

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAVLESSE 100 mg potahované tablety

TAVLESSE 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TAVLESSE 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje fostamatiniibum 100 mg ve formě fostamatiniibum dinatricum hexahydricum 126,2 mg.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna 100 mg tableta obsahuje 23 mg sodíku (z pomocných látek a hexahydrátu disodné soli fostamatiniibu).

TAVLESSE 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje fostamatiniibum 150 mg ve formě fostamatiniibum dinatrium hexahydricum 189,3 mg.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna 150 mg tableta obsahuje 34 mg sodíku (z pomocných látek a hexahydrátu disodné soli fostamatiniibu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

TAVLESSE 100 mg potahované tablety

Přibližně 9,0mm kulatá, bikonvexní, tmavě oranžová potahovaná tableta s vyraženým označením „100“ na jedné straně a „R“ na druhé straně.

TAVLESSE 150 mg potahované tablety

Přibližně 7,25 mm x 14,5 mm oválná, bikonvexní, světle oranžová potahovaná tableta s vyraženým označením „150“ na jedné straně a „R“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek TAVLESSE je indikován k léčbě chronické imunitní trombocytopenie u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (viz bod 5.1).

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba fostamatiniibem má být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.

Dávkování

Dávkování fostamatiniibu musí být staveno individuálně podle počtu krevních destiček pacienta. Je třeba používat nejnižší dávku fostamatiniibu k dosažení a udržení počtu krevních destiček alespoň 50 000/ μ l. Dávkování se upravuje podle odpovědi z hlediska počtu krevních destiček a podle snášenlivosti (viz tabulka 2).

Doporučená počáteční dávka fostamatiniibu je 100 mg dvakrát denně.

Po zahájení podávání fostamatiniibu může být po 4 týdnech na základě počtu krevních destiček a snášenlivosti dávka zvýšena na 150 mg dvakrát denně. Nesmí být překročena denní dávka 300 mg.

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky fostamatiniibu mají pacienti užít další dávku v plánovaném čase.

Ukončení léčby

Léčbu fostamatiniibem je třeba ukončit, pokud po 12 týdnech podávání fostamatiniibu nedojde ke zvýšení počtu krevních destiček na hodnotu, která je dostatečná k zabránění klinicky významnému krvácení.

Monitorování a úprava dávky

Dávka fostamatiniibu se doporučuje upravit podle snášenlivosti a počtu krevních destiček. Zvládnání některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování podávání, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz tabulky 1 a 2).

V průběhu léčby fostamatiniibem mají být pravidelně monitorovány klinické hematologické parametry, krevní tlak a funkční jaterní testy (viz bod 4.4) a upraveno dávkování, jak je uvedeno v tabulce 1. Například pokud pacient v době výskytu nežádoucího účinku užívá maximální dávku, bude dávka nejprve snížena z 300 mg/denně na 200 mg/denně.

Tabulka 1: Rozpis snižování dávky

Denní dávka	Podávaná:	
	ráno	večer
300 mg/denně	150 mg	150 mg
200 mg/denně	100 mg	100 mg
150 mg/denně	150 mg ¹	---
100 mg/denně ²	100 mg ¹	---

¹ Fostamatiniib v dávkování jednou denně se má užívat ráno.

² Jestliže je třeba dávku dále snížit pod 100 mg/denně, fostamatiniib je nutné vysadit.

Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Doporučené opatření
Hypertenze	
1. stupně: systolický tlak mezi 130–139 mmHg nebo diastolický tlak mezi 80–89 mmHg	U pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem zahajte medikaci antihypertenzivy nebo zvýšte jejich dávku a podle potřeby ji upravujte, dokud nebude krevní tlak kompenzován. Jestliže po 8 týdnech není dosažena cílová hodnota krevního tlaku, snižte dávku fostamatinibu na následující nižší denní dávku (viz tabulka 1).
2. stupně: systolický tlak alespoň 140 mmHg nebo diastolický tlak alespoň 90 mmHg	Zahajte medikaci antihypertenzivy nebo zvýšte jejich dávku a podle potřeby ji upravujte, dokud nebude krevní tlak kompenzován. Jestliže krevní tlak zůstává na hodnotě 140/90 mmHg nebo více déle než 8 týdnů, snižte dávku fostamatinibu na následující nižší denní dávku (viz tabulka 1). Jestliže krevní tlak i přes agresivní antihypertenzní léčbu zůstává na hodnotě 160/100 mmHg nebo více déle než 4 týdny, podávání fostamatinibu přerušete nebo ukončete.
Hypertenzní krize: systolický tlak nad 180 mmHg a/nebo diastolický tlak nad 120 mmHg	Podávání fostamatinibu přerušete nebo ukončete. Zahajte medikaci antihypertenzivy nebo zvýšte jejich dávku a podle potřeby ji upravujte, dokud nebude krevní tlak kompenzován. Jestliže se krevní tlak vrátí na nižší než cílovou hodnotu, podávání fostamatinibu obnovte ve stejné denní dávce. Jestliže se krevní tlak i přes agresivní antihypertenzní léčbu vrátí na hodnotu 160/100 mmHg nebo více na déle než 4 týdny, podávání fostamatinibu ukončete.
Hepatotoxicita	
AST/ALT je 3 x ULN nebo více a méně než 5 x ULN	Jestliže je pacient symptomatický (vyskytuje se u něj např. nauzea, zvracení, bolest břicha): Podávání fostamatinibu přerušete. Kontrolujte funkční jaterní testy každých 72 hodin, dokud se hodnoty ALT/AST nesníží (pod 1,5 x ULN) a celkový BL nezůstane nižší než 2 x ULN. Obnovte podávání fostamatinibu v následující nižší denní dávce (viz tabulka 1).
	Jestliže je pacient asymptomatický: Kontrolujte funkční jaterní testy každých 72 hodin, dokud se hodnoty ALT/AST nesníží pod 1,5 x ULN a celkový BL nezůstane nižší než 2 x ULN. Zvažte přerušení nebo snížení dávky fostamatinibu, jestliže hodnoty ALT/AST a TBL zůstávají v této kategorii (AST/ALT je 3 až 5 x ULN; a celkový BL zůstává nižší než 2 x ULN). Při přerušení obnovte podávání fostamatinibu v následující nižší denní dávce (viz tabulka 1), když se hodnoty ALT/AST sníží (pod 1,5 x ULN) a celkový BL zůstane nižší než 2 x ULN.
AST/ALT je 5 x ULN nebo více a celkový BL je nižší než 2 x ULN	Podávání fostamatinibu přerušete. Kontrolujte funkční jaterní testy každých 72 hodin. Jestliže se hodnoty AST a ALT snižují, kontrolujte funkční jaterní testy, dokud se hodnoty ALT/AST nesníží (pod 1,5 x ULN) a celkový BL nezůstane nižší než 2 x ULN, a obnovte podávání fostamatinibu v následující nižší denní dávce (viz tabulka 1). Jestliže hodnoty AST/ALT přetrvávají na úrovni 5 x ULN nebo více po 2 týdny nebo déle, podávání fostamatinibu ukončete.
AST/ALT je 3 x ULN nebo více a celkový BL je vyšší než 2 x ULN	Podávání fostamatinibu ukončete.

