). Die mediane T_{max} von R406 ist ungefähr 1,5 Stunden (Bereich: 1 bis 4 Stunden). Im Plasma wurden vernachlässigbare Spuren von Fostamatinib gefunden.

Nach einer einzelnen oralen Fostamatinib-Dosis von 150 mg liegen die Schätzungen für die mittlere (± Standardabweichung [SD]) Exposition gegenüber R406 bei 550 ng/ml (± 270 ng/ml) für C_{max} und 7080 ng/ml (± 2670 ng/ml) für die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Die R406-Exposition ist annähernd dosisproportional bis zu 200 mg zweimal täglich (das 1,3-Fache der 150 mg-Dosis). R406 akkumuliert etwa 2- bis 3-fach bei einer Dosierung von 100 – 160 mg zweimal täglich (das 0,67- bis 1,06-Fache der 150 mg-Dosis).

Verteilung

Fostamatinib ist stark an Plasmaproteine gebunden (98,3 % bei menschlichem Plasma) und verteilt sich reversibel in den Blutkörperchen. Das mittlere (± SD) Verteilungsvolumen im Steady-State von R406 beträgt 256 l (± 92 l).

Stoffwechsel

Fostamatinib wird im Darm durch die alkalische Phosphatase zum aktiven Hauptmetabolit R406 metabolisiert. R406 wird umfassend metabolisiert, primär über Wege der durch CYP450 vermittelten Oxidierung (durch CYP3A4) und Glucuronidierung (durch UDP-Glucuronosyltransferase [UGT]1A9). R406 ist der vorherrschende Bestandteil im systemischen Kreislauf und es gab nur eine

minimale Exposition gegenüber R406-Metaboliten.

Elimination/Ausscheidung

Bei Menschen liegt die mittlere (± SD) terminale Halbwertszeit von R406 bei ungefähr 15 (± 4,3) Stunden. Ungefähr 20 % der eingenommenen Radioaktivität wurde im Urin wiedergefunden, hauptsächlich in der Form eines N-Glucuronids von R406. Die renale Elimination der Muttersubstanz verlief langsam. Die verbleibende Radioaktivität (~80 %) wurde im Stuhl wiedergefunden, hauptsächlich in Form von 2 wichtigen Metaboliten von R406.

Linearität/Nicht-Linearität

Die R406-Pharmakokinetik ist linear und die Exposition ist annähernd dosisproportional bis zu 200 mg zweimal täglich (das 1,3-Fache der 150 mg-Dosis). R406 akkumuliert etwa 2- bis 3-fach bei einer Dosierung von 100 – 160 mg zweimal täglich (das 0,67- bis 1,06-Fache der 150 mg-Dosis).

Wechselwirkungen mit Lebensmitteln

Die Einnahme von Fostamatinib mit einer kalorien- und fettreichen Mahlzeit (wobei sich ungefähr 150, 250 bzw. 500 – 600 Kalorien aus Proteinen, Kohlenhydraten bzw. Fetten ableiten) erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von R406 um 23 % und seine C_{max} um 15 %, was darauf hindeutete, dass Fostamatinib unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

Besondere Patientengruppen

Analysen der Populationspharmakokinetik weisen darauf hin, dass Fostamatinib nicht aufgrund von Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit verändert wird.

Die Pharmakokinetik von Fostamatinib ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLcr] = 30 bis < 50 ml/min, geschätzt anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung und Nierenerkrankung im Endstadium, wodurch eine Dialyse erforderlich ist) oder einer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A, B und C) nicht verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In zwei 4-wöchigen Fostamatinib-Studien an Ratten (mit den Kalzium- und Natriumsalzen) wurde bei einigen Tieren in den höchsten Dosisgruppen (die während des Behandlungsintervalls noch immer juvenil waren) eine Chondrodystrophie des Femurkopfes beobachtet, die bis zum Ende der Erholungsphase nicht vollständig reversibel war.

In einer 1-monatigen Studie mit juvenilen Kaninchen verursachte Fostamatinib eine Wachstumsfugenfehlbildung im proximalen Femur und im Femorotibialgelenk und reduzierte die Knochenmarkzelldichte im Femur und im Sternum nach 30 und 60 mg/kg/Tag. Bei Weibchen sämtlicher Fostamatinib-Dosen (einschließlich 10 mg/kg/Tag) traten verstärkt degenerierte/nekrotische Eifollikel auf. Die in den Wachstumsfugen und Eierstöcken aufgetretenen Veränderungen entsprechen einer anti-angiogenen Wirkung.

Fostamatinib war in einer 2-jährigen Studie mit Mäusen nicht karzinogen, wenn es täglich oral (mittels Sondenernährung bis zu 500/250 mg/kg/Tag dosiert wurde, und es war nicht karzinogen bei Ratten nach oraler Gabe (mittels Sondenernährung) von 45 mg/kg/Tag. Fostamatinib und sein aktiver Hauptmetabolit (R406) waren nicht mutagen in einem *in vitro* durchgeführten Rückmutationstest an Bakterien (Ames) und nicht klastogen in einem *in vitro* durchgeführten humanen Lymphozyt-Chromosomenabweichungstest oder einem in vivo durchgeführten Knochenmark-Mikrokerntest an Mäusen.

Tierstudien haben keine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität gezeigt. Da es keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial gibt, gibt es keine Bedenken hinsichtlich von Männern vermittelten Geburtsfehlern. In einer Fertilitätsstudie mit oral verabreichtem Fostamatinib waren nach Dosierungen bis zu 40 mg/kg/Tag bei männlichen Ratten Paarungsparameter (z. B. Zeit bis zur Paarung, Fortpflanzungsleistung), Spermatogramme (z. B. Anzahl und Beweglichkeit) und Organgewichtsparameter (z. B gepaartes Hodengewicht) nicht beeinträchtigt. Diese Dosis entspricht einer AUC für R406 von ungefähr dem 3,8-Fachen der empfohlenen höchsten humantherapeutischen Dosis. Sämtliche Fortpflanzungs- und Fertilitätsparameter waren bei weiblichen Ratten nach Gabe hoher Dosen von 11 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Diese Dosis entspricht einer AUC von R406 im höchsten empfohlenen humantherapeutischen Dosisbereich. Es wurden bei 25 mg/kg/Tag ein leichter Rückgang der Schwangerschaftsraten und eine Erhöhung der Abgänge nach der Einnistung beobachtet. Diese Dosis entspricht einer AUC von R406 des 2,6-Fachen der empfohlenen höchsten humantherapeutischen Dosis.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien führte die Verabreichung von Fostamatinib bei trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese zu einer Beeinträchtigung der Entwicklung, einschließlich der embryonalen/fötalen Sterblichkeit (Abgänge nach der Einnistung), Beeinträchtigung des Wachstums (niedrigeres Gewicht des Fötus) und strukturellen Abnormalitäten (Deformationen und Fehlbildungen) bei einer Exposition des Muttertiers (Konzentrations-Zeit-Kurven) von ungefähr dem 0,3- bzw. 10-Fachen der höchsten empfohlenen humantherapeutischen Exposition.

Es wurden bei weiblichen Ratten ein leichter Rückgang der Trächtigkeitsraten und eine Erhöhung der Abgänge nach der Einnistung beobachtet. Präklinische Studien haben gezeigt, dass die Verabreichung von Fostamatinib während einer Trächtigkeit das Risiko des Verlusts des Embryos erhöht, das Wachstum verzögern und spezifische Fehlbildungen der Nieren (einschließlich Agenesie) und des damit verbundenen urogenitalen Gewebes (z. B. Harnleiter) fördern kann, ebenso wie Deformationen und Fehlbildungen von wichtigen Gefäßen und bei der Skelettentwicklung. Diese Effekte stimmen mit den bekannten Targets von Fostamatinib überein, einschließlich SYK (Ziel), VEGFR-2 (Nicht-Ziel) und Ret-Kinase (Nicht-Ziel). Basierend auf präklinischen Studien ist eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität nach Absetzen von Fostamatinib nicht zu erwarten.

Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde festgestellt, dass R406 die Plazentaschranke passiert. Allgemein waren die mütterlichen R406-Konzentrationen im Plasma höher als die R406-Konzentrationen im Plasma des Fötus.

Bei Nagetieren wurde R406 in der Muttermilch in Konzentrationen festgestellt, die 5 – 10 mal so hoch waren wie die im mütterlichen Plasma.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumhydrogencarbonat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon (K30)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O
Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich. Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Originalitätsverschluss mit Aluminiumfolie und einer weißen kindergesicherten Kappe aus Polypropylen (PP), zusammen mit zwei weißen durchsichtigen Trockenmittelbehältern aus HDPE mit Silikagel.

Packungsgrößen von 30 und 60 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tavlesse 100 mg Filmtabletten
EU/1/19/1405/001

Tavlesse 150 mg Filmtabletten
EU/1/19/1405/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERST-ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

04.2020

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt