

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film
TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 126,2 mg di fostamatinib disodico esaidrato equivalenti a 100 mg di fostamatinib.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 100 mg contiene 23 mg di sodio (derivanti dagli eccipienti e da fostamatinib disodico esaidrato).

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 189,3 mg di fostamatinib disodico esaidrato equivalenti a 150 mg di fostamatinib.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 150 mg contiene 34 mg di sodio (derivanti dagli eccipienti e da fostamatinib disodico esaidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore arancione scuro, di circa 9,0 mm, con impresso "100" su un lato e "R" sull'altro lato.

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore arancione chiaro, di circa 7,25 mm x 14,5 mm, con impresso "150" su un lato e "R" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

TAVLESSE è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di fostamatinib deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di malattie ematologiche.

Posologia

Le prescrizioni riguardanti il dosaggio di fostamatinib devono essere personalizzate in base alla conta piastrinica del paziente. È necessario utilizzare la dose di fostamatinib più bassa per ottenere e mantenere una conta piastrinica di almeno 50 000/ μ L. Gli aggiustamenti della dose si basano sulla risposta della conta piastrinica e sulla tollerabilità (vedere la tabella 2).

La dose iniziale raccomandata di fostamatinib è di 100 mg due volte al giorno.

Una volta iniziato il trattamento con fostamatinib, la dose può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno dopo 4 settimane in base alla conta piastrinica e alla tollerabilità. Non deve essere superata la dose giornaliera di 300 mg.

Dose saltata

Qualora abbiano dimenticato di prendere una dose di fostamatinib, i pazienti devono assumere regolarmente la dose successiva all'ora prestabilita.

Sospensione

Il trattamento con fostamatinib deve essere sospeso dopo 12 settimane di terapia nel caso in cui la conta piastrinica non raggiunga un livello sufficiente a evitare sanguinamenti clinicamente importanti.

Monitoraggio e correzioni della dose

Si raccomanda di correggere la dose di fostamatinib sulla base della tollerabilità e della conta piastrinica. Per la gestione di alcune reazioni avverse può rendersi necessario interrompere, ridurre o sospendere la somministrazione della dose (vedere tabelle 1 e 2).

È necessario monitorare regolarmente i parametri clinici ematologici, la pressione arteriosa e la funzionalità epatica per tutta la durata della terapia con fostamatinib (vedere paragrafo 4.4.) e adeguare la dose come indicato nella tabella 1. Per esempio, se si verifica una reazione avversa mentre al paziente è somministrata la dose massima, la prima riduzione della dose sarà da 300 mg/die a 200 mg/die.

Tabella 1: Schema di riduzione della dose

Dose giornaliera	Somministrata al:	
	mattino	sera
300 mg/die	150 mg	150 mg
200 mg/die	100 mg	100 mg
150 mg/die	150 mg ¹	---
100 mg/die ²	100 mg ¹	---

¹ In monosomministrazione giornaliera, fostamatinib deve essere assunto al mattino.

² Nel caso in cui sia necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 100 mg/die, occorre sospendere la somministrazione di fostamatinib.

Le correzioni della dose raccomandata in caso di reazioni avverse sono riportate nella tabella 2.

Tabella 2: Correzioni della dose raccomandate in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Azione raccomandata
Ipertensione	
Fase 1: pressione sistolica tra 130 e 139 o diastolica tra 80 e 89 mmHg	<p>Iniziare o aumentare la dose del medicinale antipertensivo per i pazienti a maggior rischio cardiovascolare e aggiustarla, se necessario, fino a riportare la PA sotto controllo.</p> <p>In caso non si raggiunga la PA prefissata dopo 8 settimane, ridurre fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).</p>
Fase 2: pressione sistolica almeno 140 o diastolica almeno 90 mmHg	<p>Iniziare o aumentare la dose del medicinale antipertensivo e aggiustarla, se necessario, fino a riportare la PA sotto controllo.</p> <p>In caso la PA continui a essere pari o superiore a 140/90 mmHg per più di 8 settimane, ridurre fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).</p> <p>In caso la PA continui a essere pari o superiore a 160/100 mmHg per più di 4 settimane nonostante la terapia antipertensiva aggressiva, interrompere o sospendere fostamatinib.</p>
Crisi ipertensiva: pressione sistolica oltre 180 e/o diastolica oltre 120 mmHg	<p>Interrompere o sospendere fostamatinib.</p> <p>Iniziare o aumentare la dose del medicinale antipertensivo e aggiustarla, se necessario, fino a riportare sotto controllo la PA.</p> <p>Se la PA ritorna a un valore inferiore rispetto a quello prefissato, riprendere fostamatinib alla stessa dose giornaliera.</p> <p>In caso la PA ripetuta sia pari o superiore a 160/100 mmHg per più di 4 settimane nonostante il trattamento antipertensivo aggressivo, sospendere fostamatinib.</p>
Epatotossicità	
I valori AST/ALT sono 3 x ULN o più elevati e inferiori a 5 x ULN	<p>Se il paziente presenta sintomi (per es., nausea, vomito, dolore addominale):</p> <p>interrompere fostamatinib.</p> <p>Ricontrollare la funzionalità epatica ogni 72 ore fino a quando i valori ALT/AST cesseranno di essere elevati (inferiori a 1,5 x ULN) e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN.</p> <p>Riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).</p>
	<p>Se il paziente non presenta alcun sintomo:</p> <p>ricontrollare le prove di funzionalità epatica ogni 72 ore fino a quando i valori ALT/AST saranno inferiori a 1,5 x ULN e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN.</p> <p>Nel caso in cui i valori ALT/AST e BL totale rimangano in questa categoria (AST/ALT da 3 a 5 x ULN; la BL totale rimane inferiore a 2 x ULN), prendere in considerazione l'interruzione o la riduzione della dose di fostamatinib.</p> <p>In caso di interruzione, riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera più bassa (vedere tabella 1) nel momento in cui i valori ALT/AST cesseranno di essere elevati (inferiori a 1,5 x ULN) e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN.</p>
I valori AST/ALT sono 5 x ULN o più elevati e la BL totale è inferiore a 2 x ULN	<p>Interrompere fostamatinib.</p> <p>Ricontrollare le prove di funzionalità epatica ogni 72 ore: qualora i valori AST e ALT diminuiscono, ricontrollare fino a quando ALT e AST cesseranno di essere elevati (inferiore a 1,5 x ULN) e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN; riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).</p> <p>Se i valori AST/ALT permangono a 5 x ULN o a livelli più elevati per 2 settimane o oltre, sospendere fostamatinib.</p>
I valori AST/ALT sono 3 x ULN o più elevati e la BL totale è	Sospendere fostamatinib.

Reazione avversa	Azione raccomandata
maggiore di 2 x ULN	
BL non coniugata (indiretta) elevata in assenza di altre anomalie di funzionalità epatica	Continuare il trattamento con fostamatinib insieme a un monitoraggio frequente, poiché l'aumento isolato di BL non coniugata (indiretta) può essere dovuto all'inibizione di UGT1A1.
Diarrea	
Diarrea	Gestire la diarrea utilizzando le misure del caso (per es. cambiamento delle abitudini alimentari, idratazione e/o medicinale antidiarroico) immediatamente dopo la sua insorgenza fino alla risoluzione del sintomo o dei sintomi. Se il sintomo o i sintomi diventano severi (di grado 3 o superiore), interrompere temporaneamente fostamatinib. Se la diarrea migliora fino a diventare lieve (grado 1), riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).
Neutropenia	
Neutropenia	Se la ANC diminuisce (inferiore a $1,0 \times 10^9/L$) e rimane bassa dopo 72 ore, interrompere temporaneamente fostamatinib fino a risoluzione (ANC superiore a $1,5 \times 10^9/L$). Riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; PA = pressione arteriosa; BL = bilirubina; ULN = limite superiore della norma; ANC = conta assoluta dei neutrofilo; UGT1A1=UDP-glucosil-transferasi A1

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Per pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Fostamatinib non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, deve essere effettuato il monitoraggio della funzionalità epatica per tutta la durata della terapia a base di fostamatinib. Può essere necessario un aggiustamento del regime posologico in base alla conta piastrinica e alla tollerabilità (vedere tabelle 1 e 2, e il paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Fostamatinib non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa delle reazioni avverse sulle ossa in fase di crescita osservate in studi preclinici (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Fostamatinib è un medicinale per uso orale.

