

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 126,2 mg de fostamatinib dissódico hexa-hidratado, equivalente a 100 mg de fostamatinib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 100 mg contém 23 mg de sódio (dos excipientes e do fostamatinib dissódico hexa-hidratado).

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 189,3 mg de fostamatinib dissódico hexa-hidratado, equivalente a 150 mg de fostamatinib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 150 mg contém 34 mg de sódio (dos excipientes e do fostamatinib dissódico hexa-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de aproximadamente 9 mm, redondo, biconvexo e laranja-escuro, com «100» gravado numa face e «R» na outra.

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de aproximadamente 7,25 mm x 14,5 mm, oval, biconvexo e laranja-claro, com «150» gravado numa face e «R» na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

O TAVLESSE é indicado no tratamento da trombocitopenia imune crónica (ITP) em doentes adultos refratários a outros tratamentos (ver secção 5.1).

4.2. Posologia e modo de administração

O tratamento com fostamatinib deve ser iniciado e mantido sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas.

Posologia

As necessidades posológicas de fostamatinib tem de ser individualizadas com base na contagem de plaquetas do doente. Deve ser utilizada a dose mais baixa de fostamatinib para atingir e manter uma contagem de plaquetas de, pelo menos, 50 000/ μ l. Os ajustes da dose baseiam-se na resposta da contagem de plaquetas e na tolerabilidade (ver tabela 2).

A dose inicial recomendada de fostamatinib é de 100 mg duas vezes por dia.

Após o início do tratamento com fostamatinib, a dose pode ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia após 4 semanas, com base na contagem de plaquetas e na tolerabilidade. Não deve ser excedida uma dose diária de 300 mg.

Dose esquecida

No caso de uma dose esquecida de fostamatinib, os doentes devem tomar a dose seguinte à hora habitual.

Descontinuação

O tratamento com fostamatinib deve ser descontinuado após 12 semanas, se a contagem de plaquetas não aumentar para um nível que permita evitar hemorragias clinicamente significativas.

Monitorização e alterações da dose

A alteração da dose de fostamatinib é recomendada com base na tolerabilidade e nas contagens de plaquetas. O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção, a redução ou a descontinuação da dose (ver tabela 1 e tabela 2).

Ao longo da terapêutica com fostamatinib, é necessário monitorizar regularmente os parâmetros hematológicos, a pressão arterial e os testes da função hepática (ver secção 4.4), e a dosagem deve ser ajustada conforme descrito na tabela 1. Por exemplo, se um doente estiver a tomar a dose máxima no momento de uma reação adversa, a primeira redução da dose será de 300 mg/dia para 200 mg/dia.

Tabela 1: Esquema de redução da dose

Dose diária	Administrada como:	
	Manhã	Tarde/Noite
300 mg/dia	150 mg	150 mg
200 mg/dia	100 mg	100 mg
150 mg/dia	150 mg ¹	---
100 mg/dia ²	100 mg ¹	---

¹ Quando tomado uma vez por dia, o fostamatinib deve ser tomado de manhã.

² Se for necessária uma redução adicional da dose para menos de 100 mg/dia, descontinue o tratamento com fostamatinib.

As alterações de dose recomendadas devido a reações adversas são indicadas na tabela 2.

Quadro 2: Alterações de dose recomendadas devido a reações adversas

Reação adversa	Ação recomendada
Hipertensão	
Estádio 1: sistólica entre 130-139 mmHg ou diastólica entre 80-89 mmHg	Inicie ou aumente a dose de medicação anti-hipertensiva em doentes com risco cardiovascular aumentado e ajuste, conforme necessário, até a pressão arterial (PA) estar controlada. Se a PA desejada não for atingida após 8 semanas, reduza a dose de fostamatinib para a dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1).
Estádio 2: sistólica de, pelo menos, 140 mmHg ou diastólica de, pelo menos, 90 mmHg	Inicie ou aumente a dose de medicação anti-hipertensiva e ajuste, conforme necessário, até a PA estar controlada. Se a PA continuar a ser de 140/90 mmHg, ou superior, durante mais de 8 semanas, reduza a dose de fostamatinib para a dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1). Se a PA continuar a ser de 160/100 mmHg, ou superior, durante mais de 4 semanas, apesar da terapêutica anti-hipertensiva agressiva, interrompa ou descontinue o tratamento com fostamatinib.
Crise hipertensiva: sistólica superior a 180 mmHg e/ou diastólica superior a 120 mmHg	Interrompa ou descontinue o tratamento com fostamatinib. Inicie ou aumente a dose de medicação anti-hipertensiva e ajuste, conforme necessário, até a PA estar controlada. Se a PA voltar a ser inferior à PA desejada, reinicie o tratamento com fostamatinib na mesma dose diária. Se as medições repetidas da PA forem de 160/100 mmHg, ou superiores, durante mais de 4 semanas, apesar da terapêutica anti-hipertensiva agressiva, descontinue o tratamento com fostamatinib.
Hepatotoxicidade	
AST/ALT 3 x LSN, ou superior, e inferior a 5 x LSN	Para doentes sintomáticos (p. ex., náuseas, vômitos, dor abdominal): Interrompa o tratamento com fostamatinib. Volte a verificar os TFH a cada 72 horas até os valores de ALT/AST deixarem de estar elevados (abaixo de 1,5 x LSN) e a BL total permanecer inferior a 2 x LSN. Reinicie o tratamento com fostamatinib na dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1).
	Para doentes assintomáticos: Volte a verificar os TFH a cada 72 horas até os valores de ALT/AST estarem abaixo de 1,5 x LSN e a BL total permanecer inferior a 2 x LSN. Considere a interrupção ou a redução da dose de fostamatinib se os valores de ALT/AST e a BL total permanecerem nesta categoria (AST/ALT 3 a 5 x LSN; e BL total permanecer inferior a 2 x LSN). Em caso de interrupção, reinicie o tratamento com fostamatinib na dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1) quando os valores de ALT/AST já não estiverem elevados (abaixo de 1,5 x LSN) e a BL total permanecer inferior a 2 x LSN.

Reação adversa	Ação recomendada
AST/ALT 5 x LSN, ou superior, e BL total inferior a 2 x LSN	Interrompa o tratamento com fostamatinib. Volte a verificar os TFH a cada 72 horas: Se os valores de AST e ALT diminuírem, volte a verificar até que esses valores deixem de estar elevados (abaixo de 1,5 x LSN) e a BL total permaneça inferior a 2 x LSN; reinicie o tratamento com fostamatinib na dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1). Se os valores de AST/ALT continuarem a ser 5 x LSN, ou superiores, durante 2 ou mais semanas, descontinue o tratamento com fostamatinib.
AST/ALT 3 x LSN, ou superior, e BL total superior a 2 x LSN	Descontinue o tratamento com fostamatinib.
BL (indireta) não conjugada elevada na ausência de outras anomalias nos TFH	Continue o tratamento com fostamatinib com monitorização frequente, uma vez que o aumento isolado da BL (indireta) não conjugada pode dever-se à inibição do UGT1A1.
Diarreia	
Diarreia	Trate a diarreia com medidas de suporte (p. ex., alterações na dieta, hidratação e/ou medicação antidiarreica) logo após o seu início, até que os sintomas desapareçam. Se os sintomas se tornarem graves (Grau 3 ou superior), interrompa temporariamente o tratamento com fostamatinib. Se a diarreia passar a ligeira (Grau 1), reinicie o tratamento com fostamatinib na dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1).
Neutropenia	
Neutropenia	Se a contagem absoluta de neutrófilos diminuir (CAN inferior a $1,0 \times 10^9/l$) e permanecer baixa após 72 horas, interrompa temporariamente o tratamento com fostamatinib até à sua resolução (CAN superior a $1,5 \times 10^9/l$). Reinicie o tratamento com fostamatinib na dose diária imediatamente inferior (ver tabela 1).

