

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 126,2 mg de fostamatinib disódico hexahidrato equivalentes a 100 mg de fostamatinib

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 100 mg contiene 23 mg de sodio (procedentes de los excipientes y del fostamatinib disódico hexahidrato).

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 189,3 mg de fostamatinib disódico hexahidrato equivalentes a 150 mg de fostamatinib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 150 mg contiene 34 mg de sodio (procedentes de los excipientes y del fostamatinib disódico hexahidrato).

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película redondo, de aproximadamente 9,0 mm, biconvexo, de color naranja oscuro, con la inscripción «100» en una cara y «R» en la otra.

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película ovalado, de aproximadamente 7,25 mm x 14,5 mm, biconvexo, de color naranja claro, con la inscripción «150» en una cara y «R» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

TAVLESSE está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con fostamatinib debe iniciarse y mantenerse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Las necesidades posológicas de fostamatinib deberán individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente. Debe utilizarse la dosis más baja de fostamatinib posible para conseguir y mantener un recuento de plaquetas de al menos 50 000/ μ l. Los ajustes de la dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas y la tolerabilidad (ver tabla 2).

La dosis inicial recomendada de fostamatinib es de 100 mg dos veces al día.

Una vez iniciado el tratamiento con fostamatinib, la dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día tras 4 semanas en función del recuento de plaquetas y la tolerabilidad. No se debe superar una dosis diaria de 300 mg al día.

Dosis olvidadas

En caso de olvido de una dosis de fostamatinib, los pacientes deberán tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión del tratamiento

El tratamiento con fostamatinib deberá suspenderse después de 12 semanas de administración si el recuento de plaquetas no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente importantes.

Vigilancia y modificaciones de la dosis

Se recomienda modificar la dosis de fostamatinib en función de la tolerabilidad y los recuentos de plaquetas. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede hacer necesario reducir la dosis o interrumpir o suspender definitivamente la administración (véanse las tablas 1 y 2).

Se deben vigilar periódicamente la hematología clínica, la presión arterial y las pruebas de función hepática durante todo el tratamiento con fostamatinib (ver sección 4.4) como se indica en la tabla 1. Por ejemplo, si un paciente está recibiendo la dosis máxima en el momento de una reacción adversa, la primera reducción de la dosis sería de 300 mg/día a 200 mg/día.

Tabla 1: Esquema de reducción de la dosis

Dosis diaria	Administrada como:	
	Mañana	Noche
300 mg/día	150 mg	150 mg
200 mg/día	100 mg	100 mg
150 mg/día	150 mg ¹	---
100 mg/día ²	100 mg ¹	---

¹ Fostamatinib una vez al día debe tomarse por la mañana.

² Si se precisa una nueva reducción de la dosis por debajo de 100 mg/día, se suspenderá la administración de fostamatinib.

Las modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Acción recomendada
Hipertensión	
Estadio 1: sistólica entre 130 y 139 o diastólica entre 80 y 89 mm Hg	Iniciar o aumentar la dosis de medicación antihipertensiva en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado y ajustar según las necesidades hasta que la presión arterial (PA) esté controlada. Si no se cumple el objetivo de PA después de 8 semanas, reducir fostamatinib a la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1).
Estadio 2: sistólica de al menos 140 mm Hg o diastólica de al menos 90 mm Hg	Iniciar o aumentar la dosis de medicación antihipertensiva y ajustar según las necesidades hasta que la PA esté controlada. Si la PA sigue siendo igual o superior a 140/90 mm Hg durante más de 8 semanas, reducir fostamatinib a la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1). Si la PA sigue siendo igual o superior a 160/100 mm Hg durante más de 4 semanas a pesar del tratamiento antihipertensivo intensivo, interrumpir o suspender definitivamente el fostamatinib.
Crisis hipertensiva: sistólica por encima de 180 y/o diastólica por encima de 120 mm Hg	Interrumpir o suspender definitivamente el fostamatinib. Iniciar o aumentar la dosis de medicación antihipertensiva y ajustar según las necesidades hasta que la PA esté controlada. Si la PA vuelve a ser inferior al objetivo, reanudar fostamatinib en la misma dosis diaria. Si la PA repetida es igual o superior a 160/100 mm Hg durante más de 4 semanas a pesar del tratamiento antihipertensivo intensivo, suspender definitivamente el fostamatinib.
Toxicidad hepática	
AST/ALT \geq 3 veces el LSN y < 5 veces el LSN	<p>Si el paciente tiene síntomas (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal): Interrumpir fostamatinib. Repetir las PFH cada 72 horas hasta que los valores de ALT/AST dejen de estar elevados (por debajo de 1,5 veces el LSN) y la BL total siga siendo inferior a 2 veces el LSN. Reanudar fostamatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1).</p> <p>Si el paciente está asintomático: Repetir las PFH cada 72 horas hasta que los valores de ALT/AST estén por debajo de 1,5 veces el LSN y la BL total siga siendo inferior a 2 veces el LSN. Considerar la interrupción o la reducción de la dosis de fostamatinib si la ALT/AST y la BLT siguen en esta categoría (la AST/ALT es de 3 a 5 veces el LSN y la BL total sigue siendo inferior a 2 veces el LSN). En caso de interrupción, reanudar la administración de fostamatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1) cuando la ALT/AST deje de estar elevada (por debajo de 1,5 veces el LSN) y la BL total siga siendo inferior a 2 veces el LSN.</p>
AST/ALT \geq 5 veces el LSN y BL total < 2 veces el LSN	Interrumpir fostamatinib. Repetir las PFH cada 72 horas: En caso de disminución de la AST y la ALT, repetir la determinación hasta que la ALT y la AST dejen de estar elevadas (por debajo de 1,5 veces el LSN) y la BL total se mantenga por debajo de 2 veces el LSN; reanudar fostamatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1). Si la AST/ALT persiste en \geq 5 veces el LSN durante 2 semanas o más, suspender el tratamiento con fostamatinib.
AST/ALT \geq 3 veces el LSN y	Suspender el tratamiento con fostamatinib.

Reacción adversa	Acción recomendada
BL total > 2 veces el LSN	
Elevación de la BL no conjugada (indirecta) en ausencia de otras anomalías de las PFH	Continuar con fostamatinib con controles frecuentes, ya que el aumento aislado de la BL no conjugada (indirecta) puede deberse a la inhibición de la UGT1A1.
Diarrea	
Diarrea	Tratar la diarrea con medidas complementarias (p. ej., modificaciones alimentarias, hidratación y/o antidiarreicos) desde el comienzo hasta que se hayan resuelto los síntomas. Si los síntomas se agravan (grado 3 o superior), interrumpir temporalmente la administración de fostamatinib. Si la diarrea mejora a una intensidad leve (grado 1), reanudar la administración de fostamatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1).
Neutropenia	
Neutropenia	Si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye (RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l) y sigue siendo bajo al cabo de 72 horas, interrumpir temporalmente fostamatinib hasta su resolución (RAN > 1,5 x 10 ⁹ /l). Reanudar fostamatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 1).

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; PA = presión arterial; BL = bilirrubina; LSN = límite superior de la normalidad; RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Fostamatinib no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe vigilarse la función hepática durante todo el tratamiento con fostamatinib. Puede ser necesario ajustar la pauta posológica en función del recuento de plaquetas y la tolerabilidad (ver tablas 1 y 2 y sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Fostamatinib no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años debido a las reacciones adversas en los huesos en crecimiento activo observadas en los estudios preclínicos (ver sección 5.3).

Forma de administración

Fostamatinib se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tomarse dos veces al día, enteros, con o sin alimentos (ver sección 5.2). En caso de molestias gástricas, los comprimidos pueden tomarse con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La información se basa en una población con TPI controlada con placebo a menos que se especifique lo contrario.

Excipientes:

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película contiene 23 mg de sodio por comprimido, equivalente al 1,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película contiene 34 mg de sodio por comprimido, equivalente al 1,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Hipertensión

En el intervalo de dosis estudiado en voluntarios sanos, el efecto de R406 (el principal metabolito activo de fostamatinib) en la PA parece ser dependiente de la dosis y varía entre los sujetos. En la población con TPI controlada con placebo se notificó una presión arterial elevada, incluido el desarrollo de hipertensión, en pacientes tratados con fostamatinib. Se produjo una crisis hipertensiva en 1 (1 %) paciente. Los pacientes con hipertensión preexistente pueden ser más sensibles a los efectos hipertensivos de fostamatinib. En los estudios clínicos, los efectos sobre la presión arterial se resolvieron en la semana siguiente a la suspensión del tratamiento.

Se debe vigilar la presión arterial del paciente cada dos semanas hasta que se estabilice y después mensualmente, y se ajustará o iniciará un tratamiento antihipertensivo para garantizar que se mantiene el control de la presión arterial durante el tratamiento con fostamatinib. Si el aumento de la presión arterial persiste a pesar del tratamiento adecuado, el médico debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción o suspensión definitiva de fostamatinib (ver sección 4.2).

Anomalías en las pruebas de función hepática y riesgo de hepatotoxicidad

En los estudios controlados con placebo, las pruebas analíticas mostraron concentraciones máximas de ALT/AST más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 9 % de los pacientes tratados con fostamatinib y en ningún paciente tratado con placebo.

Datos esporádicos indican un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia en los pacientes con polimorfismos genéticos de UGT1A1, por ejemplo, síndrome de Gilbert; el médico debe vigilar a estos pacientes con frecuencia (ver sección 4.2).

En todos los pacientes, las transaminasas se recuperaron generalmente hasta los valores basales en las 2 a 6 semanas siguientes a la modificación de la dosis. El médico debe vigilar las pruebas de función hepática mensualmente durante el tratamiento. Si la ALT o la AST aumentan más de 3 veces el LSN, el médico debe tratar la hepatotoxicidad reduciendo la dosis o interrumpiendo o suspendiendo definitivamente el tratamiento. Las elevaciones concomitantes de la bilirrubina total superiores a 2 veces el LSN deben motivar la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Hemograma completo

El médico debe vigilar los hemogramas completos, incluidos los recuentos de plaquetas, mensualmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable (de al menos 50.000/ μ l). Posteriormente, el médico seguirá vigilando periódicamente el hemograma, incluidos los neutrófilos.

Diarrea

La diarrea es la reacción adversa más frecuente con el tratamiento con fostamatinib, pero se produjo diarrea intensa en el 1 % de los pacientes. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de diarrea y tratarlos con medidas complementarias (por ejemplo, modificaciones alimentarias, hidratación y/o antidiarreicos) nada más aparecer los síntomas. Si la diarrea se agrava (grado 3 o superior), deberá interrumpirse, reducirse o suspenderse definitivamente la administración de fostamatinib (ver sección 4.2).

Neutropenia

Se produjo neutropenia en el 7 % de los pacientes tratados con fostamatinib y neutropenia febril en el 1 %. Los pacientes con neutropenia pueden ser más propensos a las infecciones.

El médico debe vigilar el recuento absoluto de neutrófilos mensualmente. El médico debe tratar la toxicidad mediante la interrupción, reducción o suspensión definitiva del tratamiento con fostamatinib (ver sección 4.2).

Infecciones

Se han notificado infecciones, incluidas neumonía e infecciones respiratorias, durante los ensayos clínicos (ver sección 4.8).

Debe vigilarse al paciente para detectar infecciones durante el tratamiento. El médico debe evaluar la relación entre beneficio y riesgo de continuar el tratamiento durante una infección.

Remodelado óseo

Dado que se ha demostrado *in vitro* que el fostamatinib no solo actúa sobre la tirosina-cinasa esplénica (SYK), sino también sobre otras tirosina-cinasas que intervienen en el metabolismo óseo (p. ej., VEGFR, RET), los posibles efectos no deseados en la remodelación o la formación ósea siguen siendo inciertos, especialmente en pacientes con osteoporosis, pacientes con fracturas o adultos jóvenes en los que aún no se ha producido la fusión epifisaria. Por tanto, se recomienda una vigilancia más estrecha de estos pacientes. El médico debe evaluar minuciosamente la relación entre beneficio y riesgo de continuar con el tratamiento durante la curación de una fractura ósea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos de otros medicamentos sobre el fostamatinib

El uso concomitante de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4 (600 mg una vez al día durante 8 días), con una dosis única de 150 mg de fostamatinib redujo el AUC de R406 en un 75 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 59 %.

El uso concomitante de fostamatinib con inductores potentes de la CYP3A4 disminuye la exposición a R406, lo que puede reducir la eficacia. Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de fostamatinib con inductores potentes de la CYP3A4.

El uso concomitante de fostamatinib con inhibidores potentes de la CYP3A4 aumenta la exposición a R406 (el principal metabolito activo), lo que puede elevar el riesgo de reacciones adversas. Se debe vigilar al paciente en busca de efectos tóxicos de fostamatinib que puedan precisar una reducción de la dosis (ver tabla 2) cuando se administre simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A4. En caso de tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 durante periodos más cortos, por ejemplo, antifúngicos o antibióticos, podría estar justificado reducir la dosis desde el comienzo del tratamiento adicional. Está justificado reducir a la mitad la frecuencia de administración (es decir, de 150 mg dos veces al día a 150 mg una vez al día o de 100 mg dos veces al día a 100 mg una vez al día) de fostamatinib en presencia de un inhibidor potente de la CYP3A4. El médico debe considerar la

reanudación de la dosis de fostamatinib utilizada antes del uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4 2 o 3 días después de la suspensión del inhibidor.

El uso concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 (200 mg dos veces al día durante 3,5 días), con una dosis única de 80 mg de fostamatinib (0,53 veces la dosis de 150 mg) aumentó el AUC de R406 en un 102 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 37 %.

Otros medicamentos con un fuerte potencial de inhibición de la CYP3A4 cuando se administran junto con fostamatinib son:

boceprevir, cobicistat, conivaptán, danoprevir y ritonavir, elvitegravir y ritonavir, zumo de pomelo, indinavir y ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir y ritonavir, paritaprevir y ritonavir y (ombitasvir y/o dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir y ritonavir, telaprevir, tipranavir y ritonavir, troleandomicina, voriconazol, claritromicina, diltiazem, idelalisib, nefazodona, nelfinavir

El uso concomitante de verapamilo, un inhibidor moderado de la CYP3A4 (80 mg tres veces al día durante 4 días), con una dosis única de 150 mg de fostamatinib aumentó el AUC de R406 (el principal metabolito activo) en un 39 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 6 %.

El aumento del pH gástrico no afecta a la exposición a R406

La administración conjunta de fostamatinib con 150 mg de ranitidina, un bloqueante H₂ que aumenta el pH gástrico, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a R406.

Efectos del fostamatinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

El uso concomitante de fostamatinib puede aumentar la exposición sistémica de algunos medicamentos que son sustratos de la CYP3A4. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen efectos tóxicos de medicamentos que sean sustratos de la CYP3A4 que puedan precisar una reducción de la dosis cuando se administran junto con fostamatinib.

El uso concomitante de simvastatina (dosis única de 40 mg) con fostamatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de simvastatina en un 64 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 113 % y el AUC del ácido de simvastatina en un 66 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 83 %.

El uso concomitante de midazolam (dosis única de 7,5 mg) con fostamatinib 100 mg administrado dos veces al día incrementó el AUC del midazolam en un 23 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 9%.

El uso concomitante de un anticonceptivo hormonal combinado que contenía 0,03 mg de etinilestradiol con fostamatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC en un 28 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 34 %.

Sustratos de BCRP y P-gp

El uso concomitante de fostamatinib puede aumentar las concentraciones de los sustratos de la gp-P (p. ej., digoxina) y de los sustratos de la BCRP (p. ej., rosuvastatina). La toxicidad de estos medicamentos deberá ser vigilada y podrá ser necesario reducir la dosis cuando se administre junto con fostamatinib. En el caso de rosuvastatina, debe considerarse el cambio a otro tratamiento y, en el caso de digoxina, puede ser necesaria una vigilancia farmacológica terapéutica adicional.

El uso concomitante de rosuvastatina (dosis única de 20 mg) con fostamatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de la rosuvastatina en un 95 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 88 %.

El uso concomitante de digoxina (0,25 mg una vez al día) con fostamatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de la digoxina en un 37 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 70 %.

Sustratos de CYP2C8

El uso concomitante de fostamatinib no afecta a la exposición a los fármacos que son sustratos de la CYP2C8. No es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de la CYP2C8.

El uso concomitante de pioglitazona (dosis única de 30 mg) con fostamatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de la pioglitazona en un 18 % y disminuyó la $C_{\text{máx}}$ en un 17 %. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de hidroxilpioglitazona disminuyeron un 10 % y un 9 %, respectivamente.

Efecto sobre la warfarina

Dado que la inhibición de SYK puede tener efectos potenciales en la agregación plaquetaria, debe vigilarse la actividad anticoagulante (p. ej., INR) en los casos pertinentes cuando se administren anticoagulantes con un índice terapéutico estrecho, como warfarina, junto con fostamatinib.

No se ha investigado la administración conjunta con inhibidores de JAK, antagonistas del R-TPO, rituximab y otros inmunomoduladores.

Estudios in vitro

El fostamatinib es un inhibidor del transportador de salida de la gp-P humana *in vitro*.

CYP3A4 y UGT1A9 intervienen en el metabolismo de R406. R406 es un sustrato de la P-gp, pero no de otros transportadores importantes (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 y BCRP). R406 puede inhibir la CYP3A4 y la BCRP e inducir la actividad de la CYP2C8. R406 no es inhibidor de CYP2C8 ni de UGT2B7.

R406 es un inhibidor de la UGT1A1. La inhibición de UGT1A1 puede aumentar la bilirrubina no conjugada en ausencia de otras anomalías de las PFH. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen efectos tóxicos por fármacos que sean metabolizados ampliamente por la UGT1A1.

Aunque R406 no muestra actividad inhibitoria frente a UGT2B7 *in vitro* y se considera un inhibidor débil de UGT1A1 *in vivo*, no se ha determinado el efecto sobre otras UGT. Por consiguiente, el potencial de interacciones farmacológicas FC durante la administración conjunta con paracetamol sigue siendo incierto.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos un mes después de la última dosis.

Embarazo

En base a los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, el fostamatinib puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe advertir a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto

Los embarazos ocurridos durante los ensayos clínicos dieron lugar a recién nacidos sanos, así como a muertes fetales/abortos espontáneos y abortos (ver secciones 4.3 y 5.3).

Si una paciente se queda embarazada mientras toma fostamatinib, deberá suspenderse el tratamiento. El fostamatinib está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el fostamatinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de metabolitos del fostamatinib en la leche (ver sección 5.3). No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con fostamatinib y durante al menos un mes después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del fostamatinib en la fertilidad humana. Basándose en la observación de una reducción de las tasas de gestaciones en los estudios con animales, el fostamatinib puede afectar a la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

Los estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad masculina. Dado que no hay indicios de potencial mutagénico o clastogénico, los defectos congénitos mediados por el varón no son motivo de preocupación.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que el fostamatinib influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. El paciente debe evitar conducir vehículos o utilizar máquinas si se siente mareado.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios sobre la TPI controlados con placebo, las reacciones adversas graves fueron neutropenia febril, diarrea, neumonía y crisis hipertensiva, cada una de ellas en el 1 % de los pacientes tratados con fostamatinib. Además, las reacciones adversas intensas observadas en los pacientes tratados con fostamatinib consistieron en disnea e hipertensión (ambas en el 2 %) y neutropenia, artralgias, dolor torácico, diarrea, mareo, nefrolitiasis, dolor en las extremidades, odontalgia, síncope e hipoxia (todas en el 1 %).

Tabla de reacciones adversas

Se presentan las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo y se organizan según la clase principal de órgano y sistema (SOC) para cada término preferente en el MedDRA. Las reacciones adversas se ordenan por frecuencia dentro de cada SOC y se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos según el sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Neumonía
	Frecuentes	Infección de vías respiratorias altas, infección de vías respiratorias, bronquitis, infección de vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia, neutropenia febril
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Disgeusia, cefalea

Clasificación de órganos según el sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, deposiciones frecuentes
	Frecuentes	Dolor abdominal superior, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, exantema eritematoso, exantema macular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor torácico, cansancio, enfermedad seudogripal
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la presión arterial (PA), PA diastólica anormal, PA diastólica elevada, PA sistólica elevada, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías en las pruebas de función hepática
	Frecuentes	Disminución del recuento de neutrófilos

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia asociadas a fostamatinib fueron hipertensión, anomalías de las pruebas de función hepática, diarrea, neutropenia e infecciones.

Hipertensión

Se observaron aumentos de la presión arterial dependientes de la dosis en los primeros estudios con fostamatinib en sujetos sanos (ver sección 4.4). Los acontecimientos de hipertensión fueron reversibles en los días siguientes a la suspensión del tratamiento en estos sujetos.

En la población con TPI controlada con placebo se notificaron reacciones adversas relacionadas con hipertensión en el 27,5 % de los pacientes tratados con fostamatinib y el 12,5 % de los tratados con placebo en los estudios controlados con placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la hipertensión fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada, y dos pacientes tratados con fostamatinib y uno tratado con placebo presentaron hipertensión grave. Se notificaron crisis hipertensivas como reacción adversa grave y se produjeron en un (1 %) paciente tratado con fostamatinib. Fue necesario modificar la dosis (reducción o interrupción) en cuatro pacientes tratados con fostamatinib y en ninguno de los tratados con placebo. El fármaco del estudio se suspendió por una reacción adversa relacionada con la hipertensión en un paciente tratado con placebo y en ninguno de los tratados con fostamatinib.

Aproximadamente el 20 % de los pacientes tratados con fostamatinib precisó al menos una intervención por acontecimientos relacionados con la hipertensión: aumento de la medicación antihipertensiva y/o un nuevo antihipertensivo.

Anomalías en las pruebas de función hepática y riesgo de hepatotoxicidad

Se observaron aumentos leves o moderados de las enzimas hepáticas (ALT y AST) en sujetos tratados con fostamatinib en los estudios de fase 1 en voluntarios sanos, que fueron más frecuentes con las dosis evaluadas más altas (250 mg por vía oral dos veces al día). Estos cambios fueron leves y todos fueron reversibles (ver sección 4.4).

En la población controlada con placebo con TPI se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (aumento de la ALT y aumento de la AST) en el 11 % y el 9 % de los pacientes tratados con fostamatinib. Todas las elevaciones de las transaminasas fueron de intensidad leve o moderada y se precisó una modificación de la dosis (reducción de la dosis o interrupción de la administración) en 8 pacientes. Un paciente suspendió el fostamatinib por una elevación de las transaminasas (elevación de la ALT); este acontecimiento se resolvió tras la suspensión del tratamiento.

En la población controlada con placebo con TPI, las pruebas analíticas mostraron concentraciones máximas de ALT/AST más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 9 % de los pacientes tratados con fostamatinib y en ningún paciente tratado con placebo. Las concentraciones máximas de ALT y/o AST fueron > 10 veces el LSN en un paciente tratado con fostamatinib. Las elevaciones de las transaminasas se recuperaron hasta los valores basales en las 2 a 4 semanas siguientes a la modificación de la dosis. La mediana (intervalo) del tiempo hasta la aparición de la elevación de las transaminasas fue de 58 días (de 43 a 127) y la mediana (intervalo) de la duración de cada acontecimiento fue de 14,5 días (de 6 a 28 días).

Diarrea

Las molestias gastrointestinales, en concreto los acontecimientos de diarrea no infecciosa, fueron una de las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los pacientes tratados con fostamatinib durante todo el programa de desarrollo clínico. Los acontecimientos de diarrea no infecciosa se consideran definitivamente relacionados con el tratamiento con fostamatinib (ver sección 4.4).

En la población con TPI controlada con placebo, la diarrea no infecciosa fue el síntoma gastrointestinal notificado con más frecuencia y afectó al 31 % de los sujetos tratados con fostamatinib. Los acontecimientos de diarrea no infecciosa fueron con mayor frecuencia de intensidad leve o moderada. La mayoría de los sujetos con diarrea moderada recibieron antidiarreicos (loperamida) para mitigar los síntomas. Se notificó diarrea intensa en el 1 % de los pacientes que recibieron fostamatinib durante el periodo controlado con placebo. Se notificaron modificaciones de la dosis (interrupción o reducción) en aproximadamente el 5 % de los sujetos tratados con fostamatinib; sin embargo, el fármaco del estudio se suspendió por acontecimientos adversos (AA) de diarrea solo en un sujeto tratado con fostamatinib durante el periodo controlado con placebo.

Aproximadamente el 25 % de los pacientes que recibieron fostamatinib presentaron diarrea no infecciosa durante las 12 primeras semanas de tratamiento en el periodo controlado con placebo. Entre los pacientes tratados con fostamatinib que presentaron diarrea moderada o intensa, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea moderada o intensa fue de 57 días y la mediana de la duración de los acontecimientos fue de unos 15 días.

Neutropenia

En el estudio inicial de fase 1 en seres humanos se observó que, con dosis más altas de fostamatinib (hasta 300 mg dos veces al día), el componente biológicamente activo de fostamatinib produjo reducciones significativas de los neutrófilos, que fueron rápidamente reversibles cuando se suspendió el tratamiento (ver sección 4.4). La rapidez de la recuperación sugirió un efecto compartimental más que un efecto sobre los progenitores. Este efecto sobre los neutrófilos se observó en todos los programas clínicos.

En la población con TPI controlada con placebo, se notificaron reacciones adversas de neutropenia en el 7 % de los pacientes del grupo de fostamatinib y en ningún paciente del grupo de placebo. La mayoría de las reacciones adversas de neutropenia no se asociaron a una infección y fueron de intensidad leve o moderada. Se notificó neutropenia intensa en dos pacientes; uno de estos casos fue una reacción adversa grave de neutropenia febril que se atribuyó a una infección desconocida. Tres pacientes precisaron una modificación de la dosis debido a la neutropenia según el protocolo y se suspendió el fármaco del estudio a causa de la neutropenia en un paciente. Todas las reacciones adversas de neutropenia excepto una se habían resuelto al final del estudio.

En la población con TPI controlada con placebo, dos pacientes tratados con fostamatinib y ninguno de los pacientes tratados con placebo presentaron una disminución de los neutrófilos hasta valores de entre $\geq 0,5$ y $< 1,0 \times 10^9/l$. Siete pacientes tratados con fostamatinib y uno tratado con placebo presentaron una disminución del recuento de neutrófilos hasta valores de entre $\geq 1,0$ y $< 1,5 \times 10^9/l$. Ningún paciente mostró una disminución de los neutrófilos hasta $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infecciones

En la población con TPI controlada con placebo, se notificaron reacciones adversas de infección en el 30 % de los pacientes tratados con fostamatinib y en el 20 % de los tratados con placebo (ver sección 4.4). Las infecciones que afectaron a las vías respiratorias representaron el 60 % de los acontecimientos adversos en el grupo de fostamatinib y el 40 % de los acontecimientos en el grupo de placebo. En el programa de fostamatinib no se notificaron infecciones oportunistas sistémicas. Las reacciones adversas graves de infección fueron poco frecuentes. Los acontecimientos de infección intensa consistieron en neumonía y enfermedad pseudogripal (un paciente con cada una en el grupo de fostamatinib) y sepsis (un paciente en el grupo de placebo). Un paciente del grupo de fostamatinib suspendió el tratamiento del estudio por una infección (neumonía). La neutropenia rara vez se asoció a infección.

Población de edad avanzada

Del número total de pacientes incluidos en los estudios clínicos de fostamatinib, el 16,4 % tenían 65 años o más, mientras que el 2,4 % tenían 75 años o más. En general, las incidencias de reacciones adversas fueron mayores en la población de edad más avanzada.

Entre los pacientes de 65 años o más, 6 (21 %) experimentaron acontecimientos adversos graves y 5 (18 %) tuvieron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento, mientras que entre los pacientes menores de 65 años, 7 (9 %) y 5 (7 %) sufrieron acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento, respectivamente. En los pacientes de 65 años o más que recibieron fostamatinib, 11 (39 %) presentaron hipertensión arterial frente a 2 (18 %) tratados con placebo, en comparación con 17 (23 %) entre los pacientes menores de 65 años frente a 4 (11 %) tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9. Sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de fostamatinib, y la cantidad de R406 eliminada por diálisis es insignificante. No ha habido ningún caso de sobredosis en el programa de desarrollo clínico. En caso de sobredosis, el médico debe vigilar estrechamente al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas según se describe en la sección 4.2, y tratar las reacciones con medidas de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos. Código ATC: B02BX09

Mecanismo de acción

El fostamatinib ejerce su actividad eficazmente a través de su metabolito principal, R406, que es un inhibidor de la tirosina-cinasa con actividad demostrada contra la tirosina-cinasa esplénica (SYK). R406 inhibe la transducción de señales de los receptores de los linfocitos B y de los receptores activadores de Fc, que desempeñan una función esencial en las respuestas celulares mediadas por anticuerpos. El metabolito de fostamatinib R406 reduce la destrucción de las plaquetas mediada por anticuerpos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de fostamatinib se han demostrado en dos estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (FIT-1 y FIT-2) en pacientes adultos con TPI persistente (3-12 meses desde el diagnóstico) o crónica (más de 12 meses desde el diagnóstico) tratada previamente.

Estudios aleatorizados y controlados con placebo

Se inscribió a un total de 150 pacientes con TPI persistente o crónica que habían tenido una respuesta insuficiente al tratamiento previo (que incluía corticosteroides, inmunoglobulinas, esplenectomía y/o un agonista del receptor de la trombopoyetina) en dos estudios doble ciego y controlados con placebo idénticos que se realizaron en diferentes países.

En cada estudio se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir fostamatinib o un placebo durante 24 semanas; la aleatorización se estratificó en función de la esplenectomía previa y la intensidad de la trombocitopenia. Se permitió el uso de tratamiento concomitante estable para la TPI (glucocorticoides [menos de 20 mg de equivalente de prednisona al día], azatioprina o danazol) y, en caso necesario, se permitió el tratamiento de rescate. Todos los pacientes recibieron inicialmente el fármaco del estudio en dosis de 100 mg dos veces al día (o un placebo equivalente). En función del recuento de plaquetas y la tolerabilidad, se aumentó progresivamente la dosis hasta 150 mg dos veces al día (o el placebo equivalente) en el 86 % de los pacientes en la semana 4 o después.

Los pacientes incluidos en los estudios controlados con placebo tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: de 20 a 88 años; la mediana de edad en el FIT-1 era de 57,0 y en el FIT-2, de 49,5 años) y la mayoría eran mujeres (61 %) y de raza blanca (93 %). Los tratamientos previos contra la TPI eran variados (mediana de 3, intervalo de 1-14); los más frecuentes fueron los corticosteroides (94 %), las inmunoglobulinas (53 %) y los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) (48 %). La mayoría de los pacientes tenía TPI crónica (93 %), con una mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TPI de 8,5 años, y el 35 % se había sometido a una esplenectomía. En el momento basal, la mediana del recuento de plaquetas era de 16.000/ μ l (de menos de 15 000/ μ l en casi la mitad [45 %]) y el 47 % recibía un tratamiento estable contra la TPI. De los 102 pacientes con TPI que recibieron fostamatinib, 28 (27 %) tenían 65 años o más, mientras que 11 (11 %) tenían 75 años o más.

En el estudio C788-047 se aleatorizó a 76 pacientes: 51 al grupo de fostamatinib y 25 al grupo de placebo. En el estudio C788-048 se aleatorizó a 74 pacientes: 50 al grupo de fostamatinib y 24 al grupo de placebo. La eficacia de fostamatinib se basó en el criterio de valoración principal de respuesta plaquetaria estable (como mínimo 50.000/ μ l en al menos 4 de las 6 visitas entre las semanas 14 y 24). Los resultados de los estudios C788-047 y C788-048 se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Resultados de los estudios clínicos controlados con placebo

Resultados del estudio	Parámetros estadísticos	Estudio C788-047		Estudio C788-048		Estudios agrupados		Población refractaria 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)
Respuesta plaquetaria estable ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	IC del 95 %	(5,7 y 25,7)	(0, 0)	(7,4 y 28,7)	(0 y 12,2)	(9,5 y 24,1)	(0 y 6,0)	(5,9 y 21,9)	(0,0 y 0,0)
	Valor de p	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Candidato a C788-049 ⁴ en la semana 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Estudio completado (semana 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Se incluyen todos los pacientes con recuentos de plaquetas y se excluye a los pacientes cuyos recuentos de plaquetas se midieron tras el tratamiento de rescate después de la semana 10.

² La respuesta plaquetaria estable se definió prospectivamente como un recuento de plaquetas de como mínimo 50 000/ μ l en al menos 4 de las 6 visitas entre las semanas 14 y 24.

³ Valor de p de la prueba exacta de Fisher.

⁴ FIT-3: estudio de extensión abierto.

⁵ Los pacientes que no habían respondido al tratamiento después de 12 semanas eran candidatos a participar en un estudio de extensión abierto.

⁶ La población de pacientes refractarios se define como el subgrupo de pacientes que habían recibido tres o más terapias previas de ITP

NS = No se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento

Se observó una respuesta terapéutica inicial (recuento de plaquetas \geq 50.000/ μ l) en el plazo de 6 semanas en la mayoría de los pacientes con respuesta (11 de 17 pacientes con respuesta) y en el plazo de 12 semanas en todos los pacientes con respuesta estable.

Entre los pacientes con respuesta estable, la mediana del recuento de plaquetas aumentó a 95.000/ μ l en las visitas posbasales, con un máximo de 150.000/ μ l. El 30 % y el 45 % de los pacientes tratados con fostamatinib o placebo, respectivamente, necesitaron medicación de rescate.

Durante los estudios controlados con placebo, la incidencia de hemorragias fue del 29 % y 37 % en los pacientes de los grupos de fostamatinib y placebo, respectivamente. La incidencia de acontecimientos adversos (AA) (16,3 % frente al 9,9 %) y acontecimientos adversos graves (AAG) (10,2 % frente al 5,0 %) relacionados con hemorragias moderadas o intensas fue unas dos veces mayor en el grupo de placebo que en el de fostamatinib. Solo un sujeto tratado con fostamatinib experimentó un acontecimiento hemorrágico intenso (contusión), mientras que tres sujetos tratados con placebo sufrieron acontecimientos intensos (hemorragia gastrointestinal, menorragia y petequias). En resumen, se observaron tendencias a una reducción de los AA hemorrágicos con fostamatinib en comparación con el placebo; las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

Análisis de subgrupos

Los recuentos plaquetarios para los pacientes tratados con Tavlesse se siguieron analizando según se muestra en la tabla 5. Se muestran los resultados tanto para la población en común (estudios C788-047 y C788-048) y una población de pacientes refractarios definida como el subgrupo de pacientes que habían recibido previamente tres o más terapias ITP. Para todos los parámetros del recuento de plaquetas, los resultados para la población conjunta son comparables a la población de pacientes de origen refractaria.

Tabla 5: resumen de los parámetros del recuento plaquetario por subgrupo - la población conjunta de pacientes (C788-047 y C788-048) y población de pacientes refractarios

Parámetros	Población conjunta Fostamatinib N = 101	Población de pacientes refractarios Fostamatinib N = 72
Sujeto con respuesta plaquetaria ($\geq 50000/\mu\text{L}$) en la semana 12, n° (%)		
Sí	23 (22,8%)	14 (19,4%)
No	78 (77,2%)	58 (80,6%)
Variación de la base de referencia en el recuento de plaquetas ($/\mu\text{L}$) en la semana 12		
Mediana	4.000	3.000
Intervalo	(-15.000, 220.000)	(-5.000, 159.000)
Mediana de recuento de plaquetas ($/\mu\text{L}$) a lo largo del tiempo		
Mediana	22.000	16.750
Intervalo	(1.000, 254.500)	(1.000, 105.500)

Estudio de extensión

El ensayo C788-049 es un estudio de extensión abierto. En este estudio pudieron participar los pacientes de los estudios C788-047 y C788-048 que completaron 24 semanas de tratamiento o que no habían respondido al tratamiento después de 12 semanas. Los pacientes desconocían el tratamiento asignado en el estudio anterior (fostamatinib o placebo), por lo que su dosis inicial en este estudio se basó en su último recuento de plaquetas.

En el ensayo C788-049 se incluyeron 123 pacientes, 44 que habían sido aleatorizados previamente a placebo y 79, a fostamatinib.

Cambio del tratamiento con placebo: En un análisis definido prospectivamente, se evaluó a los 44 sujetos tratados con placebo en el estudio anterior para determinar si lograban una respuesta estable con fostamatinib (desde las primeras 24 semanas del estudio), utilizando sus datos del periodo con placebo como comparación para esta variable objetiva. Diez de estos sujetos (22,7 %) (entre ellos, un único sujeto que se clasificó como con respuesta al placebo en el estudio anterior) cumplieron los criterios de respuesta estable. Por tanto, la diferencia en la respuesta entre el fostamatinib y el placebo fue del 20,5 % (IC del 95 % = 8,5-32,4).

Extensión: Entre los pacientes que lograron una respuesta estable en los ensayos C788-047, C788-048 y C788-049, 18 mantuvieron el recuento de plaquetas de al menos 50 000/ μL durante 12 meses o más.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con fostamatinib en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento previo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración oral, el profármaco fostamatinib se convierte rápidamente en su metabolito activo R406, presumiblemente a través de enzimas intestinales.

Después de la administración oral de fostamatinib, la biodisponibilidad absoluta media de R406 fue del 55 % con una alta variabilidad (intervalo, 30 % - 85 %). La mediana del $T_{\text{máx}}$ de R406 es de aproximadamente 1,5 horas (intervalo: entre 1 y 4 horas). Se observaron concentraciones insignificantes de fostamatinib en el plasma.

Después de una dosis oral única de 150 mg de fostamatinib, las estimaciones de exposición media (\pm desviación estándar [DE]) de R406 son de 550 (\pm 270) ng/ml para la $C_{m\acute{a}x}$ y 7.080 (\pm 2.670) ng/ml para el AUC. La exposición a R406 es aproximadamente proporcional a la dosis hasta 200 mg dos veces al día (1,3 veces la dosis de 150 mg). La acumulación de R406 se duplica o se triplica con la administración dos veces al día de 100–160 mg (entre 0,67 y 1,06 veces la dosis de 150 mg).

Distribución

El fostamatinib se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (98,3 % en el plasma humano) y se distribuye de forma reversible en las células sanguíneas. El volumen de distribución medio (\pm DE) en estado de equilibrio de R406 es de 256 (\pm 92) l.

Metabolismo

El fostamatinib es metabolizado en el intestino por la fosfatasa alcalina formando el principal metabolito activo, R406. R406 se metaboliza de manera considerable, principalmente a través de vías de oxidación mediada por CYP450 (por CYP3A4) y glucuronidación (por UDP glucuronosiltransferasa [UGT]1A9). R406 es la fracción predominante en la circulación sistémica y la exposición a cualquiera de los metabolitos de R406 fue mínima.

Eliminación/excreción

En seres humanos, la semivida terminal media (\pm DE) de R406 es de aproximadamente 15 (\pm 4,3) horas. Aproximadamente el 20 % de la radiactividad administrada se recuperó en la orina, principalmente en forma de N-glucurónido de R406. La eliminación renal del fármaco original fue baja. La radiactividad restante (~80 %) se recuperó en las heces, representada principalmente por dos metabolitos principales de R406.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de R406 es lineal y la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis hasta 200 mg dos veces al día (1,3 veces la dosis de 150 mg). La acumulación de R406 se duplica o se triplica con la administración dos veces al día de 100-160 mg (entre 0,67 y 1,06 veces la dosis de 150 mg).

Interacción con los alimentos

La administración de fostamatinib con una comida rica en calorías y rica en grasas (que proporcionó aproximadamente 150, 250 y 500–600 calorías procedentes de proteínas, hidratos de carbono y grasas, respectivamente) aumentó el AUC de R406 en un 23 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 15 %, lo que indica que el fostamatinib puede administrarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que el fostamatinib no se modifica en función de la edad, el sexo ni raza/etnia.

La farmacocinética de fostamatinib no se altera en los sujetos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [CLcr] = 30 a < 50 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault y nefropatía terminal con necesidad de diálisis) o hepática (clases A, B y C de Child-Pugh).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En dos estudios de fostamatinib en ratas de 4 semanas de duración (con las sales de calcio y sodio), se observó condrodistrofia de la cabeza femoral en algunos animales de los grupos de dosis más altas

(que seguían en edad infantil/juvenil durante el intervalo de tratamiento) y no fue totalmente reversible al final del periodo de recuperación.

En un estudio de un mes en conejos infantiles, el fostamatinib produjo displasia de la placa de crecimiento en la porción proximal del fémur y la articulación femorotibial y redujo la celularidad de la médula ósea en el fémur y el esternón en dosis de 30 y 60 mg/kg/día. Se observó un aumento de la degeneración/necrosis de los folículos ováricos en las hembras tratadas con todos los niveles de dosis de fostamatinib (incluidos 10 mg/kg/día). Los cambios observados en las placas de crecimiento y los ovarios son compatibles con un efecto antiangiogénico.

El fostamatinib no fue carcinogénico en un estudio de dos años en ratones cuando se administró a diario mediante sonda oral en dosis de hasta 500/250 mg/kg/día y no fue carcinógeno en ratas cuando se administró mediante sonda oral en dosis de 45 mg/kg/día. El fostamatinib y su principal metabolito activo (R406) no fueron mutágenos en un análisis de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro* ni clastogénicos en un análisis de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* o un análisis de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*.

Los estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad masculina. Dado que no hay indicios de potencial mutágeno o clastógeno, los defectos congénitos mediados por el varón no son motivo de preocupación. En un estudio de fertilidad con fostamatinib oral, los parámetros relacionados con el apareamiento (p. ej., tiempo hasta el apareamiento, habilidad para la reproducción), con las evaluaciones de los espermatozoides (p. ej., número y motilidad) y con el peso de los órganos (p. ej., peso de los testículos) en ratas macho no resultaron afectados por dosis de hasta 40 mg/kg/día. Esta dosis produce un AUC de R406 aproximadamente 3,8 veces mayor que la lograda con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Ninguno de los parámetros de apareamiento y fertilidad en ratas hembra resultó afectado por dosis de hasta 11 mg/kg/día. Esta dosis depararía un AUC de R406 similar a la de la DMRH. Con 25 mg/kg/día se observó una ligera disminución de las tasas de embarazos y un aumento de las pérdidas postimplantación. Esta dosis depararía un AUC de R406 2,6 veces mayor que la lograda con la DMRH.

En estudios de reproducción en animales, la administración de fostamatinib a ratas y conejas gestantes durante la organogénesis produjo resultados adversos en el desarrollo, como mortalidad embriofetal (pérdida postimplantación), alteraciones del crecimiento (pesos fetales más bajos) y anomalías estructurales (variaciones y malformaciones) con exposiciones maternas (AUC) aproximadamente 0,3 y 10 veces la exposición humana con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), respectivamente.

Se observó una ligera disminución de las tasas de embarazos y un aumento de las pérdidas postimplantación en ratas hembra. Los estudios preclínicos han establecido que la administración de fostamatinib durante el embarazo puede aumentar el riesgo de pérdida embrionaria, retrasar el crecimiento y favorecer malformaciones específicas del riñón (incluida la agenesia) y de los tejidos urogenitales asociados (p. ej., uréter), así como variaciones/malformaciones en vasos importantes y el desarrollo esquelético. Estos efectos son coherentes con las dianas conocidas del fostamatinib, como Syk (diana), VEGFR-2 (no diana) y Ret-cinasa (no diana). En base a los estudios preclínicos, no cabe esperar problemas latentes de fertilidad femenina tras la retirada de fostamatinib.

En ratas y conejas gestantes se observó que R406 atravesaba la placenta. En general, las concentraciones plasmáticas maternas de R406 fueron mayores que las concentraciones plasmáticas fetales de R406.

En roedores, R406 se detectó en la leche materna en concentraciones de 5 a 10 veces mayores que en el plasma materno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol

Bicarbonato sódico

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Povidona (K30)

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Alcohol poli(vinílico)

Dióxido de titanio

Macrogol (3350)

Talco

Óxido de hierro amarillo

Óxido de hierro rojo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con un precinto de seguridad de aluminio y una tapa blanca de polipropileno (PP) a prueba de niños, junto con dos depósitos desecantes de HDPE opaco blanco, que contienen gel de sílice.

Tamaños de los envases de 30 y 60 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1405/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09 Enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película
fostamatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 126,2 mg de fostamatinib disódico hexahidrato equivalentes a 100 mg de fostamatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.
Vía oral
No retire los desecantes.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimidos recubiertos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película
fostamatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 126,2 mg de fostamatinib disódico hexahidrato equivalentes a 100 mg de fostamatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.
Vía oral
No retire los desecantes.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimidos recubiertos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película
fostamatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 189,3 mg de fostamatinib disódico hexahidrato equivalentes a 150 mg de fostamatinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Vía oral
No retire los desecantes

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimidos recubiertos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película
fostamatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 189,3 mg de fostamatinib disódico hexahidrato equivalentes a 150 mg de fostamatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.
Vía oral
No retire los desecantes.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimidos recubiertos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película **TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película** fostamatinib disódico hexahidrato

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TAVLESSE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TAVLESSE
3. Cómo tomar TAVLESSE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TAVLESSE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TAVLESSE y para qué se utiliza

Qué es TAVLESSE

TAVLESSE contiene el principio activo fostamatinib. Actúa específicamente sobre una enzima llamada tirosina-cinasa esplénica, que desempeña una función importante en la destrucción de las plaquetas. De este modo, TAVLESSE limita la destrucción de las plaquetas por el sistema inmunitario y aumenta su número en el organismo. Esto ayuda a reducir el riesgo de hemorragia grave.

Para qué se utiliza TAVLESSE

TAVLESSE se utiliza para el tratamiento de adultos con recuentos bajos de plaquetas debido a trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica cuando un tratamiento anterior de la TPI no ha sido lo bastante eficaz. La TPI es una enfermedad autoinmunitaria en la que el propio sistema inmunitario del organismo ataca y destruye las plaquetas de la sangre. Las plaquetas son necesarias para ayudar a crear coágulos y detener las hemorragias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TAVLESSE

No tome TAVLESSE

- si es alérgico al fostamatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar TAVLESSE acerca de todas sus afecciones médicas, especialmente si:

- tiene la tensión arterial alta,
- tiene problemas de hígado,
- está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada,
- está dando el pecho o tiene previsto hacerlo.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si presenta alguno de los síntomas siguientes mientras toma este medicamento:

- si tiene la tensión arterial alta (hipertensión). La aparición de hipertensión arterial o su empeoramiento son frecuentes en las personas tratadas con TAVLESSE y pueden ser graves. Su médico comprobará su tensión arterial periódicamente durante el tratamiento con este medicamento. Si es necesario, su médico puede empezar a tratarle con medicamentos para la tensión arterial o cambiar el medicamento que recibe actualmente para tratar la tensión arterial. Informe a su médico o farmacéutico si tiene dolores de cabeza, confusión, mareos, dolor de pecho o dificultad para respirar.
- si tiene la piel y los ojos de color amarillento (ictericia) o si presenta dolor e hinchazón abdominales, hinchazón de las piernas y los tobillos, picor de piel, orina anormalmente oscura, heces de color claro o heces sanguinolentas o alquitranadas, cansancio crónico, malestar de estómago o vómitos y pérdida del apetito. Los cambios en los análisis de sangre que miden la función hepática son frecuentes con este medicamento. Pueden ser síntomas de problemas hepáticos. Pueden aparecer problemas hepáticos y pueden ser graves. Su médico le hará análisis de sangre periódicos para comprobar el funcionamiento del hígado durante el tratamiento con este medicamento.
- si tiene diarrea. Se trata de algo frecuente en las personas tratadas con este medicamento y puede ser grave. Informe a su médico o farmacéutico si presenta diarrea durante el tratamiento con este medicamento. Su médico puede recomendarle cambios en su alimentación o que beba más agua o darle un medicamento antidiarreico para limitar sus síntomas.
- si tiene fiebre alta (un signo de infección grave), escalofríos o náuseas, o tiene una sensación general de malestar. Su médico le hará análisis de sangre periódicos para comprobar los recuentos de glóbulos blancos y es posible que le diga que tiene una disminución del recuento de glóbulos blancos (neutropenia). Las disminuciones del recuento de glóbulos blancos son frecuentes con este medicamento y pueden ser graves. Esto puede aumentar el riesgo de infección, incluidas las infecciones graves.

Niños y adolescentes

TAVLESSE no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años. TAVLESSE no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y TAVLESSE

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

La toma de TAVLESSE con ciertos medicamentos puede afectar al mecanismo de acción de los otros medicamentos, y los otros medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de TAVLESSE.

En especial, informe a su médico si está tomando algún medicamento de esta lista:

- Ketoconazol, que se utiliza normalmente para tratar las infecciones por hongos.
- Rifampicina, que se utiliza normalmente para tratar infecciones bacterianas.
- Simvastatina y rosuvastatina, que se usan normalmente para tratar el colesterol alto.
- Digoxina, que se utiliza normalmente para tratar diversas afecciones cardíacas, como fibrilación auricular, aleteo auricular e insuficiencia cardíaca.
- Midazolam, que se utiliza normalmente para sedación o tratar la ansiedad.
- Anticoagulantes, que se utilizan normalmente para prevenir la formación de coágulos de sangre.
- Nelfinavir, que se utiliza normalmente para tratar la infección por el VIH.
- Verapamilo, que suele utilizarse para tratar diversas enfermedades cardíacas, como la hipertensión arterial.
- Ranitidina, que se utiliza normalmente para tratar el ardor de estómago.
- Etinilestradiol, que se utiliza normalmente como anticonceptivo.
- Pioglitazona, que se utiliza normalmente para tratar la diabetes de tipo 2.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

TAVLESSE no debe utilizarse durante el embarazo. Puede causar daños o defectos congénitos al feto.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si es usted mujer y puede quedarse embarazada, deberá utilizar un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando TAVLESSE y seguir usándolo durante al menos un mes después de tomar la última dosis.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma este medicamento.

Lactancia

No se recomienda el uso de TAVLESSE durante la lactancia. No debe dar el pecho durante el tratamiento con TAVLESSE ni durante al menos un mes después de la última dosis.

Si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Fertilidad

TAVLESSE puede afectar a la capacidad de una mujer para quedarse embarazada y tener un hijo. Hable con su médico si esto le preocupa. No hay ningún efecto en los varones.

TAVLESSE contiene sodio

Fostamatinib 100 mg comprimidos recubiertos con película contiene 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada comprimido. Esto equivale al 1,2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Fostamatinib 150 mg comprimidos recubiertos con película contiene 34 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada comprimido. Esto equivale al 1,7 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo tomar TAVLESSE

Qué cantidad debe tomar

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de empezar el tratamiento, su médico medirá su recuento de plaquetas.

La dosis recomendada de TAVLESSE es de 100 mg dos veces al día (un comprimido de 100 mg).

Sin embargo, su médico comprobará su recuento de plaquetas durante el tratamiento con TAVLESSE y podrá cambiar su dosis si fuera necesario.

Una vez iniciado el tratamiento con TAVLESSE, la dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (un comprimido de 150 mg) en función del recuento de plaquetas y la tolerabilidad. No se debe superar una dosis diaria de 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) al día.

Si no responde al tratamiento con fostamatinib, el médico suspenderá el tratamiento

Si tiene problemas de hígado o la tensión arterial alta, su médico puede empezar el tratamiento con una dosis más baja.

Si presenta efectos adversos graves (como hipertensión arterial, problemas hepáticos, diarrea o disminución del número de glóbulos blancos), es posible que su médico le reduzca la dosis o que suspenda el tratamiento de forma temporal o permanente.

Cómo tomar TAVLESSE

Trague los comprimidos enteros con agua.

TAVLESSE puede tomarse con alimentos o entre las comidas.

Si tiene molestias de estómago, tome los comprimidos con alimentos.

Si vomita

Si vomita en cualquier momento después de tomar TAVLESSE, no tome un comprimido adicional. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si toma más TAVLESSE del que debe

Si toma demasiado TAVLESSE, llame inmediatamente a su médico o farmacéutico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar TAVLESSE

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con TAVLESSE

Es importante que tome TAVLESSE mientras su médico se lo recete. No deje de tomar este medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

TAVLESSE puede provocar efectos adversos graves. Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, ya sea por primera vez o si empeoran (ver también sección 2):

- fiebre alta. La fiebre se ha asociado con niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia febril) o con infección
- diarrea
- infección e inflamación de los pulmones (neumonía). Los signos son sensación de falta de aliento, dolor de pecho y secreción de moco que ha cambiado de color
- ictericia, dolor e hinchazón abdominales, hinchazón de las piernas y los tobillos, picor de piel, orina anormalmente oscura, heces de color claro o heces sanguinolentas o alquitranadas, cansancio crónico, malestar de estómago o vómitos, pérdida del apetito. Pueden ser síntomas de problemas hepáticos.
- aumento grave de la tensión arterial que puede provocar un ictus (crisis hipertensiva). Los signos son dolor de cabeza, confusión, mareo

Otros efectos adversos

Además de los efectos adversos graves mencionados anteriormente, podría presentar otros efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- trastornos gastrointestinales, como diarrea, malestar de estómago o vómitos y deposiciones frecuentes
- tensión arterial alta
- resultados anómalos en los análisis de sangre que muestran el funcionamiento del hígado
- mareo

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- recuento bajo de glóbulos blancos o neutropenia
- dolor de estómago
- dolor de pecho
- cansancio (fatiga)
- síntomas de tipo gripal
- infecciones de nariz y garganta, como dolor de garganta y resfriado común
- infección de la tráquea, como bronquitis
- alteraciones del sentido del gusto
- erupción cutánea
- dolor de cabeza

Comunicación de efectos adversos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TAVLESSE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TAVLESSE

- El principio activo es fostamatinib disódico hexahidrato.
TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película
TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película
- Los demás componentes son:
 - Manitol, bicarbonato sódico, carboximetilalmidón sódico (tipo A), povidona (K30), estearato de magnesio
 - Cubierta pelicular: alcohol poli(vinílico), dióxido de titanio, macrogol (3350), talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo

Aspecto del producto y contenido del envase

TAVLESSE 100 mg comprimidos recubiertos con película

El comprimido es redondo, curvo por ambas caras, con una película de color naranja oscuro. Los comprimidos comerciales llevan la inscripción «R» en una cara y «100» en la otra.

Disponible en frascos de 30 y 60 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco contiene 2 desecantes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

TAVLESSE 150 mg comprimidos recubiertos con película

El comprimido es ovalado, curvo por ambas caras, con una película de color naranja claro. Los comprimidos comerciales llevan la inscripción «R» en una cara y «150» en la otra.

Disponible en frascos de 30 y 60 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco contiene 2 desecantes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Paret del Vallès

08150 Barcelona - España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +34 93 571 01 00

CZ

Grifols S.R.O.

Tel: +4202 2223 1415

DE

Grifols Deutschland GmbH

Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB

Tel: +46 8 441 89 50

FR

Grifols France

Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT

Grifols Italia S.p.A.

Tel: +39 050 8755 113

PL

Grifols Polska Sp. z o. o.

Tel: +48 22 378 85 60

PT

Grifols Portugal, Lda.

Tel: +351 219 255 200

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}> <{mes AAAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:

<https://www.ema.europa.eu/en>