Le compresse devono essere assunte intere due volte al giorno, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). In presenza di disturbi gastrici, le compresse possono essere assunte con il cibo.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le informazioni si basano su una popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, se non specificato.

Ipertensione

Nell'intervallo di dosi studiate su volontari sani, l'effetto di R406 (il principale metabolita attivo di fostamatinib) sulla pressione arteriosa sembra essere dipendente dalla dose e varia a seconda dei soggetti. Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, è stato segnalato nei pazienti trattati con fostamatinib un aumento della pressione arteriosa, compresa l'insorgenza di ipertensione. In 1 (1 %) paziente si è verificata crisi ipertensiva. I pazienti con ipertensione preesistente possono risultare più sensibili agli effetti ipertensivi di fostamatinib. Negli studi clinici, gli effetti sulla pressione arteriosa si sono risolti entro una settimana dalla sospensione del trattamento.

La pressione arteriosa del paziente deve essere monitorata ogni due settimane fino a quando non sarà stabile; successivamente dovrà essere monitorata su base mensile. È necessario aggiustare o iniziare una terapia antipertensiva per garantire il mantenimento del controllo della pressione arteriosa durante la terapia a base di fostamatinib. Se l'aumento della pressione arteriosa persiste nonostante la terapia appropriata, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione, la riduzione o la sospensione della somministrazione di fostamatinib (vedere paragrafo 4.2).

Prove di funzionalità epatica anormali e rischio di epatotossicità

Negli studi controllati verso placebo, i test di laboratorio hanno mostrato livelli massimi di ALT/AST superiori a 3 volte il limite superiore della norma (ULN) nel 9 % dei pazienti trattati con fostamatinib e in nessun paziente con placebo.

Dati scarsi suggeriscono un aumento del rischio di iperbilirubinemia in pazienti con polimorfismi genetici di UGT1A1, quali per es. la sindrome di Gilbert, per cui il medico deve monitorare frequentemente questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Per tutti i pazienti, le transaminasi si sono ristabilite generalmente ai livelli basali entro 2-6 settimane dalla correzione della dose. Durante il trattamento, il medico deve monitorare mensilmente la funzionalità epatica. Se l'ALT o l'AST aumentano più di 3 x ULN, il medico deve gestire l'epatotossicità mediante l'interruzione, la riduzione o la sospensione del trattamento. Un aumento concomitante della bilirubina totale superiore a 2 x ULN deve indurre alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Emocromo completo (CBC)

Il medico deve monitorare mensilmente l'emocromo completo, compresa la conta piastrinica, fino a raggiungere una conta piastrinica stabile (di almeno 50 000/ μ L). Successivamente, il medico deve continuare a monitorare regolarmente l'emocromo completo, compresi i neutrofili.

Diarrea

La diarrea è la reazione avversa più comune al trattamento con fostamatinib, tuttavia la diarrea severa si è verificata nell'1 % dei pazienti. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'eventuale comparsa di diarrea e devono essere gestiti utilizzando misure terapeutiche di supporto (per es., cambiamento delle abitudini alimentari, idratazione e/o medicinale antidiarroico) immediatamente dopo l'insorgenza dei sintomi. Se la diarrea diventa severa (grado 3 o superiore), la somministrazione di fostamatinib deve essere interrotta, ridotta o sospesa (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia

La neutropenia si è verificata nel 7 % dei pazienti trattati con fostamatinib, mentre la neutropenia febbrile si è verificata nell'1 % dei pazienti. I pazienti affetti da neutropenia possono essere più soggetti alle infezioni.

Il medico deve monitorare mensilmente la conta assoluta dei neutrofili. Il medico deve gestire un'eventuale tossicità con l'interruzione, la riduzione o la sospensione di fostamatinib (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni

Durante gli studi clinici sono state segnalate infezioni, tra cui polmonite e infezioni delle vie respiratorie (vedere paragrafo 4.8).

Il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali infezioni durante il trattamento. Il rapporto rischi/benefici derivante dal proseguimento della terapia durante un'infezione deve essere valutato dal medico.

Rimodellamento osseo

Poiché è stato dimostrato *in vitro* che fostamatinib non solo colpisce la tirosin chinasi della milza (SYK) ma anche altre tirosin chinasi coinvolte nel metabolismo osseo (per es., VEGFR, RET), rimane da determinare qualsiasi potenziale effetto indefinito sul rimodellamento o sulla formazione ossea, specialmente nei pazienti con osteoporosi, pazienti con fratture o adolescenti nei quali non è ancora avvenuta la fusione epifisaria. Si raccomanda pertanto un monitoraggio più attento di tali pazienti. Il rapporto rischi/benefici derivante dal proseguimento della terapia durante la guarigione di una frattura ossea deve essere valutato approfonditamente dal medico.

Eccipienti

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio per compressa, pari all'1,2 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS equivalente a 2 g di sodio per un adulto.

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

Questo medicinale contiene 34 mg di sodio per compressa, pari all'1,7 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS equivalente a 2 g di sodio per un adulto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su fostamatinib

L'uso concomitante di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 (600 mg una volta al giorno per 8 giorni) con una singola dose da 150 mg di fostamatinib ha diminuito l'AUC del 75 % e la C_{max} del 59 % per quanto riguarda il principale metabolita attivo R406.

L'uso concomitante di fostamatinib con potenti induttori del CYP3A4 riduce l'esposizione a R406, il che può comprometterne l'efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di fostamatinib con potenti induttori del CYP3A4 non è raccomandato.

L'uso concomitante di fostamatinib con potenti inibitori del CYP3A4 aumenta l'esposizione a R406, e ciò può accrescere il rischio di reazioni avverse. Il paziente deve essere monitorato per rilevare la comparsa di tossicità derivanti da fostamatinib, il che può richiedere una riduzione della dose (vedere tabella 2) in caso di co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4. Ai fini di un trattamento con un potente inibitore del CYP3A4 di breve durata, per es. antifungini o trattamenti antibatterici, potrebbe essere giustificata una riduzione della dose dall'inizio del trattamento aggiuntivo. In presenza

di un potente inibitore del CYP3A4 è giustificata una doppia riduzione della frequenza della dose di fostamatinib (ovvero da 150 mg due volte al giorno a 150 mg una volta al giorno o da 100 mg due volte al giorno a 100 mg una volta al giorno). Il medico deve prendere in considerazione la possibilità di ripristinare la dose di fostamatinib utilizzata prima dell'uso concomitante di un potente inibitore del CYP3A4 da 2 a 3 giorni dopo la sospensione del suddetto inibitore.

L'uso concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4 (200 mg due volte al giorno per 3,5 giorni), con una singola dose di 80 mg di fostamatinib (0,53 volte la dose da 150 mg) ha aumentato l'AUC del 102 % e la C_{max} del 37 % per quanto riguarda R406.

Altri medicinali con un forte potenziale di inibizione del CYP3A4 qualora somministrati insieme a fostamatinib sono:

boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir e ritonavir, elvitegravir e ritonavir, succo di pompelmo, indinavir e ritonavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir e ritonavir, paritaprevir e ritonavir e (ombitasvir e/o dasabuvir), posaconazolo, ritonavir, saquinavir e ritonavir, telaprevir, tipranavir e ritonavir, troleandomicina, voriconazolo, claritromicina, diltiazem, idelalisib, nefazodone, nelfinavir

L'uso concomitante di verapamil, un moderato inibitore del CYP3A4 (80 mg tre volte al giorno per 4 giorni), con una singola dose da 150 mg di fostamatinib ha aumentato l'AUC del 39 % e la C_{max} del 6 % per quanto riguarda R406 (il principale metabolita attivo).

L'aumento del pH gastrico non influisce sull'esposizione a R406

La co-somministrazione di fostamatinib con 150 mg di ranitidina, un bloccante del recettore H₂ che aumenta il pH gastrico, non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sull'esposizione a R406.

Effetti di fostamatinib su altri medicinali

Substrati del CYP3A4

L'uso concomitante di fostamatinib può aumentare l'esposizione sistemica di alcuni medicinali che sono substrati del CYP3A4. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di tossicità derivanti da medicinali che sono substrati del CYP3A4, il che può richiedere una riduzione della dose qualora somministrati in concomitanza con fostamatinib.

L'uso concomitante di simvastatina (dose singola da 40 mg) con fostamatinib da 100 mg somministrato due volte al giorno ha aumentato l'AUC del 64 % e la C_{max} del 113 % riferite a simvastatina e l'AUC del 66 % e la C_{max} dell'83 % riferite a simvastatina acida.

L'uso concomitante di midazolam (dose singola da 7,5 mg) con fostamatinib da 100 mg somministrato due volte al giorno ha aumentato l'AUC del 23 % e C_{max} del 9 % riferite a midazolam.

L'uso concomitante di un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,03 mg di etinilestradiolo con fostamatinib da 100 mg somministrato due volte al giorno ha aumentato l'AUC del 28 % e la C_{max} del 34 %.

Substrati di BCRP e P-gp

L'uso concomitante di fostamatinib può aumentare le concentrazioni dei medicinali substrati di P-gp (es. digossina) e dei medicinali substrati di BCRP (es. rosuvastatina). Le tossicità di questi medicinali devono essere monitorate, in quanto una riduzione della dose può essere necessaria se somministrati in parallelo con fostamatinib. Per quanto riguarda rosuvastatina, è necessario prendere in considerazione il passaggio ad un altro trattamento; invece, per quanto riguarda digossina, potrebbe essere necessario un ulteriore monitoraggio terapeutico del medicinale.

L'uso concomitante di rosuvastatina (dose singola da 20 mg) con fostamatinib da 100 mg somministrato due volte al giorno ha aumentato l'AUC del 95 % e la C_{max} dell'88 % riferite a rosuvastatina.

L'uso concomitante di digossina (0,25 mg una volta al giorno) con fostamatinib da 100 mg somministrato due volte al giorno ha aumentato l'AUC del 37 % e la C_{max} del 70 % riferite a digossina.

Substrati del CYP2C8

L'uso concomitante di fostamatinib non influisce sull'esposizione dei medicinali che sono substrati del CYP2C8. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei medicinali che sono substrati del CYP2C8.

L'uso concomitante di pioglitazone (singola dose da 30 mg) con fostamatinib da 100 mg somministrato due volte al giorno ha aumentato l'AUC del 18 % e diminuito la C_{max} del 17 % riferite a pioglitazone. L'AUC e la C_{max} sono diminuite rispettivamente del 10 % e del 9 % riferite a idrossipioglitazone.

Effetto su warfarin

Poiché l'inibizione di SYK può avere potenziali effetti sull'aggregazione piastrinica, è necessario monitorare l'attività anticoagulante (es. international normalized ratio, INR), se del caso, quando gli anticoagulanti con un indice terapeutico ristretto, quali warfarin, vengono somministrati in concomitanza con fostamatinib.

La co-somministrazione con inibitore di JAK, TPO-RA, rituximab e altri agenti immunomodulatori non è stata studiata.

Studi in vitro

Fostamatinib *in vitro* è un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp umano.

CYP3A4 e UGT1A9 sono coinvolti nel metabolismo di R406. R406 è un substrato di P-gp ma non di altri importanti trasportatori (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 e BCRP). R406 può inibire il CYP3A4 e il BCRP e può indurre l'attività di CYP2C8. R406 non è un inibitore di CYP2C8 e UGT2B7.

R406 è un inibitore di UGT1A1. L'inibizione di UGT1A1 può portare a un aumento della bilirubina non coniugata in assenza di altre prove di funzionalità epatica anormali. I pazienti devono essere monitorati riguardo alla tossicità di medicinali che vengono ampiamente metabolizzati da UGT1A1.

Sebbene R406 non mostri alcuna attività inibitoria contro UGT2B7 *in vitro* ed è considerato come un debole inibitore di UGT1A1 *in vivo*, non è stato determinato l'effetto su altri UGT. Il potenziale dell'interazione farmacocinetica per la co-somministrazione con l'acetaminofene rimane pertanto indeterminato.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/misure contraccettive

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dall'ultima dose.

Gravidanza

Sulla base dei risultati di studi su animali e del suo meccanismo d'azione, fostamatinib può causare danni al feto se somministrato durante la gravidanza. Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

Le gravidanze che si sono verificate durante gli studi clinici hanno avuto come risultato neonati sani, nonché parti di feti morti/aborti spontanei (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Se una paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di fostamatinib, la terapia deve essere sospesa. La somministrazione di fostamatinib è controindicata in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se fostamatinib/i metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione dei metaboliti di fostamatinib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con fostamatinib e per almeno un mese dall'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di fostamatinib sulla fertilità umana. Sulla base dei risultati riguardanti tassi ridotti di gravidanza riscontrati in studi su animali, fostamatinib può incidere sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità maschile. Dato che non ci sono prove di potenziale mutageno o clastogeno, non sussiste alcuna preoccupazione per malformazioni congenite mediate dagli uomini.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si prevede che fostamatinib alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di sensazione di capogiro, il paziente deve evitare di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi controllati verso placebo per ITP, le reazioni avverse gravi al medicinale sono state neutropenia febbrile, diarrea, polmonite e crisi ipertensiva, che si sono verificate nell'1 % dei pazienti trattati con fostamatinib. Inoltre, reazioni avverse severe osservate in pazienti che hanno ricevuto fostamatinib includevano dispnea e ipertensione (entrambe pari al 2 %); neutropenia, artralgia, dolore toracico, diarrea, capogiro, nefrolitiasi, dolore a un arto, mal di denti, sincope e ipossia (tutti all'1 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate dagli studi clinici controllati verso placebo e disposte secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) primaria per ogni termine preferito in MedDRA. Le reazioni avverse sono ordinate per frequenza all'interno di ogni SOC e riportate in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse

SOC MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Polmonite
	Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie, bronchite, infezione delle basse vie aeree, infezione virale delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Neutropenia, neutropenia febbrile
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro
	Comune	Disgeusia, cefalea
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione
	Non comune	Crisi ipertensiva
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, defecazione frequente
	Comune	Dolore addominale superiore, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico, stanchezza, malattia simil-influenzale
Esami diagnostici	Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, pressione arteriosa (PA) aumentata, PA diastolica anormale, PA diastolica aumentata, PA sistolica aumentata, enzima epatico aumentato, prova di funzionalità epatica anormale
	Comune	Conta dei neutrofili diminuita

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse più comunemente segnalate, associate a fostamatinib, sono state ipertensione, prova di funzionalità epatica anormale, diarrea, neutropenia e infezioni.

Ipertensione

Nei primi studi con fostamatinib in soggetti sani, gli aumenti della pressione arteriosa sono risultati dose dipendenti (vedere paragrafo 4.4). In tali soggetti, gli eventi di ipertensione sono stati reversibili entro pochi giorni dalla sospensione della dose.

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, sono state segnalate reazioni avverse correlate a ipertensione nel 27,5 % dei pazienti trattati con fostamatinib e, negli studi controllati verso placebo, nel 12,5 % dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse correlate a ipertensione sono state di severità prevalentemente lieve o moderata: 2 pazienti trattati con fostamatinib e 1 soggetto trattato con placebo hanno manifestato ipertensione severa. Le crisi ipertensive sono state segnalate come reazione avversa grave e si sono verificate in 1 (1 %) paziente trattato con fostamatinib. La correzione della dose (riduzione o interruzione) è risultata necessaria per 4 pazienti trattati con fostamatinib e per nessun paziente con placebo. Il medicinale in studio è stato sospeso a causa di una reazione avversa correlata a ipertensione in 1 paziente trattato con placebo e in nessun paziente trattato con fostamatinib.

Per circa il 20 % dei pazienti trattati con fostamatinib è stato necessario almeno un intervento per eventi correlati a ipertensione: aumento dei medicinali antipertensivi e/o introduzione di un nuovo medicinale antipertensivo.

Prove di funzionalità epatica anormali e rischio di epatotossicità

Nei soggetti trattati con fostamatinib in studi di fase 1 su volontari sani, sono stati osservati aumenti da lievi a moderati degli enzimi epatici (ALT e AST), verificatisi più frequentemente alle dosi più elevate

testate (250 mg per via orale due volte al giorno). Tali alterazioni sono state lievi e tutte reversibili (vedere paragrafo 4.4).

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, sono state segnalate reazioni avverse di aumento delle transaminasi (ALT e AST aumentate) nell'11 % e nel 9 % dei pazienti trattati con fostamatinib. Tutti gli aumenti delle transaminasi sono stati di severità lieve o moderata e in 8 pazienti si è resa necessaria una correzione della dose (riduzione o interruzione della dose). Un paziente ha sospeso fostamatinib a causa di un aumento delle transaminasi (ALT aumentata); questo evento si è risolto dopo la sospensione del trattamento.

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, i test di laboratorio hanno mostrato livelli massimi di ALT/AST superiori a 3 volte il limite superiore della norma (ULN) nel 9 % dei pazienti trattati con fostamatinib e in nessun paziente con placebo. In 1 paziente trattato con fostamatinib i livelli massimi di ALT e/o AST sono stati > 10 x ULN. Gli aumenti delle transaminasi sono rientrati ai livelli basali entro 2-4 settimane dalla correzione della dose. Il tempo (intervallo) mediano alla comparsa dell'aumento delle transaminasi è stato di 58 giorni (da 43 a 127), e la durata (intervallo) media di ciascun evento è stata di 14,5 giorni (da 6 a 28 giorni).

Diarrea

I disturbi gastrointestinali, in particolare gli eventi di diarrea non infettiva, sono stati tra le reazioni avverse più comuni segnalate nei pazienti trattati con fostamatinib durante tutto il programma di sviluppo clinico. Gli eventi di diarrea non infettiva vengono considerati senza dubbio correlati al trattamento con fostamatinib (vedere paragrafo 4.4).

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, la diarrea non infettiva è stata il disturbo gastrointestinale più comunemente segnalato, essendosi verificato nel 31 % dei soggetti trattati con fostamatinib. La severità degli eventi di diarrea non infettiva è stata più frequentemente da lieve a moderata. La maggior parte dei soggetti con diarrea moderata è stata trattata con agenti antidiarroici (loperamide) per attenuare i sintomi. La diarrea severa è stata segnalata nell'1 % dei pazienti trattati con fostamatinib durante il periodo controllato verso placebo. La correzione della dose (interruzione o riduzione) è stata segnalata per circa il 5 % dei soggetti trattati con fostamatinib; tuttavia il medicinale in studio è stato sospeso a causa di reazioni avverse di diarrea in un singolo soggetto trattato con fostamatinib durante il periodo controllato verso placebo.

Circa il 25 % dei pazienti trattati con fostamatinib ha manifestato diarrea non infettiva nelle prime 12 settimane di trattamento durante il periodo controllato verso placebo. Tra i pazienti trattati con fostamatinib con diarrea moderata o severa, il tempo mediano fino alla prima comparsa di diarrea moderata o severa è stato di 57 giorni e la durata mediana degli eventi è stata di circa 15 giorni.

Neutropenia

Nello studio iniziale di fase 1 su soggetti umani, è stato osservato che a dosi più elevate di fostamatinib (fino a 300 mg due volte al giorno), la componente biologicamente attiva di fostamatinib produceva riduzioni significative dei neutrofili, che erano rapidamente reversibili alla sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.4). La rapidità del recupero ha suggerito un effetto compartimentale più che un effetto sulle cellule progenitrici. Questo effetto sui neutrofili è stato osservato in tutti i programmi clinici.

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, reazioni avverse di neutropenia sono state segnalate per il 7 % dei pazienti nel gruppo trattato con fostamatinib e in nessun paziente nel gruppo placebo. La maggior parte delle reazioni avverse di neutropenia non sono state associate a un'infezione ed erano di severità lieve o moderata. In due pazienti è stata segnalata neutropenia severa; in uno di questi si è verificata una grave reazione avversa di neutropenia febbrile attribuita a un'infezione sconosciuta. Come da protocollo, per tre pazienti è stata necessaria una correzione della dose per la neutropenia e il medicinale in studio è stato sospeso a causa della sua comparsa in un paziente. Tutte le reazioni avverse di neutropenia, fatta eccezione per uno, si sono risolte entro la fine dello studio.

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, due pazienti trattati con fostamatinib e nessun paziente trattato con placebo hanno manifestato una diminuzione dei neutrofili da $\geq 0,5$ a $< 1,0 \times 10^9/L$. Sette pazienti trattati con fostamatinib e un paziente trattato con placebo hanno manifestato una diminuzione della conta dei neutrofili da $\geq 1,0$ a $< 1,5 \times 10^9/L$. Nessun paziente ha manifestato una diminuzione dei neutrofili a $< 0,5 \times 10^9/L$.

Infezioni

Nella popolazione affetta da ITP controllata verso placebo, sono state riportate reazioni avverse di infezione nel 30 % dei pazienti trattati con fostamatinib e nel 20 % dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni che interessano le vie respiratorie hanno rappresentato il 60 % delle reazioni avverse nel gruppo trattato con fostamatinib e il 40 % degli eventi nel gruppo placebo. Nel programma con fostamatinib non sono state segnalate infezioni opportunistiche sistemiche. Le reazioni avverse severe a causa di infezione sono state non comuni. Gli eventi di infezioni severe comprendevano polmonite e malattia simil-influenzale (un paziente per ciascuna nel gruppo con fostamatinib) e sepsi (un paziente nel gruppo placebo). Un paziente del gruppo trattato con fostamatinib ha sospeso il trattamento in studio a causa di un'infezione (polmonite). La neutropenia era raramente associata a un'infezione.

Popolazione anziana

Considerando il numero totale di pazienti negli studi clinici di fostamatinib, il 16,4 % dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, mentre il 2,4 % aveva un'età pari o superiore a 75 anni. In generale, i casi di reazioni avverse sono stati maggiori nella popolazione anziana.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, sei (21 %) hanno manifestato gravi reazioni avverse e cinque (18 %) hanno manifestato reazioni avverse che hanno comportato la sospensione del trattamento, mentre nei pazienti di età inferiore ai 65 anni, sette (9 %) e cinque (7 %) hanno manifestato rispettivamente gravi reazioni avverse e reazioni avverse che hanno comportato la sospensione del trattamento. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con fostamatinib, 11 (39 %) hanno manifestato ipertensione rispetto a due (18 %) con placebo, in confronto a 17 (23 %) nei pazienti di età inferiore ai 65 anni rispetto a quattro (11 %) con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9. Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con fostamatinib, e la quantità di R406 eliminata mediante dialisi è trascurabile. Non vi è stata alcuna esperienza di sovradosaggio nel programma di sviluppo clinico. In caso di sovradosaggio, il medico deve monitorare attentamente il paziente alla ricerca di segni e sintomi di reazioni avverse, come descritto nel paragrafo 4.2, e trattare tali reazioni con una cura di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemici, codice ATC: B02BX09

Meccanismo d'azione

Fostamatinib media efficacemente la sua attività attraverso il suo principale metabolita, R406, che è un inibitore della tirosin chinasi con dimostrata attività contro la tirosin chinasi della milza (SYK). R406 inibisce la trasduzione del segnale dei recettori delle cellule B e dei recettori che attivano Fc, che svolgono un ruolo chiave nelle risposte cellulari mediate da anticorpi. R406 riduce la distruzione delle piastrine mediata da anticorpi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di fostamatinib sono state dimostrate in due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (C788-047 e C788-048) in pazienti adulti affetti da ITP persistente (3-12 mesi dalla diagnosi) o cronica (più di 12 mesi dalla diagnosi) precedentemente trattata.

Studi randomizzati e controllati verso placebo

Un totale di 150 pazienti affetti da ITP persistente o cronica, che hanno avuto una risposta insufficiente al trattamento precedente (che comprendeva corticosteroidi, immunoglobuline, splenectomia e/o agonisti dei recettori della trombopoietina) sono stati arruolati in due studi identici, in doppio cieco e controllati verso placebo, condotti in paesi diversi.

Per ciascuno studio, i pazienti sono stati randomizzati 2:1 a fostamatinib o placebo per 24 settimane; la randomizzazione è stata stratificata rispetto alla splenectomia precedente e alla severità della trombocitopenia. È stata consentita una terapia concomitante stabile per ITP (glucocorticoidi [meno di 20 mg di prednisone equivalente al giorno], azatioprina, o danazolo), nonché una terapia di soccorso, ove necessario. Tutti i pazienti sono stati inizialmente sottoposti al medicinale in studio alla dose di 100 mg due volte al giorno (o placebo corrispondente). Sulla base della conta piastrinica e della tollerabilità, l'aumento della dose a 150 mg due volte al giorno (o placebo corrispondente) è stato effettuato nell'86 % dei pazienti alla settimana 4 o successivamente.

I pazienti arruolati negli studi controllati verso placebo avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 20-88 anni; l'età mediana in C788-047 era di 57,0 e in C788-048 era di 49,5 anni), e la maggioranza era di sesso femminile (61 %) e bianca (93 %). I trattamenti precedenti per ITP erano vari (mediana di 3, intervallo di 1-14), e i più comuni comprendevano corticosteroidi (94 %), immunoglobuline (53 %) e agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA) (48 %). La maggior parte dei pazienti presentava una ITP cronica (93 %), con un tempo mediano dalla diagnosi di ITP di 8,5 anni e il 35 % era stato sottoposto a splenectomia. Al basale, la conta piastrinica mediana era di 16 000/ μ L [quasi la metà (45 %) con meno di 15 000/ μ L] e il 47 % era in terapia stabile per ITP. Dei 102 pazienti affetti da ITP trattati con fostamatinib, 28 (27 %) avevano un'età pari o superiore a 65 anni, mentre 11 (11 %) avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Nello studio C788-047 sono stati randomizzati 76 pazienti: 51 al gruppo con fostamatinib e 25 al gruppo con placebo. Nello studio C788-048 sono stati randomizzati 74 pazienti: 50 al gruppo con fostamatinib e 24 al gruppo con placebo. L'efficacia di fostamatinib si è basata sull'endpoint primario di risposta piastrinica stabile (almeno 50 000/ μ L su almeno quattro delle sei visite tra le settimane 14-24). I risultati degli studi C788-047 e C788-048 sono riportati nella tabella 4.

Tabella 4: Risultati degli studi clinici controllati verso placebo

Risultati degli studi	Parametri statistici	Studio C788-047		Studio C788-048		Studi raggruppati		Popolazione refrattaria 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)
Risposta piastrinica stabile ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	IC 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)
	Valore p	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Ammissibile per il C788-049 ⁴ alla settimana 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Studio completato (settimana 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Comprende tutti i pazienti con conta piastrinica ed esclude i pazienti la cui conta piastrinica è stata misurata a seguito della terapia di soccorso dopo la settimana 10.

² La risposta piastrinica stabile è stata definita prospetticamente come una conta piastrinica di almeno 50 000/ μ L in almeno quattro delle sei visite tra le settimane 14 e 24.

³ p-value dal test esatto di Fisher

⁴ C788-049: studio di estensione in aperto

⁵ I pazienti che non hanno risposto al trattamento dopo 12 settimane sono stati considerati idonei per l'arruolamento nello studio di estensione in aperto.

⁶ Popolazione di pazienti refrattaria definita come il sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto tre o più terapie ITP in precedenza

Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i bracci di trattamento

È stata osservata una risposta terapeutica iniziale (conta piastrinica \geq 50 000/ μ L) entro sei settimane per la maggior parte dei pazienti responsivi (11 su 17) ed entro 12 settimane per tutti i pazienti responsivi stabili.

Tra i pazienti che hanno risposto in modo stabile, la conta mediana delle piastrine è aumentata fino a 95 000/ μ L nelle visite post-basali con un massimo di 150 000/ μ L. È stato necessario somministrare un medicinale di soccorso rispettivamente nel 30 % e nel 45 % dei pazienti trattati con fostamatinib o placebo.

Durante gli studi controllati verso placebo, l'incidenza di sanguinamenti si è verificata nel 29 % e nel 37 % dei pazienti rispettivamente nel braccio con fostamatinib e nel braccio con placebo. L'incidenza di eventi avversi correlati a sanguinamento moderati o severi (16,3 % vs 9,9 %) e di eventi avversi gravi (10,2 % vs 5,0 %) è stata circa due volte più elevata nel gruppo con placebo rispetto al gruppo con fostamatinib. Solo un soggetto trattato con fostamatinib ha manifestato un evento severo correlato a sanguinamento (contusione), mentre tre soggetti trattati con placebo hanno manifestato eventi severi (emorragia gastrointestinale, menorragia e petecchie). In sintesi, è stata registrata una tendenza alla riduzione di eventi avversi correlati a sanguinamento con fostamatinib rispetto al placebo; le differenze tra i gruppi non sono state statisticamente significative.

Analisi per sottogruppi

Le risposte alla conta piastrinica per i pazienti trattati con TAVLESSE sono state ulteriormente analizzate come indicato nella tabella 5. I risultati sono illustrati sia per la popolazione in comune (degli studi C788-047 e C788-048) sia per la popolazione di pazienti refrattari, definita come il sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto tre o più pre-terapie ITP. Per tutti i parametri delle piastrine, i risultati per la popolazione in comune sono comparabili a quelli della popolazione di pazienti refrattari.

Tabella 5: Sintesi dei parametri della conta piastrinica per sottogruppo – popolazione di pazienti in comune (C788-047 e C788-048) e popolazione di pazienti refrattari

Parametri	Popolazione in comune Fostamatinib N=101	Popolazione di pazienti refrattari Fostamatinib N=72
Soggetto con risposta piastrinica ($\geq 50\ 000/\mu\text{L}$) alla settimana 12, n (%)		
Sì	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
No	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Variazione dalla baseline nella conta piastrinica ($/\mu\text{L}$) alla settimana 12		
Mediana	4 000	3 000
Intervallo	(-15 000, 220 000)	(-5 000, 159 000)
Conta piastrinica mediana ($/\mu\text{L}$) nel tempo		
Mediana	22 000	16 750
Intervallo	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

Studio di estensione

La sperimentazione C788-049 è uno studio di estensione in aperto. I pazienti di C788-047 e C788-048 che hanno completato 24 settimane di trattamento o che non hanno risposto al trattamento dopo 12 settimane sono stati considerati idonei per l'arruolamento in questo studio. I pazienti sono rimasti in cieco all'assegnazione del trattamento dal precedente studio (fostamatinib o placebo), pertanto la loro dose iniziale in questo studio era basata sulla conta piastrinica finale.

Per la sperimentazione C788-049 sono stati arruolati 123 pazienti, 44 pazienti precedentemente randomizzati a placebo e 79 pazienti precedentemente randomizzati a fostamatinib.

Crossover verso placebo: in un'analisi prospetticamente definita, i 44 soggetti trattati con placebo nello studio precedente sono stati valutati ai fini di una risposta stabile per fostamatinib (dalle prime 24 settimane dello studio) mediante i loro dati con placebo come comparatore per questa misura oggettiva. Dieci di questi soggetti (22,7 %) (tra cui un singolo soggetto classificato come paziente responsivo al placebo nello studio precedente) hanno soddisfatto i criteri che permettevano una risposta stabile. Di conseguenza, la differenza di risposta di fostamatinib rispetto al placebo è stata pari al 20,5 % (IC 95 % = 8,5-32,4).

Estensione: tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta stabile negli studi C788-047, C788-048 e C788-049, 18 soggetti hanno mantenuto la conta piastrinica di almeno $50\ 000/\mu\text{L}$ per un tempo pari o superiore a 12 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con fostamatinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della trombocitopenia per i pazienti affetti da trombocitopenia immune (ITP) cronica, che hanno mostrato una risposta insufficiente a un trattamento precedente, per es. corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, il profarmaco fostamatinib viene rapidamente convertito nel suo metabolita attivo R406, presumibilmente mediante gli enzimi dell'intestino.

A seguito di somministrazione orale di fostamatinib, la biodisponibilità assoluta media di R406 è stata del 55 % con elevata variabilità (intervallo 30-85 %). Il T_{max} mediano di R406 è di circa 1,5 ore (intervallo: da 1 a 4 ore). Sono stati riscontrati livelli trascurabili di fostamatinib nel plasma.

Dopo una singola dose orale di fostamatinib da 150 mg, le stime di esposizione media (\pm deviazione standard [DS]) di R406 sono 550 (\pm 270) ng/mL per C_{max} e 7 080 (\pm 2 670) ng/mL per l'AUC. L'esposizione di R406 è approssimativamente proporzionale alla dose fino a 200 mg due volte al giorno (1,3 volte la dose di 150 mg). R406 si accumula circa 2-3 volte su due somministrazioni giornaliere a 100-160 mg (da 0,67 a 1,06 volte la dose di 150 mg).

Distribuzione

Fostamatinib si lega ampiamente alle proteine del plasma (98,3 % nel plasma umano) e si distribuisce reversibilmente nelle cellule ematiche. Il volume di distribuzione medio (\pm DS) allo stato stazionario di R406 è 256 (\pm 92) L.

Metabolismo

Fostamatinib viene metabolizzato nell'intestino dalla fosfatasi alcalina al principale metabolita attivo, R406. R406 viene ampiamente metabolizzato, principalmente attraverso percorsi di ossidazione mediata dal CYP450 (tramite CYP3A4) e glucuronidazione (tramite UDP-glucuronosiltransferasi [UGT]1A9). R406 è la frazione predominante della circolazione sistemica e l'esposizione a eventuali metaboliti di R406 è stata minima.

Eliminazione/Escrezione

Negli esseri umani l'emivita terminale media (\pm DS) di R406 è di circa 15 (\pm 4,3) ore. Circa il 20 % della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle urine, principalmente sotto forma di N-glucuronide di R406. L'eliminazione renale del medicinale progenitore è risultata bassa. La radioattività residua (~80 %) è stata rinvenuta nelle feci, rappresentata in particolare da due metaboliti principali di R406.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di R406 è lineare e l'esposizione è approssimativamente proporzionale alla dose fino a 200 mg due volte al giorno (1,3 volte la dose di 150 mg). R406 si accumula circa 2-3 volte su due somministrazioni giornaliere a 100-160 mg (da 0,67 a 1,06 volte la dose di 150 mg).

Interazioni con gli alimenti

La somministrazione di fostamatinib con un pasto ad alto contenuto calorico e ad alto contenuto di grassi (circa 150, 250 e 500-600 calorie derivanti rispettivamente da proteine, carboidrati e grassi) ha aumentato l'AUC del 23 % e la C_{max} del 15 % per quanto riguarda R406, indicando che è possibile somministrare fostamatinib con o senza cibo.

Popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che fostamatinib non viene alterato sulla base dell'età, del sesso e della razza/etnia.

La farmacocinetica di fostamatinib non viene alterata in soggetti affetti da compromissione renale (clearance della creatinina [CL_{Cr}] = da 30 a < 50 mL/min, stimata dall'equazione di Cockcroft-Gault e dallo stadio finale della malattia renale che necessita di dialisi), o da compromissione epatica (Child-Pugh di classe A, B e C).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In due studi di fostamatinib di quattro settimane condotti su ratti (con sali di calcio e sodio), è stata osservata una condrodistrofia della testa del femore in alcuni animali dei gruppi trattati alla dose massima (ancora giovani durante l'intervallo di trattamento) che non era completamente reversibile al termine del periodo di recupero.

In uno studio della durata di un mese condotto su conigli giovani, fostamatinib ha generato displasia della placca epifisaria nel femore prossimale e nell'articolazione femoro-tibiale e ha ridotto la cellularità del midollo osseo nel femore e nello sterno a 30 e 60 mg/kg/giorno. Nelle femmine si è verificato un aumento dei follicoli ovarici degenerati/necrotici a tutti i livelli di dose di fostamatinib (compresi 10 mg/kg/giorno). Le alterazioni osservate nelle placche epifisarie e nelle ovaie sono coerenti con un effetto antiangiogenico.

In uno studio di due anni condotto su topi, fostamatinib non è risultato cancerogeno qualora somministrato quotidianamente mediante sonda orogastrica a dosi fino a 500/250 mg/kg/giorno, e non è risultato cancerogeno nei ratti qualora somministrato mediante sonda orogastrica alla dose di 45 mg/kg/giorno. Fostamatinib e il suo principale metabolita attivo (R406) non erano mutageni in un test *in vitro* di mutazione batterica in vitro (Ames) o clastogeni in un test *in vitro* di aberrazione cromosomica dei linfociti umani o in un test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo del topo.

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità maschile. Dato che non ci sono prove di potenziale mutageno o clastogeno, non sussiste alcuna preoccupazione per malformazioni congenite mediate dagli uomini. In uno studio sulla fertilità con fostamatinib per via orale, nei ratti maschi tutti i parametri relativi ad accoppiamento (per es., tempo di accoppiamento, capacità riproduttiva), valutazioni dello sperma (per es., quantità e motilità) e pesatura degli organi (per es., peso dei testicoli associati) non sono stati influenzati da dosi fino a 40 mg/kg/giorno. Questa dose produce un'AUC di R406 circa 3,8 volte quella della dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD). Nei ratti femmina tutti i parametri relativi all'accoppiamento e alla fertilità non sono stati influenzati da dosi fino a 11 mg/kg/giorno. Questa dose produrrebbe un'AUC di R406 simile a quella della MRHD. Sono stati osservati una lieve diminuzione dei tassi di gravidanza e un aumento delle perdite successive all'impianto a 25 mg/kg/giorno. Questa dose produrrebbe un'AUC di R406 2,6 volte quella della MRHD.

Negli studi sulla riproduzione animale, la somministrazione di fostamatinib a femmine di ratto e coniglio gravide durante l'organogenesi ha provocato conseguenze avverse per lo sviluppo, incluse mortalità embriofetale (perdita successiva all'impianto), alterazioni della crescita (pesi fetali inferiori) e anomalie strutturali (mutazioni e malformazioni) a esposizioni materne (AUC) rispettivamente di circa 0,3 e 10 volte l'esposizione umana alla MRHD.

Sono stati osservati una lieve diminuzione dei tassi di gravidanza e un aumento delle perdite successive all'impianto nelle femmine di ratto. Studi preclinici hanno stabilito che la somministrazione di fostamatinib durante la gravidanza può aumentare il rischio di perdita embrionale, ritardare la crescita e promuovere malformazioni specifiche del rene (tra cui agenesia) e dei tessuti urogenitali associati (come l'uretere), nonché mutazioni/malformazioni nello sviluppo dei vasi maggiori e dello scheletro. Questi effetti sono coerenti con i bersagli noti di fostamatinib, tra cui Syk (bersaglio), VEGFR-2 (fuori bersaglio) e Ret-chinasi (fuori bersaglio). Sulla base di studi non clinici, non si prevedono problemi latenti di fertilità femminile dopo la sospensione del trattamento con fostamatinib.

Nelle femmine di ratto e coniglio gravide, è stato riscontrato che R406 attraversa la placenta. In generale, le concentrazioni di R406 nel plasma materno sono risultate superiori alle concentrazioni di R406 nel plasma fetale.

Nei roditori, R406 è stato rilevato nel latte materno in concentrazioni da 5 a 10 volte superiori a quelle del plasma materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
sodio idrogenocarbonato
Sodio amido glicolato (tipo A)
Povidone (K30)
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Alcool poli(vinilico)
Titanio biossido
Macrogol (3350)
Talco
Ossido di ferro giallo
Ossido di ferro rosso

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con sigillo antimanomissione in foglio di alluminio e un tappo bianco a prova di bambino in polipropilene (PP), insieme a due contenitori in HDPE bianco opaco contenenti gel di silice come essiccante.

Confezioni da 30 e 60 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1405/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 gennaio 2020

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film
fostamatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 126,2 mg di fostamatinib disodico esaidrato equivalenti a
100 mg di fostamatinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non rimuovere gli essiccanti.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben
chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1405/001 (100 mg compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film
fostamatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 126,2 mg di fostamatinib disodico esaidrato equivalenti a
100 mg di fostamatinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non rimuovere gli essiccanti

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben
chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1405/001 (100 mg compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCATOLA DEL CONFEZIONAMENTO
SECONDARIO**

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film
fostamatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 189,3 mg di fostamatinib disodico esaidrato equivalenti a
150 mg di fostamatinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non rimuovere gli essiccanti.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben
chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1405/002 (150 mg compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film
fostamatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 189,3 mg di fostamatinib disodico esaidrato equivalenti a 150 mg di fostamatinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non rimuovere gli essiccanti.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1405/002 (150 mg compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

fostamatinib disodico esaidrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TAVLESSE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere TAVLESSE
3. Come prendere TAVLESSE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TAVLESSE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TAVLESSE e a cosa serve

Cos'è TAVLESSE

TAVLESSE contiene il principio attivo fostamatinib, il quale ha come bersaglio specifico un enzima denominato tirosin chinasi della milza, che svolge un ruolo importante nella distruzione delle piastrine. In tal modo, TAVLESSE limita la distruzione delle piastrine da parte del sistema immunitario e ne aumenta il numero nel sangue. Ciò contribuisce a ridurre il rischio di sanguinamenti gravi.

A cosa serve TAVLESSE

TAVLESSE è usato per il trattamento degli adulti con un basso numero di piastrine causato da trombocitopenia immune (ITP) cronica, quando un trattamento precedente per ITP non è risultato sufficientemente efficace. La ITP è una malattia autoimmune, in cui il sistema immunitario dell'organismo attacca e distrugge le piastrine nel sangue. Le piastrine sono necessarie per aiutare a creare coaguli e fermare i sanguinamenti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere TAVLESSE

Non prenda TAVLESSE

- se è allergico a fostamatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere TAVLESSE, per riferire tutte le sue condizioni mediche, soprattutto se:

- soffre di pressione sanguigna elevata,
- soffre di problemi al fegato,
- inizia una gravidanza o sta pianificando una gravidanza,
- sta allattando o sta pianificando di farlo.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'assunzione di questo medicinale:

- se soffre di pressione sanguigna elevata (ipertensione). Nelle persone trattate con TAVLESSE è comune che si verifichi l'insorgenza o il peggioramento della pressione sanguigna elevata, che può essere grave. Il medico controllerà regolarmente la sua pressione sanguigna durante il trattamento con questo medicinale. Se necessario, il medico può iniziare a farle assumere un medicinale per la pressione sanguigna o cambiare quello in corso per il trattamento della pressione sanguigna. Informi il medico o il farmacista se manifesta mal di testa, confusione, capogiri, dolore toracico o respiro affannoso;
- se la pelle e gli occhi appaiono giallastri (ittero) o se manifesta dolore e gonfiore addominali, gonfiore delle gambe e delle caviglie, prurito alla pelle, anomala colorazione scura delle urine, feci di colore chiaro o color catrame o tracce di sangue nelle feci, affaticamento cronico, sensazione o malessere allo stomaco e perdita di appetito. Sono comuni con questo medicinale alterazioni nelle analisi del sangue per la funzionalità del fegato. Questi possono essere sintomi di problemi al fegato, che possono verificarsi e possono essere gravi. Il medico effettuerà regolarmente esami del sangue per verificare la funzionalità del fegato durante il trattamento con questo medicinale;
- se manifesta diarrea. Questo è comune nelle persone trattate con questo medicinale e può essere grave. Informi il medico o il farmacista se manifesta diarrea durante il trattamento con questo medicinale. Il medico può consigliare di modificare la dieta, di bere più acqua o può somministrarle un medicinale antidiarroico per contenere i sintomi;
- se manifesta febbre alta (segno di grave infezione), brividi, sensazione di star male o sensazione generale di malessere. Il medico effettuerà regolarmente esami del sangue per controllare il numero dei globuli bianchi, ed è possibile che lei venga informato di una diminuzione del numero dei globuli bianchi (neutropenia). Sono comuni con questo medicinale diminuzioni del numero dei globuli bianchi e possono essere gravi. Questo può aumentare il rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi.

Bambini e adolescenti

TAVLESSE non deve essere usato in pazienti di età inferiore a 18 anni. Il medicinale non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e TAVLESSE

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione di TAVLESSE insieme ad altri determinati medicinali può pregiudicare l'azione degli altri medicinali e altri medicinali possono pregiudicare l'azione di TAVLESSE.

In particolare, informi il medico se sta prendendo uno dei medicinali elencati di seguito:

- Ketoconazolo, questo medicinale è tipicamente usato per trattare le infezioni fungine.
- Rifampicina, questo medicinale è tipicamente usato per trattare le infezioni batteriche.
- Simvastatina e rosuvastatina, questi medicinali sono tipicamente usati per trattare il colesterolo alto.
- Digossina, questo medicinale è tipicamente usato per trattare varie condizioni cardiache quali fibrillazione atriale, flutter atriale e insufficienza cardiaca.
- Midazolam, questo medicinale è tipicamente utilizzato per la sedazione o per curare l'ansia.
- Anticoagulanti, questi medicinali sono tipicamente usati per prevenire la formazione di coaguli.
- Nelfinavir, questo medicinale è tipicamente usato per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
- Verapamil, questo medicinale è tipicamente usato per trattare varie condizioni cardiache come la pressione sanguigna elevata.
- Ranitidina, questo medicinale è tipicamente usato per trattare il bruciore di stomaco.
- Etinilestradiolo, questo medicinale è tipicamente usato per il controllo delle nascite.
- Pioglitazone, questo medicinale è tipicamente usato per trattare il diabete di tipo 2.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

TAVLESSE non deve essere usato durante la gravidanza. Può causare danni o malformazioni congenite al feto.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se lei è una donna in età fertile, è necessario utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di TAVLESSE ed è necessario continuare a utilizzarlo per almeno un mese dall'assunzione dell'ultima dose.

Contatti immediatamente il medico in caso di gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale.

Allattamento

TAVLESSE non è raccomandato durante l'allattamento. Non deve allattare durante il trattamento con TAVLESSE e per almeno un mese dopo l'ultima dose.

Se sta allattando o sta pianificando di allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Fertilità

TAVLESSE può influire sulla capacità di una donna di iniziare una gravidanza e avere un bambino. Si rivolga al medico se questo è un problema per lei. Non sussiste alcun impatto sugli uomini.

TAVLESSE contiene sodio

[TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film] Questo medicinale contiene 23 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/da tavola) per ogni compressa, che equivalgono all'1,2 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

[TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film] Questo medicinale contiene 34 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/da tavola) per ogni compressa, che equivalgono all'1,7 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

3. Come prendere TAVLESSE

Dose da assumere

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di iniziare il trattamento, il medico rileverà la quantità di piastrine.

La dose raccomandata di TAVLESSE è di 100 mg due volte al giorno (una compressa da 100 mg).

Tuttavia, durante il trattamento con TAVLESSE, il medico controllerà la quantità di piastrine e potrà modificare la dose, se necessario.

Una volta iniziato il trattamento con TAVLESSE, la dose può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno (una compressa da 150 mg) in base alla quantità di piastrine e alla tollerabilità. La dose giornaliera non deve essere superiore a 300 mg (due compresse da 150 mg).

Se lei non risponde al trattamento con fostamatinib, il medico lo interromperà.

Se soffre di problemi al fegato o di pressione sanguigna elevata, il medico può iniziare il trattamento con una dose più bassa.

Se manifesta effetti indesiderati gravi (quali pressione sanguigna elevata, problemi al fegato, diarrea o una diminuzione della quantità di globuli bianchi), il medico può abbassare la dose o interrompere il trattamento temporaneamente o definitivamente.

Come prendere TAVLESSE

Deglutire le compresse intere con acqua.

TAVLESSE può essere preso con il cibo o tra i pasti.

In caso di disturbo di stomaco, prendere le compresse con il cibo.

In caso di vomito

Se in qualsiasi momento dopo la somministrazione di TAVLESSE le capita di vomitare, non prenda un'altra compressa. Prenda regolarmente la dose successiva all'ora prestabilita.

Se prende più TAVLESSE di quanto deve

Se prende una dose eccessiva di TAVLESSE, contatti immediatamente il medico o il farmacista o si rechi al pronto soccorso ospedaliero più vicino.

Se dimentica di prendere TAVLESSE

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda regolarmente la dose successiva all'ora prestabilita.

Se interrompe il trattamento con TAVLESSE

È importante prendere TAVLESSE per tutto il tempo che il medico le ha prescritto. Non interrompa l'assunzione di TAVLESSE, a meno che non lo prescriva il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

TAVLESSE può causare effetti indesiderati gravi. Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, sia per la prima volta sia se tali effetti peggiorano (vedere anche il paragrafo 2):

- febbre alta. La febbre è stata associata a bassi livelli di globuli bianchi (neutropenia febbrile) o a infezione;
- diarrea;
- infezione e infiammazione dei polmoni (polmonite). I sintomi comprendono sensazione di mancanza di respiro, dolore toracico e produzione di muco dal colore alterato;
- ittero, dolore addominale e gonfiore, gonfiore delle gambe e delle caviglie, prurito alla pelle, anomala colorazione scura delle urine, feci di colore chiaro o color catrame o tracce di sangue nelle feci, affaticamento cronico, sensazione o malessere allo stomaco e perdita di appetito. Questi possono essere sintomi di problemi al fegato;
- grave aumento della pressione sanguigna che può determinare un ictus (crisi ipertensiva). I sintomi sono mal di testa, confusione, capogiri.

Altri effetti indesiderati

Oltre agli effetti indesiderati gravi di cui sopra, è possibile che lei manifesti anche altri effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- patologie gastrointestinali quali diarrea, sensazione o malessere allo stomaco e defecazione frequente
- ipertensione
- risultati anomali degli esami del sangue relativi alla funzionalità del fegato
- capogiri

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- basso numero di globuli bianchi o neutropenia
- mal di stomaco
- dolore toracico
- stanchezza (affaticamento)
- sintomi simil-influenzali
- infezioni del naso e della gola, quali mal di gola e comune raffreddore
- infezione della trachea, quale la bronchite
- alterazioni del gusto
- eruzione cutanea
- mal di testa

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TAVLESSE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservi il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità. Tenga il flacone ben chiuso.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TAVLESSE

- Il principio attivo è fostamatinib disodico esaidrato.
TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film
TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film
- Gli altri componenti sono:
 - mannitolo, idrogenocarbonato di sodio, sodio amido glicolato (tipo A), povidone (K30), magnesio stearato. Vedere Sezione 2.
 - rivestimento con film: alcool poli(vinilico), titanio biossido, macrogol (3350), talco, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso

Descrizione dell'aspetto di TAVLESSE e contenuto della confezione

TAVLESSE 100 mg compresse rivestite con film

La compressa rivestita con film è rotonda, curva su entrambi i lati, rivestita con film di colore arancione scuro. Le compresse hanno impresso "R" su un lato e "100" sul retro.
Disponibile in flacone da 30 e 60 compresse rivestite con film. Ciascun flacone ha due essiccanti.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

TAVLESSE 150 mg compresse rivestite con film

La compressa rivestita con film è ovale, curva su entrambi i lati, rivestita con film di colore arancione chiaro. Le compresse hanno impresso "R" su un lato e "150" sul retro.
Disponibile in flacone da 30 e 60 compresse rivestite con film. Ciascun flacone ha due essiccanti.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>