Nežádoucí účinek	Doporučené opatření
Zvýšený nekonjugovaný (nepřímý) bilirubin při absenci jiných abnormálních výsledků funkčních jaterních testů	Pokračujte v podávání fostamatinibu při častém sledování, neboť izolované zvýšení nekonjugovaného (nepřímého) bilirubinu může být způsobeno inhibicí UGT1A1.
Průjem	
Průjem	Průjem řešte brzy po nástupu podpůrnými opatřeními (např. úprava stravy, hydratace a/nebo protiprůjmová medikace), dokud příznak(y) nevyjmizí. Jestliže se příznak(y) zhorší (3. stupeň nebo vyšší), podávání fostamatinibu dočasně přerušete. Jestliže se průjem zlepší na slabý (1. stupeň), obnovte podávání fostamatinibu v následující nižší denní dávce (viz tabulka 1).
Neutropenie	
Neutropenie	Jestliže absolutní počet neutrofilů klesne (ANC nižší než $1,0 \times 10^9/l$) a zůstane nízký i po 72 hodinách, dočasně přerušete podávání fostamatinibu, dokud tento stav neodezní (ANC větší než $1,5 \times 10^9/l$). Obnovte podávání fostamatinibu v následující nižší denní dávce (viz tabulka 1).

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; TK = tlak krve; BL = bilirubin;
ULN = horní hranice normy; ANC = absolutní počet neutrofilů

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná.

Porucha funkce jater

Fostamatinib nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je třeba v průběhu léčby fostamatinibem sledovat funkci jater. Na základě počtu krevních destiček a snášenlivosti může být nutná úprava režimu dávkování (viz tabulka 1 a tabulka 2 a bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

Vzhledem k nežádoucím účinkům na aktivně rostoucí kosti pozorovaným v neklinických studiích (viz bod 5.3) se fostamatinib nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Způsob podání

Fostamatinib je určen k perorálnímu podání.

Tablety se mají užívat dvakrát denně, celé, s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2). V případě žaludečních potíží lze tablety užívat s jídlem.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Informace vychází z placebem kontrolované populace s imunitní trombocytopenií, pokud není uvedeno jinak.

Pomocné látky:

TAVLESSE 100 mg potahovaná tableta obsahuje v jedné tabletě 23 mg sodíku, což odpovídá 1,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

TAVLESSE 150 mg potahovaná tableta obsahuje v jedné tabletě 34 mg sodíku, což odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Hypertenze

Ve všech dávkách zkoumaných u zdravých dobrovolníků je účinek R406 (hlavního aktivního metabolitu fostamatinibu) na krevní tlak zřejmě závislý na dávce a u jednotlivých subjektů se liší. V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií byl hlášen zvýšený krevní tlak, včetně rozvoje hypertenze u pacientů léčených fostamatinibem. U jednoho (1 %) pacienta došlo k hypertenzní krizi. Pacienti s preexistující hypertenzí mohou být k hypertenzním účinkům fostamatinibu náchylnější. V klinických studiích odezněly účinky na krevní tlak do týdne po ukončení léčby.

Krevní tlak pacienta je třeba monitorovat každé dva týdny, dokud se neustálí, poté jednou měsíčně, a upravovat nebo zahájit antihypertenzní léčbu, aby byla v průběhu léčby fostamatinibem zajištěna kompenzace krevního tlaku. Jestliže zvýšený krevní tlak i přes vhodnou léčbu přetrvává, je třeba, aby lékař zvážil přerušování podávání, snížení dávky nebo ukončení podávání fostamatinibu (viz bod 4.2).

Abnormální funkční jaterní testy a riziko hepatotoxicity

V placebem kontrolovaných studiích byly maximální hodnoty ALT/AST v laboratorních testech více než 3 x vyšší než horní hranice normy (ULN) u 9 % pacientů užívajících fostamatinib a u žádného z pacientů užívajících placebo.

Ojedinelé údaje naznačují zvýšení rizika hyperbilirubinemie u pacientů s genetickými polymorfismy UGT1A1, např. Gilbert. Je třeba, aby lékař tyto pacienty často sledoval (viz bod 4.2).

U všech pacientů se transaminázy obvykle vrátily na výchozí úroveň do 2 až 6 týdnů po úpravě dávkování. Lékař má v průběhu léčby provádět jednou měsíčně funkční jaterní testy. Jestliže se hodnoty ALT nebo AST zvýší na více než 3 x ULN, lékař má hepatotoxicitu řešit přerušováním léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby. Při současném zvýšení celkového bilirubinu na více než 2 x ULN je třeba léčbu ukončit (viz bod 4.2).

Celkový krevní obraz

Lékař má monitorovat celkový krevní obraz, včetně počtu krevních destiček jednou měsíčně, dokud se počet krevních destiček neustálí (na alespoň 50 000/ μ l). Poté má lékař i nadále celkový krevní obraz, včetně počtu neutrofilů, pravidelně sledovat.

Průjem

Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě fostamatinibem je průjem, u 1 % pacientů se však vyskytl těžký průjem. Pacienty je třeba sledovat, zda se u nich nerozvíjí průjem, a stav řešit brzy po nástupu příznaků podpůrnými opatřeními (jako je úprava stravy, hydratace a/nebo protiprůjmová medikace). Jestliže se průjem výrazně zhorší (3. stupeň nebo horší), je třeba podávání fostamatinibu přerušit, snížit dávku nebo podávání fostamatinibu ukončit (viz bod 4.2).

Neutropenie

Neutropenie se vyskytla u 7 % pacientů léčených fostamatinibem a febrilní neutropenie u 1 % pacientů. Pacienti s neutropenií mohou být náchylnější k infekcím.

Lékař má jednou měsíčně kontrolovat absolutní počet neutrofilů. Lékař má řešit toxicitu přerušením podávání, snížením dávky nebo ukončením podávání fostamatinibu (viz bod 4.2).

Infekce

V průběhu klinických studií byly hlášeny infekce včetně pneumonie a infekcí dýchacích cest (viz bod 4.8).

V průběhu léčby je třeba sledovat, zda se u pacienta nerozvíjí infekce. Lékař má posoudit poměr přínosů a rizik pokračování léčby během infekce.

Remodelace kostí

Protože bylo zjištěno, že fostamatinib in vitro cílí nejenom na SYK, ale také na další tyrozinkinázy, které se účastní metabolismu kostí (např. VEGFR, RET), nejsou zatím potenciální nezamýšlené účinky na remodelaci nebo tvorbu kostí stanoveny, zejména u pacientů s osteoporózou, pacientů s frakturami nebo u mladých dospělých, u nichž ještě nedošlo ke srůstu epifýz. Proto se doporučuje bedlivější sledování těchto pacientů. Lékař má důkladně posoudit poměr přínosů a rizik pokračování léčby během hojení fraktury kosti.

4.5. Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na fostamatinib

Souběžné užívání rifampicinu, silného induktoru CYP3A4 (600 mg jednou denně po dobu 8 dnů) s jednorázovou dávkou 150 mg fostamatinibu snížilo AUC R406 o 75 % a C_{max} o 59 %.

Souběžné užívání fostamatinibu se silnými induktory CYP3A4 snižuje expozici R406, což může vést k nižší účinnosti. Proto se souběžné užívání fostamatinibu se silnými induktory CYP3A4 nedoporučuje.

Souběžné užívání fostamatinibu se silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje expozici R406 (hlavnímu aktivnímu metabolitu), což může zvýšit riziko nežádoucích účinků. U pacienta je třeba sledovat toxické účinky fostamatinibu, kdy může být nutné při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 snížit dávku (viz tabulka 2). U léčby silným inhibitorem CYP3A4 po kratší dobu, např. antimykotiky nebo antibakteriálními přípravky, může být snížení dávky vhodné hned od začátku další léčby. Při použití silného inhibitoru CYP3A4 je vhodné snížení frekvence dávkování fostamatinibu na polovinu (tj. ze 150 mg dvakrát denně na 150 mg jednou denně nebo ze 100 mg dvakrát denně na 100 mg jednou denně). Lékař má zvážit obnovení dávky fostamatinibu, která byla podávána před souběžným použitím silného inhibitoru CYP3A4, 2 až 3 dny po vysazení inhibitoru.

Souběžné užívání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 (200 mg dvakrát denně po dobu 3,5 dne) s jednorázovou dávkou 80 mg fostamatinibu (0,53násobek dávky 150 mg) zvýšilo AUC R406 o 102 % a C_{max} o 37 %.

Mezi další léčivé přípravky se silným inhibičním potenciálem vůči CYP3A4 při souběžném podávání s fostamatinibem patří:

boceprevir, kobicistat, konivaptan, danoprevir a ritonavir, elvitegravir a ritonavir, grapefruitový džus, indinavir a ritonavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir a ritonavir, paritaprevir a ritonavir a (ombitasvir a/nebo dasabuvir), posakonazol, ritonavir, sachinavir a ritonavir, telaprevir, tipranavir a ritonavir, troleandomycin, vorikonazol, klarithromycin, diltiazem, idelalisib, nefazodon, nelfinavir.

Souběžné užívání verapamilu, mírného inhibitoru CYP3A4 (80 mg třikrát denně po dobu 4 dnů) s jednorázovou dávkou 150 mg fostamatinibu zvýšilo AUC R406 (hlavního aktivního metabolitu) o 39 % a C_{max} o 6 %.

Zvýšení žaludeční pH neovlivňuje expozici R406

Souběžné podávání fostamatinibu se 150 mg ranitidinu, blokátoru H₂, který zvyšuje žaludeční pH, nemělo na expozici R406 klinicky významný dopad.

Účinky fostamatinibu na jiné léčivé přípravky

Substrát CYP3A4

Souběžné užívání fostamatinibu může zvýšit systémovou expozici některým léčivým přípravkům, které jsou substráty CYP3A4. U pacientů je třeba sledovat toxické účinky léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4, kdy může být při souběžném podávání s fostamatinibem nutné snížit dávku.

Souběžné užívání simvastatinu (jednorázové dávky 40 mg) s fostamatinibem podávaným v dávce 100 mg dvakrát denně zvýšilo AUC simvastatinu o 64 % a C_{max} o 113 % a AUC kyseliny simvastatinové o 66 % a C_{max} o 83 %.

Souběžné užívání midazolamu (jednorázové dávky 7,5 mg) s fostamatinibem podávaným v dávce 100 mg dvakrát denně zvýšilo AUC midazolamu o 23 % a C_{max} o 9%.

Souběžné užívání kombinovaného hormonálního antikoncepčního přípravku obsahujícího 0,03 mg ethinylestradiolu s fostamatinibem podávaným v dávce 100 mg dvakrát denně zvýšilo AUC o 28 % a C_{max} o 34 %.

Substrát BCRP a P-gp

Souběžné užívání fostamatinibu může zvýšit koncentrace substrátů P-gp (např. digoxin) a substrátů BCRP (např. rosuvastatin). Při souběžném podávání s fostamatinibem je třeba sledovat toxické účinky těchto léčiv, neboť v důsledku nich může být nutné snížení dávky. U rosuvastatinu je třeba zvážit přechod na jiné léčivo a u digoxinu může být nezbytné další terapeutické monitorování léčiva.

Souběžné užívání rosuvastatinu (jednorázové dávky 20 mg) s fostamatinibem podávaným v dávce 100 mg dvakrát denně zvýšilo AUC rosuvastatinu o 95 % a C_{max} o 88 %.

Souběžné užívání digoxinu (0,25 mg jednou denně) s fostamatinibem podávaným v dávce 100 mg dvakrát denně zvýšilo AUC digoxinu o 37 % a C_{max} o 70 %.

Substrát CYP2C8

Souběžné užívání fostamatinibu neovlivňuje expozici léčivým přípravkům, které jsou substráty CYP2C8. U léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2C8, není úprava dávky nutná.

Souběžné užívání pioglitazonu (jednorázové dávky 30 mg) s fostamatinibem podávaným v dávce 100 mg dvakrát denně zvýšilo AUC pioglitazonu o 18 % a snížilo C_{max} o 17 %. AUC hydroxylpioglitazonu se snížilo o 10 % a C_{max} o 9 %.

Účinek na warfarin

Protože inhibice SYK může mít potenciálně účinky na agregaci krevních destiček, je třeba v příslušných případech sledovat antikoagulační působení (např. INR), pokud se souběžně s fostamatinibem podávají antikoagulantia s úzkým terapeutickým indexem, jako je warfarin.

Souběžné podávání s inhibitory JAK, TPO-RA, rituximabem a jinými imunomodulátory nebylo zkoumáno.

Studie in vitro

Fostamatinib je inhibitory lidského efluxního transportéru P-gp *in vitro*.

Do metabolismu R406 jsou zapojeny CYP3A4 a UGT1A9. R406 je substrátem P-gp, nikoli však jiných hlavních transportérů (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 a BCRP). R406 může inhibovat působení CYP3A4 a BCRP a může indukovat působení CYP2C8. R406 není inhibitorem CYP2C8 a UGT2B7.

R406 je inhibitorem UGT1A1. Inhibice UGT1A1 může způsobit vyšší hladinu nekonjugovaného bilirubinu při nepřítomnosti jiných abnormálních výsledků funkčních jaterních testů. U pacientů je třeba sledovat toxické účinky léčiv, které jsou významně metabolizovány UGT1A1.

Ačkoli R406 nevykazuje inhibiční působení vůči UGT2B7 *in vitro* a je považován za slabý inhibitor UGT1A1 *in vivo*, nebyl účinek na jiné UGT stanoven. Potenciál farmakokinetických interakcí při souběžném podávání s acetaminofenem zatím tedy není stanoven.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň jeden měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Na základě zjištění ze studií na zvířatech a na základě mechanismu působení může fostamatinib poškodit plod, pokud je podáván těhotné ženě. Těhotné ženy mají být upozorněny na potenciální riziko pro plod.

Těhotenství, k nimž došlo v průběhu klinických studií, skončila porodem zdravých dětí i mrtvě narozených plodů / spontánními potraty (viz body 4.3 a 5.3).

Jestliže pacientka při užívání fostamatinibu otěhotní, je třeba léčbu ukončit. Podávání fostamatinibu je během těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda se fostamatinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat ukázaly vylučování metabolitů fostamatinibu v mléce (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby fostamatinibem a alespoň po dobu jednoho měsíce po poslední dávce přerušeno.

Plodnost

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích fostamatinibu na fertilitu u člověka. Podle zjištění o snížené četnosti zabřeznutí ve studiích na zvířatech může fostamatinib ovlivnit fertilitu samic (viz bod 5.3).

Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o mutagenním nebo klastogenním potenciálu, nejsou obavy z vrozených vad přenášených po otcovské linii.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neočekává se, že by fostamatinib měl vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient trpí závratí, nesmí řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných studiích zkoumajících imunitní trombocytopenii patřily mezi závažné nežádoucí účinky febrilní neutropenie, průjem, pneumonie a hypertenzní krize, přičemž každý z těchto účinků se vyskytl u 1 % pacientů užívajících fostamatinib. Dále mezi závažné nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících fostamatinib patřily dyspnoe a hypertenze (oba u 2 % pacientů) a neutropenie, artralgie, bolest na hrudi, průjem, závratě, nefrolitiáza, bolesti končetin, bolest zubů, synkopa a hypoxie (všechny u 1 % pacientů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly zaznamenány v klinických, placebem kontrolovaných studiích a jsou seřazeny podle primárních tříd orgánových systémů pro jednotlivé preferované termíny v databázi MedDRA. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu v jednotlivých třídách orgánových systémů a uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	pneumonie
	Časté	infekce horních cest dýchacích, infekce dýchacích cest, bronchitida, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	neutropenie, febrilní neutropenie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	závrať
	Časté	dysgeuzie, bolest hlavy
Cévní poruchy	velmi časté	Hypertenze
	Méně časté	hypertenzní krize
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem, nauzea, časté vyprazdňování střev
	Časté	bolest v horní části břicha, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	vyrážka, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	bolest na hrudi, únava, onemocnění podobné chřipce
Vyšetření	Velmi časté	zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený krevní tlak, abnormální diastolický krevní tlak, zvýšený diastolický krevní tlak, zvýšený systolický krevní tlak, zvýšené jaterní enzymy, abnormální funkční jaterní testy
	Časté	snížený počet neutrofilů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s fostamatinibem byly hypertenze, abnormální funkční jaterní testy, průjem, neutropenie a infekce.

Hypertenze

Zvýšení krevního tlaku záviselo v počátečních studiích fostamatinibu u zdravých subjektů na dávce (viz bod 4.4). Hypertenzní příhody byly u těchto subjektů reverzibilní v průběhu několika dnů po ukončení podávání.

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií byly v placebem kontrolovaných studiích nežádoucí účinky související s hypertenzí hlášeny u 27,5 % pacientů užívajících fostamatinib a u 12,5 % pacientů užívajících placebo. Nežádoucí účinky související s hypertenzí byly většinou lehké nebo středně těžké (u 2 pacientů užívajících fostamatinib), přičemž u 1 pacienta užívajícího placebo došlo k těžké hypertenzi. Hypertenzní krize byla hlášena jako závažný nežádoucí účinek a vyskytla se u 1 (1 %) pacienta užívajícího fostamatinib. Změna dávkování (snížení dávky nebo přerušování podávání) byla nutná u 4 pacientů užívajících fostamatinib a u žádného z pacientů užívajících placebo. Zkoumaný léčivý přípravek byl vysazen v důsledku nežádoucího účinku souvisejícího s hypertenzí u 1 pacienta užívajícího placebo a u žádného z pacientů užívajících fostamatinib.