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; PA = pressão arterial; BL = bilirrubina; LSN = limite superior da normalidade; CAN = contagem absoluta de neutrófilos

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

O fostamatinib não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave. Em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, deve ser feita uma monitorização da função hepática durante toda a terapêutica com fostamatinib. Pode ser necessário ajustar o regime posológico de acordo com a contagem de plaquetas e a tolerabilidade (ver tabela 1 e tabela 2, e secção 4.4).

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose nos doentes idosos.

População pediátrica

O fostamatinib não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido a reações adversas nos ossos em crescimento ativo, observadas em estudos não clínicos (ver secção 5.3).

Modo de administração

O fostamatinib é administrado por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados inteiros duas vezes por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Em caso de perturbação gástrica, os comprimidos podem ser tomados com alimentos.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Gravidez (ver secção 4.6).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

A informação apresentada abaixo baseia-se numa população com ITP controlada por placebo, salvo especificação em contrário.

Excipientes:

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película contém 23 mg de sódio por comprimido, equivalente a 1,2 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película contém 34 mg de sódio por comprimido, equivalente a 1,7 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Hipertensão

No intervalo de doses estudado em voluntários saudáveis, o efeito do R406 (o principal metabolito ativo do fostamatinib) na PA parece ser dependente da dose e varia entre os indivíduos. Na população com ITP controlada por placebo, foi notificado um aumento da pressão arterial, incluindo o desenvolvimento de hipertensão, em doentes tratados com fostamatinib. Ocorreu uma crise hipertensiva em 1 (1 %) doente. Os doentes com hipertensão preexistente podem ser mais suscetíveis aos efeitos hipertensivos do fostamatinib. Nos estudos clínicos, os efeitos da pressão arterial resolveram-se no prazo de uma semana após a descontinuação do tratamento.

A pressão arterial do doente deve ser monitorizada de duas em duas semanas até estabilizar e, posteriormente, uma vez por mês, devendo-se ajustar ou iniciar terapêutica anti-hipertensiva para assegurar a manutenção do controlo da pressão arterial durante a terapêutica com fostamatinib. Se o aumento da pressão arterial persistir apesar da terapêutica apropriada, o médico deve considerar a interrupção, a redução ou a descontinuação da dose de fostamatinib (ver secção 4.2).

Alterações dos testes da função hepática e risco de hepatotoxicidade

Nos estudos controlados por placebo, os testes laboratoriais demonstraram níveis máximos de ALT/AST superiores a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) em 9 % dos doentes que receberam fostamatinib e em nenhum dos doentes que receberam placebo.

Dados dispersos sugerem um aumento do risco de hiperbilirrubinemia em doentes com polimorfismos genéticos do UGT1A1, p. ex., Gilbert. O médico deve monitorizar estes doentes frequentemente (ver secção 4.2).

Para todos os doentes, as transaminases recuperaram, em geral, até aos níveis de base no prazo de 2 a 6 semanas após a alteração da dose. O médico deve monitorizar mensalmente os testes da função hepática durante o tratamento. Se os níveis de ALT ou AST aumentarem mais de 3 x LSN, o médico deve controlar a hepatotoxicidade mediante a interrupção, a redução ou a descontinuação do tratamento. Os aumentos concomitantes da bilirrubina total superiores a 2 x LSN devem levar à descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Hemograma completo (HC)

O médico deve monitorizar mensalmente o HC, incluindo a contagem de plaquetas, até se atingir uma contagem de plaquetas estável (de, pelo menos, 50 000/ μ l). Depois disso, o médico deve continuar a monitorizar regularmente o HC, incluindo os neutrófilos.

Diarreia

A diarreia é a reação adversa mais frequente associada ao tratamento com fostamatinib, mas apenas ocorreu diarreia grave em 1 % dos doentes. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de diarreia e tratados com medidas de suporte (p. ex., alterações na dieta, hidratação e/ou medicação antidiarreica) logo após o início dos sintomas. Se a diarreia se tornar grave (Grau 3 ou superior), a administração de fostamatinib deve ser interrompida, reduzida ou descontinuada (ver secção 4.2).

Neutropenia

Ocorreu neutropenia em 7 % dos doentes tratados com fostamatinib; ocorreu neutropenia febril em 1 % dos doentes. Os doentes com neutropenia podem ser mais suscetíveis a infeções.

O médico deve monitorizar mensalmente a contagem absoluta de neutrófilos. O médico deve controlar a toxicidade mediante a interrupção, a redução ou a descontinuação do tratamento com fostamatinib (ver secção 4.2).

Infeções

Durante os ensaios clínicos, foram notificadas infeções, incluindo pneumonia e infeções do trato respiratório (ver secção 4.8).

O doente deve ser monitorizado para despiste de infeções durante o tratamento. O médico deve avaliar os riscos e os benefícios da continuação da terapêutica durante uma infeção.

Remodelação óssea

Tendo sido demonstrado, *in vitro*, que o fostamatinib visa não só a SYK como também outras tirosinas cinases envolvidas no metabolismo ósseo (p. ex., VEGFR, RET), continuam por determinar os potenciais efeitos não visados na remodelação ou formação óssea, especialmente em doentes com osteoporose, doentes com fraturas ou adultos jovens nos quais ainda não ocorreu a fusão epifisária. Recomenda-se, portanto, uma monitorização mais rigorosa destes doentes. O médico deve avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios da continuação da terapêutica durante a cicatrização de uma fratura óssea.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Efeitos de outros medicamentos no fostamatinib

A utilização concomitante de rifampicina, um indutor potente do CYP3A4 (600 mg uma vez por dia durante 8 dias), com uma dose única de 150 mg de fostamatinib diminuiu a AUC do R406 em 75 % e a $C_{máx}$ em 59 %.

A utilização concomitante de fostamatinib com indutores potentes do CYP3A4 diminui a exposição ao R406, o que pode resultar numa redução da eficácia. Por conseguinte, não se recomenda a utilização concomitante de fostamatinib com indutores potentes do CYP3A4.

A utilização concomitante de fostamatinib com inibidores potentes do CYP3A4 aumenta a exposição ao R406 (o principal metabolito ativo), o que pode aumentar o risco de reações adversas. O doente deve ser monitorizado para deteção de toxicidades do fostamatinib que possam exigir uma redução da

dose (ver tabela 2), quando administrado concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4. Para o tratamento com um inibidor potente do CYP3A4 por períodos mais curtos, p. ex., antifúngicos ou tratamento antibacteriano, pode justificar-se uma redução da dose desde o início do tratamento adicional. Na presença de um inibidor potente do CYP3A4, justifica-se uma redução dupla da frequência da dose (ou seja, de 150 mg duas vezes por dia para 150 mg uma vez por dia ou de 100 mg duas vezes por dia para 100 mg uma vez por dia) de fostamatinib. O médico deve considerar a readministração da dose de fostamatinib usada antes da utilização concomitante de um inibidor potente do CYP3A4 2 a 3 dias após a descontinuação do inibidor.

A utilização concomitante de cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4 (200 mg duas vezes por dia durante 3,5 dias), com uma dose única de 80 mg de fostamatinib (0,53 vezes a dose de 150 mg) aumentou a AUC do R406 em 102 % e a $C_{máx}$ em 37 %.

Outros medicamentos com forte potencial de inibição do CYP3A4 quando coadministrados com fostamatinib:

boceprevir, cobicistate, conivaptan, danoprevir e ritonavir, elvitegravir e ritonavir, sumo de toranja, indinavir e ritonavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir e ritonavir, paritaprevir e ritonavir e (ombitasvir e/ou dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir e ritonavir, telaprevir, tipranavir e ritonavir, troleandomicina, voriconazol, claritromicina, diltiazem, idelalisib, nefazodona, nelfinavir

A utilização concomitante de verapamil, um inibidor moderado do CYP3A4 (80 mg três vezes por dia durante 4 dias), com uma dose única de 150 mg de fostamatinib aumentou a AUC do R406 (o principal metabolito ativo) em 39 % e a $C_{máx}$ em 6 %.

O aumento do pH gástrico não afeta a exposição do R406

A coadministração de fostamatinib com 150 mg de ranitidina, um bloqueador H₂ que aumenta o pH gástrico, não teve um impacto clinicamente relevante na exposição do R406.

Efeitos do fostamatinib noutros medicamentos

Substrato do CYP3A4

A utilização concomitante de fostamatinib pode aumentar a exposição sistémica de alguns medicamentos substratos do CYP3A4. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de toxicidades dos medicamentos substratos do CYP3A4, que podem exigir uma redução da dose quando administrados concomitantemente com o fostamatinib.

A utilização concomitante de sinvastatina (dose única de 40 mg) com 100 mg de fostamatinib administrado duas vezes por dia aumentou a AUC da sinvastatina em 64 % e a $C_{máx}$ em 113 %, bem como a AUC do ácido da sinvastatina em 66 % e a $C_{máx}$ em 83 %.

A utilização concomitante de midazolam (dose única de 7,5 mg) com 100 mg de fostamatinib administrado duas vezes por dia aumentou a AUC do midazolam em 23 % e a $C_{máx}$ em 9%.

A utilização concomitante de um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,03 mg de etinilestradiol com 100 mg de fostamatinib administrado duas vezes por dia aumentou a AUC em 28 % e a $C_{máx}$ em 34 %.

Substrato da BCRP e da P-gp

A utilização concomitante de fostamatinib pode aumentar as concentrações dos substratos da P-gp (p. ex., digoxina) e dos substratos da BCRP (p. ex., rosuvastatina). As toxicidades destes medicamentos devem ser monitorizadas como uma redução da dose que pode ser exigida se for dado em simultâneo com fostamatinib. No caso da rosuvastatina, deve considerar-se a mudança para outro tratamento; no caso da digoxina, pode ser necessária monitorização terapêutica adicional do fármaco.

A utilização concomitante de rosuvastatina (dose única de 20 mg) com 100 mg de fostamatinib administrado duas vezes por dia aumentou a AUC da rosuvastatina em 95 % e a $C_{m\acute{a}x}$ em 88 %.

A utilização concomitante de digoxina (0,25 mg uma vez por dia) com 100 mg de fostamatinib administrado duas vezes por dia aumentou a AUC da digoxina em 37 % e a $C_{m\acute{a}x}$ em 70 %.

Substrato do CYP2C8

A utilização concomitante de fostamatinib não afeta a exposição de fármacos substratos do CYP2C8. Não é necessário qualquer ajuste da dose dos fármacos substratos do CYP2C8.

A utilização concomitante de pioglitazona (dose única de 30 mg) com 100 mg de fostamatinib administrado duas vezes por dia aumentou a AUC da pioglitazona em 18 % e diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ em 17 %. A AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ da hidroxil-pioglitazona diminuíram em 10 % e 9 %, respectivamente.

Efeito na varfarina

Uma vez que a inibição da SYK pode ter efeitos potenciais na agregação plaquetária, há que monitorizar, quando relevante, a atividade anticoagulante (p. ex., INR), sempre que fostamatinib seja coadministrado com anticoagulantes com índice terapêutico estreito, como a varfarina.

Não foi investigada a coadministração com inibidores das JAK, TPO-RA, rituximab e outros agentes imunomoduladores.

Estudos *in vitro*

O fostamatinib é um inibidor do transportador de efluxo «P-gp humana» *in vitro*.

O CYP3A4 e o UGT1A9 estão envolvidos no metabolismo do R406. O R406 é um substrato da P-gp, mas não de outros transportadores importantes (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 e BCRP). O R406 pode inibir o CYP3A4 e a BCRP e pode induzir a atividade do CYP2C8. O R406 não é um inibidor do CYP2C8 e do UGT2B7.

O R406 é um inibidor do UGT1A1. A inibição do UGT1A1 pode resultar num aumento da bilirrubina não conjugada na ausência de outras anomalias nos TFH. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de toxicidade dos fármacos que são extensamente metabolizados pelo UGT1A1.

Embora o R406 não apresente atividade inibitória contra o UGT2B7 *in vitro* e seja considerado um inibidor fraco do UGT1A1 *in vivo*, não foi determinado o efeito noutros genes UGT. Por conseguinte, o potencial de interações farmacocinéticas fármaco-fármaco para coadministração com acetaminofeno permanece indeterminado.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, por um mês após a última dose.

Gravidez

Com base nos resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, o fostamatinib pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto.

As gravidezes que ocorreram durante os ensaios clínicos resultaram em recém-nascidos saudáveis, bem como em nados-mortos/abortos espontâneos e abortos (ver secções 4.3 e 5.3).

Se uma doente engravidar enquanto estiver a tomar fostamatinib, a terapêutica deve ser descontinuada. O fostamatinib é contra-indicado durante a gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o fostamatinib ou os metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de fostamatinib/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com fostamatinib e, pelo menos, por um mês após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do fostamatinib na fertilidade humana. Com base na constatação de taxas de gravidez reduzidas nos estudos em animais, o fostamatinib pode afetar a fertilidade feminina (ver secção 5.3).

Os estudos em animais não mostraram qualquer efeito adverso na fertilidade masculina. Dado que não há evidências de potencial mutagénico ou clastogénico, não existe qualquer preocupação com defeitos congénitos mediados pelos homens.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que o fostamatinib influencie a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se sentir tonturas, o doente deve evitar conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos da ITP controlados por placebo, as reações adversas medicamentosas graves foram neutropenia febril, diarreia, pneumonia e crise hipertensiva, tendo cada uma ocorrido em 1 % dos doentes que receberam fostamatinib. Adicionalmente, as reações adversas graves observadas em doentes que receberam fostamatinib incluíram dispneia e hipertensão (ambas 2 %); e neutropenia, artralgia, dor torácica, diarreia, tonturas, nefrolitíase, dor nas extremidades, dor de dentes, síncope e hipoxia (todas 1 %).

Tabela de reações adversas

São apresentadas abaixo as reações adversas observadas nos ensaios clínicos controlados por placebo, estando organizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) primárias para cada termo preferencial na MedDRA. As reações adversas são classificadas por frequência dentro de cada CSO e apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Tabela de reações adversas

CSO segundo a base de dados MedDRA	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Pneumonia
	Frequentes	Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato respiratório, bronquite, infeção do trato respiratório inferior, infeção viral do trato respiratório superior
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Neutropenia, neutropenia febril
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas
	Frequentes	Disgeusia, cefaleia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão
	Pouco frequentes	Crise hipertensiva
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, movimentos intestinais frequentes
	Frequente	Dor abdominal superior, dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Dor torácica, fadiga, doença tipo gripe
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequente	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da pressão arterial (PA), alterações na PA diastólica, aumento da PA diastólica, aumento da PA sistólica, aumento das enzimas hepáticas, alterações nos testes da função hepática
	Frequente	Diminuição da contagem de neutrófilos

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao fostamatinib foram hipertensão, alterações nos testes da função hepática, diarreia, neutropenia e infeções.

Hipertensão

Os aumentos da pressão arterial foram dependentes da dose nos estudos iniciais com fostamatinib em indivíduos saudáveis (ver secção 4.4). Nestes indivíduos, os episódios de hipertensão foram reversíveis nos dias seguintes à descontinuação da dose.

Na população com ITP controlada por placebo, foram notificadas reações adversas relacionadas com a hipertensão em 27,5 % dos doentes que receberam fostamatinib e em 12,5 % dos doentes que receberam placebo nos estudos controlados por placebo. As reações adversas relacionadas com a hipertensão foram, na sua maioria, de gravidade ligeira ou moderada, tendo-se verificado hipertensão grave em 2 doentes que receberam fostamatinib e em 1 doente que recebeu placebo. As crises hipertensivas foram notificadas como reações adversas graves e ocorreram em 1 (1 %) doente que recebeu fostamatinib. Foi necessário alterar a dose (redução ou interrupção) para 4 doentes que receberam fostamatinib; nenhum doente que recebeu placebo precisou de alteração da dose. O medicamento do estudo foi retirado devido a uma reação adversa relacionada com a hipertensão em 1 doente que recebeu placebo e em nenhum dos doentes que receberam fostamatinib.

Aproximadamente 20 % dos doentes que receberam fostamatinib necessitaram de, pelo menos, 1 intervenção para acontecimentos relacionados com a hipertensão: aumento dos medicamentos anti-hipertensivos e/ou um novo medicamento anti-hipertensivo.

Alterações dos testes da função hepática e risco de hepatotoxicidade

Em estudos de fase 1 realizados em voluntários saudáveis, observaram-se aumentos ligeiros a moderados das enzimas hepáticas (ALT e AST) nos indivíduos tratados com fostamatinib, ocorrendo mais frequentemente com as doses mais elevadas testadas (250 mg duas vezes por dia por via oral). Estas alterações foram ligeiras e todas elas reversíveis (ver secção 4.4).

Na população com ITP controlada por placebo, foram notificadas reações adversas de elevação das transaminases (ALT aumentada e AST aumentada) em 11 % e 9 % dos doentes que receberam fostamatinib. Todas as elevações das transaminases foram de gravidade ligeira ou moderada e foi necessário alterar a dose (redução ou interrupção da dose) em 8 doentes. Um doente descontinuou o tratamento com fostamatinib devido a uma elevação das transaminases (ALT aumentada); este acontecimento resolveu-se após descontinuação do tratamento.

Na população com ITP controlada por placebo, os testes laboratoriais demonstraram níveis máximos de ALT/AST superiores a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) em 9 % dos doentes que receberam fostamatinib e em nenhum dos doentes que receberam placebo. Os níveis máximos de ALT e/ou AST foram > 10 x LSN em 1 doente que recebeu fostamatinib. As elevações das transaminases recuperaram para os níveis basais num prazo de 2 a 4 semanas após a alteração da dose. O tempo (intervalo) médio até ao início da elevação das transaminases foi de 58 dias (43 a 127), e a duração (intervalo) média de cada acontecimento foi de 14,5 dias (6 a 28 dias).

Diarreia

As queixas gastrointestinais, especificamente os acontecimentos diarreicos não infecciosos, estiveram entre as reações adversas mais frequentes notificadas em doentes tratados com fostamatinib durante todo o programa de desenvolvimento clínico. Os acontecimentos diarreicos não infecciosos são considerados definitivamente relacionados com o tratamento com fostamatinib (ver secção 4.4).

Na população com ITP controlada por placebo, a diarreia não infecciosa foi a queixa gastrointestinal mais frequentemente notificada, ocorrendo em 31 % dos indivíduos que receberam fostamatinib. Os acontecimentos diarreicos não infecciosos foram mais frequentemente de gravidade ligeira a moderada. A maioria dos indivíduos com diarreia moderada recebeu agentes antidiarreicos (loperamida) para atenuar os seus sintomas. Foi notificada diarreia grave em 1 % dos doentes que receberam fostamatinib durante o período controlado por placebo. Foi notificada alteração da dose (interrupção ou redução) em aproximadamente 5 % dos indivíduos que receberam fostamatinib; contudo, o fármaco em estudo foi descontinuado devido a acontecimentos adversos (AA) de diarreia num único indivíduo tratado com fostamatinib durante o período controlado por placebo.

Aproximadamente 25 % dos doentes que receberam fostamatinib apresentaram diarreia não infecciosa durante as primeiras 12 semanas de tratamento durante o período controlado por placebo. Entre os doentes tratados com fostamatinib que apresentaram diarreia moderada ou grave, o tempo médio até à primeira ocorrência de diarreia moderada ou grave foi de 57 dias e a duração média dos acontecimentos foi de aproximadamente 15 dias.

Neutropenia

No estudo inicial de fase 1 em seres humanos, observou-se que, com doses mais elevadas de fostamatinib (até 300 mg duas vezes ao dia), o componente biologicamente ativo do fostamatinib produziu reduções significativas nos neutrófilos, que foram rapidamente reversíveis após descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4). A rapidez da recuperação foi mais sugestiva de um efeito de compartimento do que de um efeito nos progenitores. Este efeito nos neutrófilos foi observado em todos os programas clínicos.

Na população com ITP controlada por placebo, foram notificadas reações adversas de neutropenia em 7 % dos doentes no grupo do fostamatinib e em nenhum dos doentes no grupo do placebo. A maioria das reações adversas de neutropenia não esteve associada a uma infeção e foi de gravidade ligeira ou moderada. Foi notificada neutropenia grave em 2 doentes; 1 destas foi uma reação adversa grave de neutropenia febril que foi atribuída a uma infeção desconhecida. Três doentes necessitaram de alteração da dose devido a neutropenia segundo o protocolo, e o fármaco em estudo foi descontinuado devido a neutropenia em 1 doente. Todas as reações adversas de neutropenia, com exceção de uma, resolveram-se até ao final do estudo.

Na população com ITP controlada por placebo, 2 doentes que receberam fostamatinib e nenhum dos doentes que receberam placebo apresentaram uma diminuição dos neutrófilos para valores entre $\geq 0,5$ e $< 1,0 \times 10^9/l$. Sete doentes que receberam fostamatinib e 1 doente que recebeu placebo apresentaram uma diminuição da contagem de neutrófilos para valores $\geq 1,0$ e $< 1,5 \times 10^9/l$. Nenhum doente apresentou uma diminuição dos neutrófilos para $< 0,5 \times 10^9/l$.

Infeções

Na população com ITP controlada por placebo, foram notificadas reações adversas de infeção em 30 % dos doentes que receberam fostamatinib e em 20 % dos doentes que receberam placebo (ver secção 4.4). As infeções envolvendo o trato respiratório representaram 60 % dos acontecimentos adversos no grupo do fostamatinib e 40 % dos acontecimentos no grupo do placebo. Não foram notificadas infeções oportunistas sistémicas no programa do fostamatinib. As reações adversas graves de infeção foram pouco frequentes. Os acontecimentos de infeção grave incluíram pneumonia e doença tipo gripe (1 doente cada no grupo do fostamatinib) e sépsis (1 doente no grupo do placebo). Um doente do grupo do fostamatinib descontinuou o tratamento do estudo devido a uma infeção (pneumonia). Foram raros os casos de neutropenia associada a infeção.

População idosa

Do número total de doentes em estudos clínicos de fostamatinib, 16,4 % tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 2,4 % tinham 75 anos de idade ou mais. Em geral, as incidências de reações adversas foram mais elevadas na população mais velha.

Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, 6 (21 %) doentes apresentaram acontecimentos adversos graves e 5 (18 %) apresentaram acontecimentos adversos que levaram à retirada do tratamento; em doentes com idade inferior a 65 anos, 7 (9 %) e 5 (7 %) apresentaram, respetivamente, acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que levaram à retirada do tratamento. Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam fostamatinib, 11 (39 %) doentes apresentaram hipertensão versus 2 (18 %) no grupo do placebo, em comparação com 17 (23 %) doentes com idade inferior a 65 anos versus 4 (11 %) no grupo do placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9. Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com fostamatinib, e a quantidade de R406 eliminada por diálise é negligenciável. Não houve qualquer experiência de sobredosagem no programa de desenvolvimento clínico. Em caso de sobredosagem, o médico deve monitorizar atentamente o doente relativamente a sinais e sintomas de reações adversas, tal como descrito na secção 4.2, e tratar as reações com cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistêmicos. Código ATC: B02BX09

Mecanismo de ação

O fostamatinib é um mediador eficaz da sua atividade através do seu principal metabolito, o R406, que é um inibidor da tirosina cinase com atividade demonstrada contra a tirosina cinase do baço (SYK). O R406 inibe a transdução do sinal dos recetores das células B e dos recetores ativadores de Fc, que desempenham um papel fundamental nas respostas celulares mediadas por anticorpos. O metabolito R406 do fostamatinib reduz a destruição de plaquetas mediada por anticorpos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do fostamatinib foram demonstradas em dois estudos de fase III, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (C788-047 e C788-048) em doentes adultos com ITP persistente (3-12 meses desde o diagnóstico) previamente tratada ou ITP crónica (mais de 12 meses desde o diagnóstico).

Estudos aleatorizados e controlados por placebo

No total, 150 doentes com ITP persistente ou crónica, que tiveram uma resposta insuficiente ao tratamento anterior (que incluiu corticosteroides, imunoglobulinas, esplenectomia e/ou um agonista dos recetores da trombopoietina), foram incluídos em dois estudos idênticos, em dupla ocultação e controlados por placebo realizados em países diferentes.

Para cada estudo, os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1 para fostamatinib ou placebo durante 24 semanas; a aleatorização foi estratificada relativamente a esplenectomia prévia e gravidade da trombocitopenia. Foi permitida terapêutica estável concomitante para a ITP (glucocorticoides [menos de 20 mg de equivalente de prednisona por dia], azatioprina ou danazol) e, se necessário, terapêutica de recurso. Todos os doentes receberam inicialmente o fármaco em estudo numa dose de 100 mg duas vezes por dia (ou placebo correspondente). Com base na contagem de plaquetas e na tolerabilidade, o aumento da dose para 150 mg duas vezes por dia (ou placebo correspondente) foi efetuado em 86 % dos doentes na Semana 4 ou mais tarde.

Os doentes incluídos nos estudos controlados por placebo tinham uma idade média de 54 anos (intervalo: 20 a 88 anos; a idade média no C788-047 era de 57,0 anos e no C788-048 era de 49,5 anos) e eram, na sua maioria, mulheres (61 %) e brancos (93 %). Os tratamentos anteriores para a ITP eram variados (média de 3, intervalo de 1-14), com os mais frequentes a incluírem corticosteroides (94 %), imunoglobulinas (53 %) e agonistas dos recetores da trombopoietina (TPO-RA) (48 %). Na sua maioria, os doentes apresentavam ITP crónica (93 %), com um tempo médio desde o diagnóstico da ITP de 8,5 anos, e 35 % tinham sido submetidos a esplenectomia. Na avaliação inicial, a contagem de plaquetas média era de 16 000/ μ l (com quase metade [45 %] inferior a 15 000/ μ l) e 47 % dos doentes estavam a receber terapêutica estável para a ITP. Dos 102 doentes com ITP que receberam fostamatinib, 28 (27 %) tinham idade igual ou superior a 65 anos, enquanto 11 (11 %) tinham 75 anos de idade ou mais.

No estudo C788-047, foram aleatorizados 76 doentes: 51 para o grupo do fostamatinib e 25 para o grupo do placebo. No estudo C788-048, foram aleatorizados 74 doentes: 50 para o grupo do fostamatinib e 24 para o grupo do placebo. A eficácia do fostamatinib baseou-se no endpoint primário de resposta plaquetária estável (pelo menos 50 000/ μ l em, pelo menos, 4 das 6 visitas entre as Semanas 14 e 24). Os resultados dos estudos C788-047 e C788-048 são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados dos estudos clínicos controlados por placebo

Resultados do estudo	Parâmetros estatísticos	Estudo C788-047		Estudo C788-048		Estudos agrupados		População refratária 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)
Resposta plaquetária estável ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	IC de 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)
	valor de p	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Elegível para C788-049 ⁴ na Semana 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Estudo concluído (Semana 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Inclui todos os doentes com contagens de plaquetas e exclui os doentes cujas contagens de plaquetas foram medidas no seguimento de terapêutica de recurso após a Semana 10.

² A resposta plaquetária estável foi definida prospetivamente como uma contagem de plaquetas de, pelo menos, 50 000/μl em, pelo menos, 4 das 6 visitas entre as Semanas 14 e 24.

³ Valor de p do teste Fisher Exact

⁴ C788-049: estudo de extensão em regime aberto

⁵ Os doentes que não responderam ao tratamento após 12 semanas eram elegíveis para participar no estudo de extensão em regime aberto.

⁶ População de doentes refratária definida como o subgrupo de doentes que tinha recebido três ou mais terapêuticas anteriores para a ITP.

Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = Não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento

Observou-se uma resposta terapêutica inicial (contagem de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$) no espaço de 6 semanas para a maioria dos respondedores (11 dos 17 respondedores) e no espaço de 12 semanas para todos os respondedores estáveis.

Entre os doentes que foram respondedores estáveis, a contagem de plaquetas média aumentou para 95 000/μl nas visitas pós-avaliação inicial, com um máximo de 150 000/μl. Foi necessária medicação de recurso em 30 % e 45 % dos doentes que receberam fostamatinib ou placebo, respetivamente.

Durante os estudos controlados por placebo, a incidência de hemorragia ocorreu em 29 % e 37 % dos doentes nos braços de fostamatinib e placebo, respetivamente. A incidência de acontecimentos adversos (AA) moderados ou graves relacionados com hemorragia (16,3 % vs. 9,9 %) e de acontecimentos adversos graves (AAG) (10,2 % vs. 5 %) foi cerca de duas vezes superior no grupo do placebo comparativamente com o grupo do fostamatinib. Apenas um indivíduo tratado com fostamatinib apresentou um acontecimento grave relacionado com hemorragia (contusão), enquanto três indivíduos tratados com placebo apresentaram acontecimentos graves (hemorragia gastrointestinal, menorragia e petéquias). Resumindo, registaram-se tendências de redução dos AA relacionados com hemorragia com o fostamatinib em comparação com o placebo; as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas.

Análises de subconjunto

As respostas à contagem de plaquetas nos doentes tratados com Tavlesse foram analisadas de forma mais aprofundada, como indicado no quadro 5. Os resultados são apresentados tanto para a população partilhada (de estudos C788-047 e C788-048) como para uma população de doentes refratária definida como o subgrupo de doentes que tinha recebido três ou mais terapêuticas anteriores da ITP. Para todos os parâmetros da contagem de plaquetas, os resultados relativos à população agrupada são comparáveis à população de doentes refratária.

Tabela 5: Síntese dos parâmetros da contagem de plaquetas por subgrupo — população de doentes agrupada (C788-047 e C788 048) e população de doentes refratária

Parâmetros	População agrupada Fostamatinib N = 101	População de doentes refratária Fostamatinib N = 72
Com resposta plaquetária ($\geq 50000/\mu\text{L}$) na Semana 12, n (%)		
Sim	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Não	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Variação de base na contagem de base de plaquetas ($/\mu\text{L}$) na Semana 12		
Média	4000	3000
Intervalo	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)
Contagem média de plaquetas ($/\mu\text{L}$) com o passar do tempo		
Média	22000	16750
Intervalo	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Estudo de extensão

O ensaio C788-049 é um estudo de extensão em regime aberto. Os doentes dos estudos C788-047 e C788-048 que completaram 24 semanas de tratamento, ou que não responderam ao tratamento após 12 semanas, eram elegíveis para participar neste estudo. A atribuição de tratamento do estudo anterior (fostamatinib ou placebo) manteve-se oculta para os doentes, pelo que a sua dose inicial neste estudo baseou-se na contagem final de plaquetas.

No ensaio C788-049, foram incluídos 123 doentes: 44 doentes previamente aleatorizados para placebo e 79 doentes previamente aleatorizados para fostamatinib.

Cruzamento com dados do placebo: numa análise definida prospetivamente, os 44 indivíduos tratados com placebo no estudo anterior foram avaliados quanto a uma resposta estável para o fostamatinib (a partir das primeiras 24 semanas do estudo), com os respetivos dados do placebo a servirem como comparador para esta medida objetiva. Dez destes indivíduos (22,7 %) (incluindo um único indivíduo classificado como respondedor ao placebo no estudo anterior) satisfaziam os critérios de resposta estável. Por conseguinte, a diferença na resposta do fostamatinib em comparação com a do placebo foi de 20,5 % (IC de 95 % = 8,5-32,4).

Extensão: entre os doentes que atingiram resposta estável nos ensaios C788-047, C788-048 e C788-049, 18 indivíduos mantiveram a contagem de plaquetas de, pelo menos, 50 000/ μl durante 12 meses ou mais.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com fostamatinib em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da trombocitopenia em doentes com trombocitopenia imune crónica (ITP), que tenham apresentado uma resposta insuficiente a um tratamento anterior (p. ex., corticosteroides) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o pró-fármaco fostamatinib é rapidamente convertido no seu metabolito ativo R406, presumivelmente através de enzimas no intestino.

Após administração oral de fostamatinib, a biodisponibilidade absoluta média do R406 foi de 55 % com elevada variabilidade (intervalo 30 – 85 %). O $T_{\text{máx}}$ médio do R406 é de aproximadamente 1,5 horas (intervalo: 1 a 4 horas). Foram encontrados níveis negligenciáveis de fostamatinib no plasma.

Após uma dose oral única de 150 mg de fostamatinib, as estimativas médias (\pm desvio padrão [DP]) de exposição do R406 são de 550 (\pm 270) ng/ml para a $C_{\text{máx}}$ e de 7080 (\pm 2670) ng/ml para a AUC. A exposição do R406 é aproximadamente proporcional à dose até 200 mg duas vezes por dia (1,3 vezes a dose de 150 mg). O R406 acumula-se aproximadamente 2 a 3 vezes com a administração duas vezes por dia de 100–160 mg (0,67 a 1,06 vezes a dose de 150 mg).

Distribuição

O fostamatinib liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (98,3 % no plasma humano) e distribui-se reversivelmente nas células sanguíneas. O volume médio (\pm DP) de distribuição no estado estacionário do R406 é de 256 (\pm 92) l.

Metabolismo

O fostamatinib é metabolizado no principal metabolito ativo (R406) no intestino pela fosfatase alcalina. O R406 é extensamente metabolizado, principalmente através das vias de oxidação mediada pelo CYP450 (pelo CYP3A4) e de glucuronidação (pela UDP glucuronosiltransferase [UGT]1A9). O R406 é a fração predominante na circulação sistêmica, e registou-se exposição mínima a quaisquer metabolitos do R406.

Eliminação/excreção

No ser humano, a semivida terminal média (\pm DP) do R406 é de aproximadamente 15 (\pm 4,3) horas. Cerca de 20 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina, principalmente sob a forma de um N-glucuronido do R406. A eliminação renal do fármaco original foi baixa. A restante radioatividade (~80 %) foi recuperada nas fezes, representada principalmente por 2 metabolitos principais do R406.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do R406 é linear e a exposição é aproximadamente proporcional à dose até 200 mg duas vezes por dia (1,3 vezes a dose de 150 mg). O R406 acumula-se aproximadamente 2 a 3 vezes com a administração duas vezes por dia de 100-160 mg (0,67 a 1,06 vezes a dose de 150 mg).

Interação com alimentos

A administração de fostamatinib com uma refeição de elevado teor calórico e elevado teor em gorduras (derivando, aproximadamente, 150, 250 e 500–600 calorias de proteína, hidratos de carbono e gordura, respetivamente) aumentou a AUC do R406 em 23 % e a $C_{\text{máx}}$ em 15 %, indicando que o fostamatinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas da população indicam que o fostamatinib não é alterado com base na idade, no sexo, na raça/etnia.

A farmacocinética do fostamatinib não é alterada em indivíduos com compromisso renal (depuração da creatinina [CLCr] = 30 a < 50 ml/min, estimada pela equação de Cockcroft-Gault, e doença renal terminal necessitando de diálise) nem com compromisso hepático (Child-Pugh Classe A, B e C).

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Em dois estudos do fostamatinib realizados em ratos durante 4 semanas (com sais de cálcio e de sódio), observou-se condrodistrofia da cabeça femoral em alguns animais dos grupos com a dose mais elevada (que ainda eram jovens durante o intervalo de tratamento), que não foi completamente reversível até ao final do período de recuperação.

Num estudo de 1 mês em coelhos jovens, o fostamatinib produziu displasia da placa de crescimento na articulação proximal do fêmur e femorotibial e reduziu a celularidade da medula óssea no fêmur e no esterno numa dose de 30 e 60 mg/kg/dia. Verificou-se um aumento dos folículos ovários degenerados/necróticos em fêmeas com todas as doses de fostamatinib (incluindo 10 mg/kg/dia). As alterações observadas nas placas de crescimento e nos ovários são consistentes com um efeito antiangiogénico.

O fostamatinib não foi carcinogénico num estudo de 2 anos em ratinhos, quando administrado diariamente por sonda esofágica em doses até 500/250 mg/kg/dia, e não foi carcinogénico em ratos, quando administrado por sonda esofágica em doses de 45 mg/kg/dia. O fostamatinib e o seu principal metabolito ativo (R406) não foram mutagénicos num ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana (Ames), nem clastogénicos num ensaio *in vitro* de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos ou num ensaio *in vivo* do micronúcleo na medula óssea de ratinho.

Os estudos em animais não mostraram qualquer efeito adverso na fertilidade masculina. Dado que não há evidências de potencial mutagénico ou clastogénico, não existe qualquer preocupação com defeitos congénitos mediados pelos homens. Num estudo de fertilidade com fostamatinib oral, nenhum dos parâmetros de acasalamento (p. ex., tempo até ao acasalamento, proficiência reprodutiva), avaliações do esperma (p. ex., número e motilidade) e peso dos órgãos (p. ex., peso do par de testículos) em ratos machos foi afetado por doses tão elevadas como 40 mg/kg/dia. Esta dose produz uma AUC do R406 aproximadamente 3,8 vezes a da dose máxima recomendada em humanos (MRHD). Nenhum dos parâmetros de acasalamento e fertilidade em ratos fêmeas foi afetado por doses tão elevadas como 11 mg/kg/dia. Esta dose produziria uma AUC do R406 semelhante à da MRHD. Observou-se uma ligeira diminuição nas taxas de gravidez e um aumento na perda pós-implantação numa dose de 25 mg/kg/dia. Esta dose produziria uma AUC do R406 2,6 vezes a da MRHD.

Em estudos de reprodução em animais, a administração de fostamatinib a ratos e coelhos fêmeas grávidas durante a organogénese causou efeitos adversos no desenvolvimento, incluindo mortalidade embriofetal (perda pós-implantação), alterações no crescimento (peso fetal inferior) e anomalias estruturais (variações e malformações) em exposições maternas (AUC) aproximadamente 0,3 e 10 vezes a exposição humana à dose máxima recomendada em humanos (MRHD), respetivamente.

Observou-se uma ligeira diminuição nas taxas de gravidez e um aumento na perda pós-implantação em ratos fêmeas. Estudos não clínicos estabeleceram que a administração de fostamatinib durante a gravidez pode aumentar o risco de perda embrionária e de crescimento retardado, e promover malformações específicas do rim (incluindo agenesia) e dos tecidos urogenitais associados (p. ex., uréter), bem como variações/malformações nos principais vasos sanguíneos e no desenvolvimento ósseo. Estes efeitos são consistentes com alvos conhecidos do fostamatinib, incluindo SYK (alvo), VEGFR-2 (fora do alvo) e cinase RET (fora do alvo). Com base em estudos não clínicos, não são esperadas quaisquer questões latentes relativamente à fertilidade feminina após a retirada do fostamatinib.

Em ratos e coelhos fêmeas grávidas, verificou-se que o R406 atravessa a placenta. Em geral, as concentrações plasmáticas maternas de R406 foram superiores às concentrações plasmáticas fetais de R406.

Em roedores, foi detetado R406 no leite materno em concentrações 5 a 10 vezes superiores às do plasma materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol

Hidrogenocarbonato de sódio

Carboximetilamido sódico (tipo A)
Povidona (K30)
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio
Macrogol (3350)
Talco
Óxido de ferro amarelo
Óxido de ferro vermelho

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

5 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um selo inviolável de folha de alumínio e uma tampa branca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, juntamente com dois recipientes brancos opacos de PEAD contendo um excicante de sílica gel.

Embalagens de 30 e 60 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tavlesse 100 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/19/1405/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**

- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película
fostamatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 126,2 mg de fostamatinib dissódico hexa-hidratado, equivalente a 100 mg de fostamatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Não remover excipientes.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película
fostamatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 126,2 mg de fostamatinib dissódico hexa-hidratado, equivalente a 100 mg de fostamatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de usar, ler o folheto informativo.
Via oral
Não remover excipientes.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película
fostamatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 189,3 mg de fostamatinib dissódico hexa-hidratado, equivalente a 150 mg de fostamatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de usar, ler o folheto informativo.
Via oral
Não remover excipientes.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película
fostamatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 189,3 mg de fostamatinib dissódico hexa-hidratado, equivalente a 150 mg de fostamatinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de usar, ler o folheto informativo.
Via oral
Não remover excipientes.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película **TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película** fostamatinib dissódico hexa-hidratado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TAVLESSE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar TAVLESSE
3. Como tomar TAVLESSE
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TAVLESSE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TAVLESSE e para que é utilizado

O que é TAVLESSE

TAVLESSE contém a substância ativa fostamatinib. Visa especificamente uma enzima chamada tirosina cinase do baço, que desempenha um papel importante na destruição das plaquetas. Desta forma, TAVLESSE limita a destruição das plaquetas pelo sistema imunitário e aumenta o número de plaquetas no organismo, ajudando assim a reduzir o risco de hemorragia grave.

Para que é utilizado TAVLESSE

TAVLESSE é utilizado no tratamento de adultos com um número baixo de plaquetas devido a trombocitopenia imune crónica (ITP) quando um tratamento anterior para a ITP não funcionou suficientemente bem. A ITP é uma doença autoimune na qual o próprio sistema imunitário ataca e destrói as plaquetas no sangue. As plaquetas são necessárias para ajudar a criar coágulos e parar hemorragias.

2. O que precisa de saber antes de tomar TAVLESSE

Não tome TAVLESSE

- se tem alergia ao fostamatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico acerca de todos os seus problemas de saúde antes de tomar TAVLESSE, particularmente se:

- tiver tensão arterial alta,
- tiver problemas no fígado,
- estiver grávida ou planear engravidar,
- estiver a amamentar ou planear amamentar.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se apresentar algum dos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar este medicamento:

- se tiver tensão arterial alta (hipertensão). É frequente a ocorrência de novos casos ou agravamento da tensão arterial alta em pessoas tratadas com TAVLESSE, que podem ser graves. O seu médico irá verificar regularmente a sua tensão arterial durante o tratamento com este medicamento. Se necessário, o seu médico pode receitar-lhe um medicamento para a tensão arterial ou alterar o seu medicamento atual para tratar a sua tensão arterial. Informe o seu médico ou farmacêutico se apresentar dores de cabeça, confusão, tonturas, dor no peito ou falta de ar.
- se a sua pele e olhos parecerem amarelados (icterícia) ou se sentir dor e inchaço abdominais, inchaço nas pernas e tornozelos, comichão na pele, urina escura anormal, cor das fezes pálida ou fezes com cor de sangue ou alcatrão, fadiga crónica, sensação de enjoo ou vômitos e perda de apetite. É frequente a ocorrência de alterações nas análises sanguíneas da função do fígado com este medicamento. Estas podem ser sintomas de problemas no fígado, que podem ser graves. O seu médico irá efetuar regularmente análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente durante o tratamento com este medicamento.
- se tiver diarreia. A sua ocorrência é frequente em pessoas tratadas com este medicamento e pode ser grave. Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver diarreia durante o tratamento com este medicamento. O seu médico pode recomendar que faça alterações na sua dieta, que beba mais água ou que tome um medicamento antidiarreico para limitar os seus sintomas.
- se tiver febre alta (um sinal de infeção grave), arrepios, sensação de enjoo ou mal-estar geral. O seu médico irá efetuar regularmente análises ao sangue para verificar o seu número de glóbulos brancos, e poderá ser-lhe dito que ocorreu uma diminuição no seu número de glóbulos brancos (neutropenia). A diminuição do número de glóbulos brancos é frequente com este medicamento e pode ser grave. Poderá também aumentar o seu risco de infeção, incluindo infeções graves.

Crianças e adolescentes

TAVLESSE não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade. TAVLESSE não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e TAVLESSE

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar TAVLESSE com determinados medicamentos pode afetar o modo como os outros medicamentos atuam e os outros medicamentos podem afetar o modo como o TAVLESSE atua. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos desta lista:

- Cetoconazol: este medicamento é geralmente utilizado para tratar infeções fúngicas.
- Rifampicina: este medicamento é geralmente utilizado para tratar infeções bacterianas.
- Sinvastatina e rosuvastatina: estes medicamentos são geralmente utilizados para tratar o colesterol elevado.
- Digoxina: este medicamento é geralmente utilizado para tratar várias doenças cardíacas, tais como fibrilhação auricular, flutter auricular e insuficiência cardíaca.
- Midazolam, este medicamento é geralmente utilizado para sedação ou para o tratamento da ansiedade.
- Anticoagulantes: estes medicamentos são geralmente utilizados para prevenir a coagulação do sangue.
- Nelfinavir: este medicamento é geralmente utilizado para tratar a infeção pelo VIH.
- Verapamil: este medicamento é geralmente utilizado para tratar várias doenças cardíacas, como a tensão arterial alta.
- Ranitidina: este medicamento é geralmente utilizado para tratar a azia.
- Etinilestradiol: este medicamento é geralmente utilizado no controlo da natalidade.
- Pioglitazona: este medicamento é geralmente utilizado para tratar a diabetes tipo 2.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

TAVLESSE não deve ser utilizado durante a gravidez. Pode causar danos ou defeitos congênitos no bebê antes de nascer.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar um método contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar TAVLESSE, e deve continuar a utilizar um método contraceptivo fiável durante pelo menos 1 mês após ter tomado a sua última dose.

Contacte imediatamente o seu médico se ficar grávida enquanto estiver a tomar este medicamento.

Amamentação

TAVLESSE não é recomendado durante a amamentação. Não deve amamentar durante o tratamento com TAVLESSE nem durante, pelo menos, 1 mês após a última dose.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Fertilidade

O TAVLESSE pode afetar a capacidade de uma mulher para engravidar e ter um filho. Fale com o seu médico se isto lhe preocupar. Não há impacto nos homens.

TAVLESSE contém sódio

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película contém 23 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. Isto é equivalente a 1,2 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película contém 34 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. Isto é equivalente a 1,7 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar TAVLESSE

Que dose deve tomar

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá medir o seu número de plaquetas.

A dose recomendada de TAVLESSE é de 100 mg duas vezes por dia (um comprimido de 100 mg).

No entanto, o seu médico irá verificar o seu número de plaquetas durante o tratamento com TAVLESSE e poderá alterar a sua dose, se necessário.

Após o início do tratamento com TAVLESSE, a dose pode ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia (um comprimido de 150 mg) com base no número de plaquetas e na tolerabilidade. Não deve ser excedida uma dose diária de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg).

Se não responder ao tratamento com fostamatinib, o seu médico irá interromper o tratamento.

Se tiver problemas no fígado ou tensão arterial alta, o seu médico pode receitar-lhe uma dose mais baixa.

Se apresentar efeitos indesejáveis graves (tais como tensão arterial alta, problemas no fígado, diarreia ou diminuição do número de glóbulos brancos), o seu médico pode diminuir a dose ou interromper o tratamento, temporária ou permanentemente.

Como tomar TAVLESSE

Engula os comprimidos inteiros com água.

TAVLESSE pode ser tomado com alimentos ou entre as refeições.

Em caso de perturbação no estômago, tome os comprimidos com alimentos.

Se vomitar

Se vomitar em qualquer altura após tomar TAVLESSE, não tome um comprimido adicional. Tome a dose seguinte à hora prevista.

Se tomar mais TAVLESSE do que deveria

Se tomar uma dose excessiva de TAVLESSE, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar TAVLESSE

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora prevista.

Se parar de tomar TAVLESSE

É importante que tome TAVLESSE durante o tempo que o seu médico indicar. Não deixe de tomar este medicamento, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

TAVLESSE pode causar efeitos indesejáveis graves. Informe imediatamente o seu médico se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, seja pela primeira vez ou se estes se agravarem (ver também a secção 2):

- febre alta. A febre tem sido associada a níveis baixos de glóbulos brancos (neutropenia febril) ou infeção
- diarreia
- infeção e inflamação dos pulmões (pneumonia). Os sintomas incluem sensação de falta de ar, dor no peito e produção de muco descolorado
- icterícia, dor e inchaço abdominais, inchaço nas pernas e tornozelos, comichão na pele, urina escura anormal, cor das fezes pálida ou fezes com cor de sangue ou alcatrão, fadiga crónica, sensação de enjoo ou vômitos, perda de apetite. Estes podem ser sintomas de problemas no fígado.
- aumento grave da tensão arterial que pode levar a acidente vascular cerebral (crise hipertensiva). Os sintomas são dor de cabeça, confusão, tonturas.

Outros efeitos indesejáveis

Para além dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados, pode também apresentar outros efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- distúrbios gastrointestinais, tais como diarreia, sensação de enjoo ou vômitos e movimentos intestinais frequentes

- tensão arterial alta
- resultados alterados das análises ao sangue que mostram como o seu fígado está a funcionar
- tonturas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- número baixo de glóbulos brancos ou neutropenia
- dor no estômago
- dor no peito
- cansaço (fadiga)
- sintomas gripais
- infeções do nariz e da garganta, tais como garganta inflamada e constipação comum
- infeção da traqueia, como bronquite
- alterações do paladar
- erupção na pele
- dores de cabeça

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TAVLESSE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco, após VAL. A validade refere-se ao último dia do mês.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TAVLESSE

- A substância ativa é o fostamatinib dissódico hexa-hidratado.
TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película
TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película
- Os outros componentes são:
 - Manitol, hidrogenocarbonato de sódio, carboximetilamido sódico (tipo A), povidona (K30), estearato de magnésio
 - Revestimento por película: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio, macrogol (3350), talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho

Qual o aspeto de TAVLESSE e conteúdo da embalagem

TAVLESSE 100 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é redondo e curvado de ambos os lados, com um revestimento por película laranja-escuro. Os comprimidos comerciais têm gravado «R» numa das faces e «100» na outra face.

Disponível em frascos de 30 e 60 comprimidos revestidos por película. Cada frasco tem 2 excipientes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

TAVLESSE 150 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é oval e curvado de ambos os lados, com um revestimento por película laranja-claro. Os comprimidos comerciais têm gravado «R» numa das faces e «150» na outra face. Disponível em frascos de 30 e 60 comprimidos revestidos por película. Cada frasco tem 2 excipientes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

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