Přibližně u 20 % pacientů užívajících fostamatinib byla z důvodu příhod souvisejících s hypertenzí nutná alespoň 1 intervence: zvýšení antihypertenzní medikace a/nebo nová antihypertenzní medikace.

Abnormální funkční jaterní testy a riziko hepatotoxicity

Ve studiích fáze 1 u zdravých dobrovolníků bylo pozorováno mírné až střední zvýšení jaterních enzymů (ALT a AST), k němuž docházelo častěji při vyšších zkoušených dávkách (250 mg perorálně dvakrát denně). Tyto změny byly mírné a vždy reverzibilní (viz bod 4.4).

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií byly hlášeny nežádoucí účinky ve formě zvýšených hladin transamináz, konkrétně zvýšené hladiny ALT u 11 % pacientů užívajících fostamatinib a zvýšené hladiny AST u 9 % těchto pacientů. Všechny případy zvýšených transamináz byly lehké nebo středně těžké a úprava dávkování (snížení dávky nebo přerušování podávání) byla nutná u 8 pacientů. V důsledku zvýšené hladiny transamináz (zvýšená hladina ALT) byl fostamatinib vysazen u 1 pacienta, přičemž tento stav odezněl po ukončení léčby.

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií ukázaly laboratorní testy maximální hodnoty ALT/AST převyšující více než 3 x horní hranici normy (ULN) u 9 % pacientů užívajících fostamatinib a u žádného z pacientů užívajících placebo. U 1 pacienta užívajícího fostamatinib byly maximální hodnoty ALT a/nebo AST > 10 x ULN. Zvýšené transaminázy se obvykle vrátily na výchozí úroveň do 2 až 4 týdnů po úpravě dávkování. Střední doba (interval) do nástupu zvýšených hodnot transamináz byla 58 dnů (43 až 127 dnů) a střední trvání (interval) jednotlivých příhod byl 14,5 dne (6 až 28 dnů).

Průjem

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených fostamatinibem po celou dobu trvání programu klinického vývoje byly gastrointestinální potíže, konkrétně neinfekční průjemové příhody. Má se za to, že neinfekční průjemové příhody rozhodně souvisejí s léčbou fostamatinibem (viz bod 4.4).

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií byl neinfekční průjem nejčastější hlášenou gastrointestinální potíží, vyskytl se u 31 % subjektů užívajících fostamatinib. Neinfekční průjemové příhody byly nejčastěji mírné až střední závažnosti. Většina subjektů se středně těžkým průjmem užívala na zmírnění příznaků protiprůjmová léčiva (loperamid). V průběhu placebem kontrolovaného období byl těžký průjem hlášen u 1 % pacientů užívajících fostamatinib. Úprava dávkování (přerušování podávání nebo snížení dávky) byla hlášena u přibližně 5 % subjektů užívajících fostamatinib; zkoušený léčivý přípravek však byl v průběhu placebem kontrolovaného období vysazen z důvodu nežádoucích účinků ve formě průjmu pouze u jednoho subjektu užívajícího fostamatinib.

U přibližně 25 % pacientů užívajících fostamatinib došlo v průběhu prvních 12 týdnů léčby v placebem kontrolovaného období k neinfekčnímu průjmu. U pacientů užívajících fostamatinib, kteří měli středně těžký nebo těžký průjem, činil medián do prvního výskytu středně těžkého nebo těžkého průjmu 57 dnů, přičemž střední doba trvání příhod byla přibližně 15 dnů.

Neutropenie

V počáteční studii fáze 1 u lidských subjektů bylo pozorováno, že při vyšších dávkách fostamatinibu (do 300 mg dvakrát denně) vyvolávala biologicky účinná složka fostamatinibu významné snížení počtu neutrofilů, přičemž po ukončení léčby byl tento stav rychle reverzibilní (viz bod 4.4). Rychlost zotavení naznačuje spíše účinek v kompartmentu než účinek na progenitory. Tento účinek na neutrofilů byl pozorován ve všech klinických programech.

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií byly nežádoucí účinky související s neutropenií hlášeny u 7 % pacientů ve skupině užívající fostamatinib a u žádného z pacientů ve skupině užívající placebo. Většina nežádoucích účinků ve formě neutropenie nesouvisela s infekcí a byla lehká nebo středně těžká. Těžká neutropenie byla hlášena u 2 pacientů, přičemž u 1 z nich se jednalo o závažnou febrilní neutropenii, která byla připsána neznámé infekci. U 3 pacientů bylo nutné upravit dávkování z důvodu neutropenie podle protokolu a u 1 pacienta byl zkoušený léčivý přípravek v důsledku neutropenie vysazen. Všechny případy nežádoucích účinků ve formě neutropenie s výjimkou 1 odezněly do konce studie.

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií došlo u 2 pacientů užívajících fostamatinib a u žádného z pacientů užívajících placebo k poklesu počtu neutrofilů na $\geq 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$. U 7 pacientů užívajících fostamatinib a u 1 pacienta užívajícího placebo poklesl počet neutrofilů na $\geq 1,0$ až $< 1,5 \times 10^9/l$. U žádného pacienta nedošlo k poklesu neutrofilů na $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infekce

V placebem kontrolované populaci s imunitní trombocytopenií byly nežádoucí účinky související s infekcí hlášeny u 30 % pacientů užívajících fostamatinib a u 20 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4). Infekce postihující dýchací cesty představovala 60 % nežádoucích účinků ve skupině užívající fostamatinib a 40 % nežádoucích účinků ve skupině užívající placebo. V programu s fostamatinibem nebyly hlášeny žádné systémové oportunní infekce. Závažné nežádoucí účinky z důvodu infekce byly méně časté. Těžké infekční příhody zahrnovaly pneumonii a onemocnění podobné chřipce (po 1 pacientovi ve skupině užívající fostamatinib) a sepsi (1 pacient ve skupině užívající placebo). Z důvodu infekce (pneumonie) přerušil zkoumanou léčbu ve skupině užívající fostamatinib 1 pacient. Neutropenie souvisela s infekcí vzácně.

Starší pacienti

Z celkového počtu pacientů v klinických studiích fostamatinibu bylo 16,4 % ve věku 65 let a více a 2,4 % ve věku 75 let a více. Celkově byla incidence nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší.

U pacientů ve věku 65 let a více se u 6 (21 %) pacientů vyskytly závažné nežádoucí účinky a u 5 (18 %) pacientů nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léčby, zatímco u pacientů do 65 let se závažné nežádoucí účinky projevily u 7 (9 %) pacientů a nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léčby u 5 (7 %) pacientů. U pacientů ve věku 65 let a více došlo k hypertenzi u 11 (39 %) pacientů užívajících fostamatinib a u 2 (18 %) pacientů užívajících placebo, zatímco u pacientů do 65 let věku došlo k hypertenzi u 17 (23 %) pacientů užívajících fostamatinib a u 4 (11 %) pacientů užívajících placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9. Předávkování

Na předávkování fostamatinihem neexistuje žádné specifické antidotum a množství R406 odstraněné dialýzou je zanedbatelné. V programu klinického vývoje nedošlo k žádnému předávkování. V případě předávkování má lékař u pacienta pečlivě sledovat známky a příznaky nežádoucích účinků, které jsou popsány v bodě 4.2, a tyto účinky léčit podpůrnou léčbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, jiná systémová hemostatika. ATC kód: B02BX09

Mechanismus účinku

Fostamatiniib účinně působí prostřednictvím svého hlavního metabolitu, R406, což je inhibitor tyrozinkinázy s prokázanou účinností proti slezinné tyrozinkináze (SYK). R406 inhibuje transdukcii signálu receptorů B buněk a aktivačních Fc receptorů, které hrají klíčovou roli v protilátkami zprostředkované buněčné odpovědi. Metabolit fostamatiniibu R406 redukuje protilátkami zprostředkovanou destrukci krevních destiček.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost fostamatiniibu byla prokázána ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III (C788-047 a C788-048) u dospělých pacientů s dříve léčenou perzistentní (3–12 měsíců od stanovení diagnózy) nebo chronickou (více než 12 měsíců od stanovení diagnózy) imunitní trombocytopenií.

Randomizované, placebem kontrolované studie

Do dvou identických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií, jež byly provedeny v různých zemích, bylo zařazeno celkem 150 pacientů s perzistentní nebo chronickou imunitní trombocytopenií, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu (zahrnující kortikosteroidy, imunoglobuliny, splenektomii a/nebo agonisty thrombopoetinového receptoru).

Pro každou studii byli pacienti randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny užívající fostamatiniib nebo skupiny užívající placebo po dobu 24 týdnů. Randomizace byla stratifikována s ohledem na předchozí splenektomii a závažnost trombocytopenie. Byla povolena stabilní souběžná léčba imunitní trombocytopenie (glukokortikoidy (méně než 20 mg ekvivalentu prednisonu denně), azathioprin nebo danazol) a v případě potřeby byla povolena záchranná terapie. Všichni pacienti zpočátku užívali zkoušený léčivý přípravek v dávce 100 mg dvakrát denně (nebo odpovídající placebo). Podle počtu krevních destiček a snášenlivosti byla u 86 % pacientů ve 4. týdnu nebo později dávka zvýšena na 150 mg dvakrát denně (nebo odpovídající placebo).

Medián věku pacientů zařazených do placebem kontrolovaných studií byl 54 let (rozmezí: 20 až 88 let; medián věku ve studii C788-047 byl 57,0 let a ve studii C788-048 49,5 roku), přičemž většina z pacientů byly ženy (61 %) a bělošky (93 %). Předchozí způsoby léčby imunitní trombocytopenie byly různé (medián 3, rozmezí 1–14), přičemž nejčastější byly kortikosteroidy (94 %), imunoglobuliny (53 %) a agonisté thrombopoetinového receptoru (TPO-RA) (48 %). Většina pacientů měla chronickou imunitní trombocytopenií (93 %) s mediánem stanovení diagnózy imunitní trombocytopenie 8,5 roku a 35 % podstoupilo splenektomii. Na začátku studie činil střední počet krevních destiček 16 000/ μ l (přičemž téměř polovina (45 %) měla méně než 15 000/ μ l) a 47 % podstupovalo stabilní léčbu imunitní trombocytopenie. Ze 102 pacientů s imunitní trombocytopenií, kteří dostávali fostamatiniib, bylo 28 (27 %) pacientů ve věku 65 let a více a 11 (11 %) pacientů bylo ve věku 75 a více let.

Ve studii C788-047 bylo randomizováno 76 pacientů: 51 do skupiny léčené fostamatinibem a 25 do skupiny užívající placebo. Ve studii C788-048 bylo randomizováno 74 pacientů: 50 do skupiny léčené fostamatinibem a 24 do skupiny užívající placebo. Účinnost fostamatinibu vycházela z primárního cílového parametru stabilní odpovědi z hlediska krevních destiček (alespoň 50 000/μl u alespoň 4 ze 6 kontrol mezi 14. a 24. týdnem). Výsledky studií C788-047 a C788-048 jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky placebem kontrolovaných klinických studií

Výsledky studií	Statistické parametry	Studie C788-047		Studie C788-048		Společné hodnocení studií		Refrakterní populace ⁶	
		Fostamatinib (N=51)	Placebo (N=25)	Fostamatinib (N=50)	Placebo (N=24)	Fostamatinib (N=101)	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=72)	Placebo (N=33)
Stabilní odpověď z hlediska krevních destiček ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	CI 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)
	Hodnota p	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Způsobilí pro C788-049 ⁴ ve 12. týdnu ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Dokončená studie (24. týden)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Zahrnuje všechny pacienty, u nichž je k dispozici počet krevních destiček, a nezahrnuje pacienty, u nichž byl počet destiček měřen po záchranné terapii po 10. týdnu.

² Stabilní odpověď z hlediska krevních destiček byla prospektivně definována jako počet destiček alespoň 50 000/μl u alespoň 4 z 6 kontrol mezi 14. a 24. týdnem.

³ Hodnota p z Fisherova exaktního testu.

⁴ C788-049: otevřená rozšířená studie.

⁵ K zařazení do otevřené rozšířené studie byli způsobilí pacienti, kteří po 12 týdnech neodpovídali na léčbu.

⁶ Refrakterní populace pacientů definovaná jako podskupina pacientů, kteří již podstoupili tři nebo více předchozích léčeb imunitní trombocytopenie.

NS = Neprokázán statisticky významný rozdíl mezi léčebnými skupinami.

Počáteční terapeutická odpověď (počet krevních destiček \geq 50 000/μl) byla pozorována do 6 týdnů u většiny subjektů odpovídajících na léčbu (11 ze 17 subjektů odpovídajících na léčbu) a do 12 týdnů u všech subjektů se stabilní odpovědí na léčbu.

U pacientů se stabilní odpovědí na léčbu se při kontrolách po zařazení do studie zvýšil medián krevních destiček na 95 000/μl, přičemž maximální hodnota byla 150 000/μl. Záchranná medikace byla nutná u 30 % pacientů užívajících fostamatinib a u 45 % pacientů užívajících placebo.

Během placebem kontrolovaných studií se krvácení vyskytlo u 29 % pacientů ve skupině užívající fostamatinib a u 37 % pacientů ve skupině užívající placebo. Incidence nežádoucích účinků souvisejících se středním nebo těžkým krvácením (16,3 % proti 9,9 %) a závažných nežádoucích účinků (10,2 % proti 5,0 %) byla ve skupině užívající placebo přibližně dvojnásobná ve srovnání se skupinou užívající fostamatinib. K závažnému účinku souvisejícímu s krvácením (kontuze) došlo pouze u 1 subjektu léčeného fostamatinibem, zatímco k závažným účinkům (gastrointestinální krvácení, menoragie a petechie) došlo u 3 subjektů léčených placebem. Souhrnně lze říci, že ve srovnání s placebem došlo u fostamatinibu k omezení nežádoucích účinků souvisejících s krvácením, přičemž rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné.

Analýzy podskupiny

U pacientů léčených přípravkem Tavlesse byly dále analyzovány odpovědi z hlediska krevních destiček, jak je uvedeno v tabulce 5. Jsou uvedeny výsledky jak pro celkovou populaci (ze studií C788-047 a C788-048), tak pro refrakterní populaci pacientů definovanou jako podskupina pacientů, kteří již podstoupili tři nebo více předchozích léčeb imunitní trombocytopenie. U všech parametrů týkajících se počtu krevních destiček jsou výsledky pro celkovou populaci srovnatelné s refrakterní populací pacientů.

Tabulka 5: Shrnutí parametrů týkajících se počtu krevních destiček podle podskupiny – celková populace pacientů (C788-047 a C788-048) a refrakterní populace pacientů

Parametry	Celková populace Fostamatinib n = 101	Refrakterní populace pacientů Fostamatinib n = 72
Subjekt s počtem krevních destiček ($\geq 50000/\mu\text{L}$) ve 12. týdnu, n (%)		
Ano	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Ne	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Změna počtu krevních destiček ($/\mu\text{L}$) ve 12. týdnu oproti začátku studie		
Medián	4000	3000
Rozmezí:	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)
Medián počtu krevních destiček ($/\mu\text{L}$) v průběhu času		
Medián	22000	16750
Rozmezí:	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Rozšířená studie

Studie C788-049 je otevřená rozšířená studie. K zařazení do této studie byli způsobilí pacienti ze studií C788-047 a C788-048, kteří dokončili 24 týdnů léčby nebo kteří po 12 týdnech na léčbu neodpovídali. Zařazení pacientů do léčebných skupin (fostamatinib nebo placebo) zůstalo zaslepené z předchozí studie, takže jejich počáteční dávka v této studii vycházela z jejich konečného počtu krevních destiček.

Do studie C788-049 bylo zařazeno 123 pacientů, 44 pacientů dříve randomizovaných do skupiny užívající placebo a 79 pacientů dříve randomizovaných do skupiny léčené fostamatinibem.

Zkřížené uspořádání s placebem: V prospektivně definované analýze byla u 44 subjektů léčených placebem v předchozí studii hodnocena stabilní odpověď na fostamatinib (z prvních 24 týdnů studie) podle údajů ze skupiny užívající placebo, které sloužily jako srovnání pro toto objektivní měřítko. Kritéria pro stabilní odpověď splnilo 10 těchto subjektů (22,7 %) (včetně jediného subjektu, který byl v předchozí studii klasifikován jako subjekt odpovídající na placebo). Rozdíl v odpovědi na fostamatinib ve srovnání s placebem byl tedy 20,5 % (95 % CI = 8,5–32,4).

Rozšíření: Z pacientů, kteří dosáhli stabilní odpovědi ve studiích C788-047, C788-048 a C788-049, si 18 subjektů udrželo počet krevních destiček nejméně 50 000/ μl po dobu 12 měsíců nebo déle.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila výjimku z povinnosti předložit výsledky studií s fostamatinibem ve všech podskupinách pediatrické populace pro léčbu trombocytopenie u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií, kteří na předchozí léčbu (např. kortikosteroidy) neodpovídali dostatečně (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se prekurzor fostamatinib rychle přemění na svůj aktivní metabolit R406, pravděpodobně působením enzymů ve střevech.

Po perorálním podání fostamatinibu byla střední absolutní biologická dostupnost R406 55 % s vysokou variabilitou (rozmezí 30–85 %). Střední T_{max} R406 je přibližně 1,5 hodiny (rozmezí: 1 až 4 hodiny). V plazmě byly zjištěny zanedbatelné hladiny fostamatinibu.

Po jednorázové perorální 150mg dávce fostamatinibu jsou odhady střední expozice R406 (\pm standardní odchylka) 550 (\pm 270) ng/ml pro C_{max} a 7 080 (\pm 2 670) ng/ml pro AUC. Expozice R406 je přibližně úměrná dávce až do 200 mg dvakrát denně (1,3násobek dávky 150 mg). R406 se akumuluje

přibližně dvojnásobně až trojnásobně při dávce 100–160 mg dvakrát denně (0,67–1,06násobek dávky 150 mg).

Distribuce

Fostamatinib se dobře váže na plazmatické proteiny (98,3 % v lidské plazmě) a reverzibilně se distribuuje do krevních buněk. Střední distribuční objem (\pm standardní odchylka) v ustáleném stavu R406 je 256 (\pm 92) l.

Metabolismus

Fostamatinib je ve střevě metabolizován alkalickou fosfatázou na hlavní aktivní metabolit R406. R406 je rozsáhle metabolizován, primárně cestou CYP450 zprostředkované oxidace (pomocí CYP3A4) a glukuronidace (pomocí UDP glukuronosyltransferázy (UGT)1A9). Převládající skupinou v systémové cirkulaci je R406 a expozice metabolitům R406 byla minimální.

Eliminace/vylučování

U lidí je průměrný (\pm standardní odchylka) terminální poločas R406 přibližně 15 (\pm 4,3) hodin. Přibližně 20 % podané radioaktivity bylo vyloučeno v moči, primárně ve formě N-glukuronidu R406. Renální eliminace původního léčiva byla nízká. Zbývající radioaktivita (~ 80 %) byla vyloučena ve stolici, a to zejména ve formě dvou hlavních metabolitů R406.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika R406 je lineární a expozice je přibližně úměrná dávce až do 200 mg dvakrát denně (1,3násobek dávky 150 mg). R406 se akumuluje přibližně dvojnásobně až trojnásobně při dávce 100–160 mg dvakrát denně (0,67–1,06násobek dávky 150 mg).

Interakce s jídlem

Podávání fostamatinibu s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuků (kde přibližně 150, 250 a 500–600 kalorií pochází po řadě z bílkovin, sacharidů a tuků) zvýšilo AUC R406 o 23 % a C_{max} o 15 %, což naznačuje, že fostamatinib lze podávat s jídlem i bez něj.

Zvláštní skupiny pacientů

Z analýz farmakokinetických údajů podle populací vyplývá, že fostamatinib se nemění na základě věku, pohlaví, rasy/etnika.

Farmakokinetika fostamatinibu se u subjektů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CL_{cr}) = 30 až <50 ml/min, odhadnuto podle Cockcroft-Gaultovy rovnice, a onemocnění ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu) nebo poruchou funkce jater (třída A, B a C podle Child-Pugha) nezměnila.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve dvou čtyřtýdenních studiích fostamatinibu u potkanů (se solemi vápníku a sodíku) byla u některých zvířat ve skupině s nejvyššími dávkami (která byla během léčebného intervalu ještě juvenilní/mladá) pozorována chondrodystrofie femorální hlavice, jež do konce období zotavení nebyla plně reverzibilní.

V jednoměsíční studii u juvenilních králíků vyvolal fostamatinib dysplazii růstových plotének v proximálním femuru a femorálním-tibialním kloubu a snížil celularitu kostní dřene ve femuru a sternu na 30 a 60 mg/kg/den. U samic se při všech vyšších dávkách fostamatinibu (včetně 10 mg/kg/den) vyskytl vyšší počet degenerovaných/nekrotických ovariálních folikulů. Změny zaznamenané u růstových plotének a ovarií odpovídají antiangiogennímu účinku.

Fostamatinib nebyl ve dvouleté studii při denním podávání žaludeční sondou v dávkách až 500/250 mg/kg/den karcinogenní u myši a při podávání žaludeční sondou v dávce 45 mg/kg/den nebyl karcinogenní u potkanů. Fostamatinib a jeho hlavní aktivní metabolit (R406) nebyly mutagenní v testu reverzní mutace u bakterií *in vitro* (Ames) ani klastogenní v testu chromozomálních aberací na lidských lymfocytech *in vitro* nebo v mikrojaderném testu *in vivo* na kostní dřeni myši.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu samic. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o mutagenním nebo klastogenním potenciálu, nejsou obavy z vrozených vad přenášených po otcovské linii. Ve studii fertility s perorálním fostamatinibem u samic potkanů nebyly ovlivněny žádné parametry páření (např. doba do páření, rozmnožovací zdatnost), hodnoty týkající se spermií (např. jejich počet a pohyblivost) a hmotnost orgánů (např. hmotnost varlat) ani při tak vysokých dávkách, jako je 40 mg/kg/den. AUC R406 je při této dávce přibližně 3,8krát vyšší než při maximální doporučené dávce u lidí. Dávkami až 11 mg/kg/den nebyly ovlivněny u samic potkanů žádné parametry páření a plodnosti. AUC R406 je při této dávce podobná jako při maximální doporučené dávce u lidí. Při dávce 25 mg/kg/den byl pozorován mírný pokles míry zabřeznutí a nárůst postimplantační ztráty. Při této dávce by AUC R406 byla 2,6krát vyšší než při maximální doporučené dávce u lidí.

Ve studiích reprodukce na zvířatech způsobovalo podávání fostamatinibu březím potkanům a králíkům během organogeneze nepříznivé výsledky z hlediska vývoje včetně embryofetální úmrtnosti (postimplantační ztráta), změn růstu (nižší hmotnost plodů) a strukturálních abnormalit (variace a malformace) při expozici matek (AUC) přibližně 0,3 a 10krát vyšší, než je expozice člověka při maximální doporučené dávce u lidí.

U samic potkanů byl pozorován mírný pokles míry zabřeznutí a nárůst postimplantační ztráty. Neklinické studie prokázaly, že podávání fostamatinibu během březosti může zvýšit riziko ztráty embrya, zpomalit růst a navodit specifické malformace ledvin (včetně ageneze) a souvisejících urogenitálních tkání (např. močového), jakož i variace/malformace velkých cév a vývoje kostry. Tyto účinky odpovídají u fostamatinibu známým cílům, včetně SYK (cíl), VEGFR-2 (vedlejší cíl) a RET kináza (vedlejší cíl). Na základě neklinických studií se po vysazení fostamatinibu neočekávají žádné latentní problémy s plodností žen.

U březích samic potkanů a králíků bylo zjištěno, že R406 prochází placentou. Obecně byly koncentrace R406 v plazmě matky vyšší než koncentrace R406 v plazmě plodu.

U hlodavců byl R406 zjištěn v mateřském mléce v koncentracích 5–10krát vyšších než v mateřské plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mannitol
hydrogenuhličitan sodný
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
povidon (K30)
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
oxid titaničitý
makrogol (3350)
mastek
žlutý oxid železitý
červený oxid železitý

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s hliníkovou plombou a bílým dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu (PP), společně se dvěma bílými neprůhlednými nádobkami z HDPE s vysoušedlem obsahujícími silikagel.

Velikosti balení: 30 a 60 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Tavlesse 100 mg potahované tablety
EU/1/19/1405/001

Tavlesse 150 mg potahované tablety
EU/1/19/1405/002

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU