ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
TAVLESSE 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține fostamatinib disodic hexahidrat 126,2 mg, echivalentul cu fostamatinib 100 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare comprimat de 100 mg conține sodiu 23 mg (provenit din excipienți și din fostamatinib disodic hexahidrat).

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține fostamatinib disodic hexahidrat 189,3 mg, echivalentul cu fostamatinib 150 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare comprimat de 150 mg conține sodiu 34 mg (provenit din excipienți și din fostamatinib disodic hexahidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu închis, de aproximativ 9,0 mm, marcate cu „100” pe o față și cu „R” pe cealaltă față.

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocaliu deschis, de aproximativ 7,25 mm x 14,5 mm, marcate cu „150” pe o față și cu „R” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

TAVLESSE este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (vezi pct. 5.1).

4.2. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu fostamatinib trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Doze

Dozele de fostamatinib trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite al pacientului. Trebuie utilizată cea mai mică doză de fostamatinib pentru a atinge și a menține un număr de trombocite de cel puțin 50 000/µl. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar și de tolerabilitate (vezi tabelul 2).

Doza inițială recomandată de fostamatinib este de 100 mg de două ori pe zi.

După inițierea tratamentului cu fostamatinib, doza poate fi crescută după 4 săptămâni la 150 mg de două ori pe zi, , în funcție de numărul de trombocite și de tolerabilitate. Nu trebuie depășită o doză zilnică de 300 mg.

Doză omisă
În cazul omiterii unei doze de fostamatinib, pacienții trebuie să ia următoarea doză conform schemei obișnuite de administrare.

Oprirea tratamentului

Tratamentul cu fostamatinib trebuie oprit după 12 săptămâni de terapie dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic.

Monitorizarea și modificările dozelor

Modificarea dozei de fostamatinib se recomandă în funcție de tolerabilitate și de numărul de trombocite. Abordarea terapeutică a anumitor reacții adverse poate impune întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi tabelul 1 și tabelul 2).

Tabloul clinic hematologic, tensiunea arterială și testele funcționale hepatice trebuie monitorizate regulat în cursul tratamentului cu fostamatinib (vezi pct. 4.4.), iar doza trebuie ajustată așa cum se prezintă în tabelul 1. De exemplu, dacă un pacient este tratat cu doza maximă la momentul apariției unei reacții adverse, prima reducere a dozei ar fi de la 300 mg/zi la 200 mg/zi.

Tabelul 1: Schema de reducere a dozei

Doza zilnică	**Administrată:**	
	Dimineață	**Seara**
300 mg/zi	150 mg	150 mg
200 mg/zi	100 mg	100 mg
150 mg/zi	150 mg[1]	---
100 mg/zi[2]	100 mg[1]	---

[1] În cazul administrării o dată pe zi, doza de fostamatinib trebuie luat dimineața.
[2] Dacă se impune reducerea suplimentară a dozei sub 100 mg/zi, tratamentul cu fostamatinib trebuie oprit.

Modificările dozei recomandate ca urmare a reacțiilor adverse sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Modificările dozei recomandate ca urmare a reacțiilor adverse

Reacție adversă	Măsuri recomandate
Hipertensiune arterială	
Stadiul 1: tensiune arterială sistolică între 130-139 sau tensiune arterială diastolică între 80-89 mmHg	Se inițiază terapia antihipertensivă sau se cresc dozele de produs medicinal antihipertensiv la pacienții cu risc cardiovascular crescut și se ajustează doza în funcție de necesități până când tensiunea arterială (TA) este controlată. Dacă TA țintă nu este atinsă după 8 săptămâni, se reduce doza de fostamatinib la următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1).
Stadiul 2: tensiunea arterială sistolică cel puțin 140 sau tensiunea arterială diastolică cel puțin 90 mmHg	Se inițiază terapia antihipertensivă sau se cresc dozele de produs medicinal antihipertensiv și se ajustează doza în funcție de necesități până când TA este controlată. Dacă TA se menține la valori de 140/90 mmHg sau mai mari pentru mai mult de 8 săptămâni, se reduce doza de fostamatinib la următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1). Dacă TA se menține la valori de 160/100 mmHg sau mai mari pentru mai mult de 4 săptămâni în pofida terapiei antihipertensive agresive, se întrerupe sau se oprește tratamentul cu fostamatinib.
Criză hipertensivă: tensiune arterială sistolică peste 180 și/sau tensiune arterială diastolică peste 120 mmHg	Se întrerupe sau se oprește tratamentul cu fostamatinib. Se inițiază terapia antihipertensivă sau se cresc dozele de produs medicinal antihipertensiv și se ajustează doza în funcție de necesități, până când TA este controlată. Dacă TA revine la valori mai scăzute decât TA țintă, se reia tratamentul cu fostamatinib la aceeași doză zilnică. Dacă TA are în mod repetat valori de 160/100 mmHg sau mai mari pentru mai mult de 4 săptămâni, în pofida terapiei antihipertensive agresive, se oprește tratamentul cu fostamatinib.
Hepatotoxicitate	
Valorile AST/ALT sunt 3 x LSVN sau mai mari și mai mici de 5 x LSVN	Dacă pacientul este simptomatic (de exemplu, greață, vărsături, durere abdominală): Se întrerupe tratamentul cu fostamatinib. Se repetă testele funcționale hepatice la interval de 72 de ore, până când ALT/AST nu mai au valori mari (sub 1,5 x LSVN) și bilirubina totală se menține sub 2 x LSVN. Se reia tratamentul cu fostamatinib cu următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1).
	Dacă pacientul este asimptomatic: Se repetă testele funcționale hepatice la interval de 72 de ore, până când valorile ALT/AST sunt sub 1,5 x LSVN și bilirubina totală se menține sub 2 x LSVN. Se va lua în considerare întreruperea tratamentului sau reducerea dozei de fostamatinib dacă valorile ALT/AST și ale bilirubinei totale se mențin în această categorie (valorile AST/ALT sunt 3 până la 5 x LSVN, iar bilirubina totală se menține sub 2 x LSVN). Dacă tratamentul cu fostamatinib este întrerupt, se poate relua cu următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1) când ALT/AST nu mai au valori mari (sub 1,5 x LSVN) și bilirubina totală se menține sub 2 x LSVN.

Reacție adversă	Măsuri recomandate
Valorile AST/ALT sunt 5 x LSVN sau mai mari și bilirubina totală este sub 2 x LSVN	Se întrerupe tratamentul cu fostamatinib. Se repetă testele funcționale hepatice la interval de 72 de ore: Dacă AST și ALT scad, se repetă testele până când ALT și AST nu mai au valori mari (sub 1,5 x LSVN) și bilirubina totală se menține sub 2 x LSVN; se reia tratamentul cu fostamatinib cu următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1). Dacă valorile AST/ALT se mențin la 5 x LSVN sau mai mari timp de 2 săptămâni sau mai mult, se oprește tratamentul cu fostamatinib.
Valorile AST/ALT sunt 3 x LSVN sau mai mari și bilirubina totală este mai mare de 2 x LSVN	Se oprește tratamentul cu fostamatinib.
Bilirubină neconjugată (indirectă) crescută în absența altor valori anormale ale testelor funcționale hepatice	Se continuă tratamentul cu fostamatinib asociat cu monitorizarea frecventă, întrucât creșterea izolată a bilirubinei neconjugate (indirecte) poate fi cauzată de inhibarea UGT1A1.
Diaree	
Diaree	Se tratează diareea prin măsuri de susținere (de exemplu, modificări ale regimului alimentar, hidratare și/sau terapie cu produse medicinale antidiareice) la puțin timp după debut, până la remisia simptomelor. Dacă simptomele devin severe (gradul 3 sau mai mare), se întrerupe temporar tratamentul cu fostamatinib. Dacă diareea se ameliorează (gradul 1), se reia tratamentul cu fostamatinib cu următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1).
Neutropenie	
Neutropenie	Dacă numărul absolut de neutrofile scade (NAN mai mic de 1,0 x 10^9/l) și se menține scăzut după 72 de ore, se întrerupe temporar tratamentul cu fostamatinib, până la ameliorare (NAN mai mare de 1,5 x 10^9/l). Se reia tratamentul cu fostamatinib cu următoarea doză zilnică redusă (vezi tabelul 1).

ALT = alanin aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; TA = tensiune arterială;
LSVN = limita superioară a valorilor normale; NAN = număr absolut de neutrofile

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică
Fostamatinibul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, funcția hepatică trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului cu fostamatinib. Poate fi necesară ajustarea dozei în funcție de numărul de trombocite și de tolerabilitate (vezi tabelul 1 și tabelul 2, precum și pct. 4.4).

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Fostamatinibul este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza reacțiilor adverse asupra creșterii active a oaselor observate în studii non-clinice (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Fostamatinibul este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie luate de două ori pe zi, întregi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În caz de tulburări gastrice, comprimatele pot fi luate cu alimente.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Sarcina (vezi pct. 4.6).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Informațiile se bazează pe populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, cu excepția cazurilor în care se precizează altfel.

Hipertensiune arterială

În intervalul de doze studiate la voluntarii sănătoși, efectul R406 (metabolitul activ principal al fostamatinibului) asupra TA pare a fi dependent de doză și variază în rândul subiecților. La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, la pacienții tratați cu fostamatinib a fost raportată creșterea tensiunii arteriale, inclusiv dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Criza hipertensivă a apărut la 1 pacient (1 %). Pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă pot fi mai susceptibili la efectele hipertensive ale fostamatinib. În studiile clinice, efectele asupra tensiunii arteriale s-au remis în decurs de o săptămână de la oprirea tratamentului.

Tensiunea arterială a pacientului trebuie monitorizată la interval două săptămâni, până se stabilizează, iar apoi lunar, și trebuie ajustată sau inițiată terapia antihipertensivă, pentru a se asigura menținerea sub control a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu fostamatinib. În cazul în care tensiunea arterială crescută se menține în pofida terapiei adecvate, medicul trebuie să ia în considerare întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu fostamatinib (vezi pct. 4.2).

Valori anormale ale testelor funcționale hepatice și risc de hepatotoxicitate

În studiile controlate cu placebo, testele de laborator au indicat niveluri maxime ale ALT/AST mai mari de 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) la 9 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib și la niciunul din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Un număr redus de date sugerează o creștere a riscului de hiperbilirubinemie la pacienții cu polimorfism genetic al UGT1A1, de exemplu sindrom Gilbert, medicul trebuind să monitorizeze frecvent acești pacienți (vezi pct. 4.2).

În cazul tuturor pacienților, în general, transaminazele au revenit la valorile de referință în decurs de 2-6 săptămâni de la modificarea dozei. În timpul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze lunar testele funcționale hepatice. Dacă valorile ALT sau AST cresc mai mult de 3 x LSVN, medicul trebuie să abordeze hepatotoxicitatea prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Creșterea concomitentă a bilirubinei totale mai mult de 2 x LSVN trebuie să ducă la oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Hemoleucograma completă (HLG)

Medicul trebuie să monitorizeze lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite, până la obținerea unui număr de trombocite stabil (cel puțin 50 000/µl). Ulterior, medicul trebuie să continue să monitorizeze regulat HLG, inclusiv neutrofilele.

Diaree

Diareea este cea mai frecventă reacție adversă asociată cu tratamentul cu fostamatinib, dar diareea severă a apărut doar la 1 % din pacienți. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru instalarea diareii și trebuie tratați prin măsuri de susținere (de exemplu, modificări ale regimului alimentar, hidratare și/sau terapie cu produse medicinale antidiareice) la puțin timp după debutul simptomelor. Dacă diareea devine severă (gradul 3 sau mai mare), administrarea fostamatinibului trebuie întreruptă, dozele trebuie reduse sau terapia trebuie oprită (vezi pct. 4.2).

Neutropenie

Neutropenia a apărut la 7 % dintre pacienții tratați cu fostamatinib; neutropenia febrilă a apărut la 1 % din pacienți. Pacienții cu neutropenie pot fi mai susceptibili la infecții.

Medicul trebuie să monitorizeze lunar numărul absolut de neutrofile. Medicul trebuie să abordeze toxicitatea prin întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu fostamatinib (vezi pct. 4.2).

Infecții

Au fost raportate infecții, inclusiv pneumonie și infecții ale căilor respiratorii, în timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8).

Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea infecțiilor în timpul tratamentului. Medicul trebuie să evalueze raportul beneficiu-risc al continuării terapiei în timpul unei infecții.

Remodelare osoasă

Întrucât s-a demonstrat *in vitro* că fostamatinibul nu țintește doar SYK, ci și alte tirozin kinaze care sunt implicate în metabolismul oaselor (de exemplu, VEGFR, RET), orice efecte potențiale asupra remodelării și formării oaselor rămân nedefinite, în special la pacienții cu osteoporoză, la pacienții cu fracturi sau la adulții tineri la care fuziunea epifizară nu s-a produs încă. Ca urmare, la acești pacienți se recomandă monitorizarea mai atentă. Medicul trebuie să evalueze în amănunt raportul beneficiu-risc al continuării terapiei în timpul vindecării unei fracturi osoase.

Excipienți

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
Acest produs medicinal conține sodiu, 23 mg per comprimat, echivalent cu 1,2 % din aportul maxim zilnic de sodiu de 2 g recomandat de OMS pentru adulți.

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate
Acest produs medicinal conține sodiu, 34 mg per comprimat, echivalent cu 1,7 % din aportul maxim zilnic de sodiu de 2 g recomandat de OMS pentru adulți.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra fostamatinibului

Utilizarea concomitentă a rifampicinei, un inductor puternic al CYP3A4 (600 mg o dată pe zi timp de 8 zile), în asociere cu o doză unică de 150 mg fostamatinib a scăzut valorile ASC și C_{max} ale R406 cu 75 % și, respectiv, 59 %.

Utilizarea concomitentă a fostamatinibului cu inductori puternici ai CYP3A4 a scăzut expunerea la R406, ceea ce poate determina o reducere a eficacității. Prin urmare, utilizarea concomitentă a fostamatinibului cu inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a fostamatinibului cu inhibitori puternici ai CYP3A4 crește expunerea la R406 (metabolitul activ principal), ceea ce poate crește riscul de reacții adverse. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea toxicității fostamatinibului care poate impune reducerea dozei (vezi tabelul 2) când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Pentru tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 pe perioade scurte, de exemplu tratament antifungic sau antibacterian, reducerile dozelor au putut fi justificate de la începutul tratamentului concomitent. Se justifică o reducere la jumătate a frecvenței de administrare a dozei de fostamatinib (adică de la 150 mg de două ori pe zi la 150 mg o dată pe zi sau de la 100 mg de două ori pe zi la 100 mg o dată pe zi) în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A4. Medicul trebuie să ia în considerare reluarea administrării dozei de fostamatinib utilizate anterior utilizării concomitente a inhibitorului puternic al CYP3A4 la 2-3 zile după oprirea administrării inhibitorului.

Utilizarea concomitentă a ketoconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A4 (200 mg de două ori pe zi timp de 3,5 zile), concomitent cu o doză unică de 80 mg fostamatinib (de 0,53 ori doza de 150 mg) a crescut valorile ASC și C_{max} ale R406 cu 102 % și, respectiv, 37 %.

Alte medicamente cu un puternic potențial de inhibare a CYP3A4 când sunt administrate concomitent cu fostamatinibul sunt:

boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir și ritonavir, elvitegravir și ritonavir, suc de grepfrut, indinavir și ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir și ritonavir, paritaprevir și ritonavir și (ombitasvir și/sau dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir și ritonavir, telaprevir, tipranavir și ritonavir, troleandomicină, voriconazol, claritromicină, diltiazem, idelalisib, nefazodonă, nelfinavir

Utilizarea concomitentă a verapamilului, un inhibitor moderat al CYP3A4 (80 mg de trei ori pe zi timp de 4 zile) cu o doză unică de 150 mg fostamatinib a crescut valorile ASC și C_{max} ale R406 (metabolitul activ principal) cu 39 % și, respectiv, 6 %.

<u>Creșterea pH-ului gastric nu afectează expunerea la R406</u>

Administrarea concomitentă a fostamatinibului cu 150 mg ranitidină, un blocant al H2 care crește pH-ul gastric, nu a avut un impact relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la R406.

<u>Efecte ale fostamatinibului asupra altor medicamente</u>

Substraturi ale CYP3A4
Utilizarea concomitentă a fostamatinibului poate crește expunerea sistemică la unele medicamente substrat pentru CYP3A4. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea toxicității medicamentelor substrat pentru CYP3A4, care poate impune reducerea dozei când se administrează concomitent cu fostamatinib.

Utilizarea concomitentă a simvastatinei (doză unică de 40 mg) cu fostamatinib 100 mg administrat de două ori pe zi a crescut valorile ASC și C_{max} ale simvastatinei cu 64 % și, respectiv, 113 % și valorile ASC și C_{max} ale simvastatinei forma acidă cu 66 % și, respectiv, 83 %.

Utilizarea concomitentă a midazolamului (doză unică de 7,5 mg) cu fostamatinib 100 mg administrat de două ori pe zi a crescut valorile ASC și C_{max} ale midazolamului cu 23 % și, respectiv, 9 %.

Utilizarea concomitentă a unui contraceptiv hormonal combinat care conține 0,03 mg etinilestradiol cu fostamatinib 100 mg administrat de două ori pe zi a crescut valorile ASC și C_{max} cu 28 % și, respectiv, 34 %.

Substraturi BCRP și P-gp
Utilizarea concomitentă a fostamatinibului poate crește concentrațiile substraturilor P-gp (de exemplu, digoxină) și ale substraturilor BCRP (de exemplu, rosuvastatină). Toxicitățile acestor produse medicinale trebuie monitorizate, deoarece poate fi necesară reducerea dozei, dacă sunt administrate concomitent cu fostamatinib. Pentru rosuvastatină, trebuie luată în considerare trecerea la un alt

tratament, iar pentru digoxină, poate fi necesară monitorizarea terapeutică suplimentară a produsului medicinal.

Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei (doză unică de 20 mg) cu fostamatinib 100 mg administrat de două ori pe zi a crescut valorile ASC și C_{max} ale rosuvastatinei cu 95 % și, respectiv, 88 %.

Utilizarea concomitentă a digoxinei (0,25 mg o dată pe zi) cu fostamatinib 100 mg administrat de două ori pe zi a crescut valorile ASC și C_{max} ale digoxinei cu 37 % și, respectiv, 70 %.

Substraturi ale CYP2C8
Utilizarea concomitentă a fostamatinibului nu afectează expunerea la produsele medicinale substrat pentru CYP2C8. Nu este necesară ajustarea dozei de produs medicinal substrat pentru CYP2C8.

Utilizarea concomitentă a pioglitazonei (doză unică de 30 mg) cu fostamatinib 100 mg administrat de două ori pe zi a crescut valorile ASC și C_{max} ale pioglitazonei cu 18 % și, respectiv, 17 %. Valorile ASC și C_{max} ale hidroxi-pioglitazonei au scăzut cu 10 % și, respectiv, 9 %.

Efectul asupra warfarinei
Întrucât inhibarea SYK poate avea efecte potențiale asupra agregării plachetare, trebuie monitorizată activitatea anticoagulantă (de exemplu, INR), dacă este cazul, atunci când se administrează anticoagulante cu indice terapeutic îngust, cum ar fi warfarina, concomitent cu fostamatinibul.

Administrarea concomitentă cu inhibitori JAK, agoniști ai R-TPO, rituximab și alți agenți imunomodulatori nu a fost investigată.

Studii in vitro

Fostamatinibul este un inhibitor al transportorului de eflux P-gp umană *in vitro*.

CYP3A4 și UGT1A9 sunt implicate în metabolizarea R406. R406 este un substrat pentru P-gp, dar nu și pentru alți transportori importanți (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 și BCRP). R406 poate inhiba CYP3A4 și BCRP și poate induce activitatea CYP2C8. R406 nu este inhibitor al CYP2C8 și UGT2B7.

R406 este un inhibitor al UGT1A1. Inhibarea UGT1A1 poate determina creșterea bilirubinei neconjugate, în absența altor valori anormale ale testelor funcționale hepatice. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea toxicității produselor medicinale care sunt metabolizate extensiv prin UGT1A1.

Deși R406 nu demonstrează nicio activitate inhibitorie asupra UGT2B7 *in vitro* și este considerat a fi un inhibitor slab al UGT1A1 *in vivo*, efectul asupra altor UGT nu a fost stabilit. Prin urmare, potențialul de interacțiuni farmacocinetice medicamentoase pentru administrarea concomitentă cu paracetamol rămâne nedefinit.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și cel puțin o lună după ultima doză.

Femei gravide

Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului său de acțiune, fostamatinibul poate fi nociv pentru făt atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul potențial asupra fătului.

Sarcinile care au apărut în timpul studiilor clinice au avut ca rezultat nou-născuți sănătoși, dar și nașterea de feți morți/avorturi spontane și avorturi (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timp ce ia fostamatinib, terapia trebuie oprită. Fostamatinibul este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fostamatinibul/metaboliții acestuia se excretă în laptele matern.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția metaboliților fostamatinibului în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu fostamatinib și timp de cel puțin o lună după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date despre efectul fostamatinibului asupra fertilității la om. Pe baza constatărilor privind ratele mici de gestație din studiile la animale, fostamatinibul poate afecta fertilitatea feminină (vezi pct. 5.3).

Studiile la animale nu au indicat efecte adverse asupra fertilității masculine. Dat fiind că nu există dovezi privind potențialul mutagen sau clastogen, nu sunt motive de îngrijorare privind malformațiile transmise pe linie paternă.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se preconizează ca fostamatinibul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientul trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă amețeli.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile privind TPI controlate cu placebo, reacțiile adverse grave la produsul medicinal au fost neutropenie febrilă, diaree, pneumonie și criză hipertensivă, fiecare dintre acestea apărând la 1 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib. În plus, au fost observate reacții adverse severe la pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib, care au inclus dispnee și hipertensiune arterială (ambele la 2 %), precum și neutropenie, artralgie, durere toracică, diaree, amețeală, nefrolitiază, dureri la nivelul extremităților, dureri de dinți, sincopă și hipoxie (toate la 1 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Sunt prezentate reacțiile adverse din studiile clinice controlate cu placebo, organizate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) pentru fiecare termen preferat din MedDRA. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență pentru fiecare ASO și sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100), rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

ASO MedDRA	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Pneumonie
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale căilor respiratorii, bronșită, infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții virale ale căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Neutropenie, neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli
	Frecvente	Disgeuzie, cefalee
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Criză hipertensivă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, hipermotilitate intestinală
	Frecvente	Durere în etajul abdominal superior, durere abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere toracică, oboseală, sindrom pseudo-gripal
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, tensiune arterială (TA) crescută, TA diastolică anormală, TA diastolică crescută, TA sistolică crescută, valori crescute ale enzimelor hepatice, teste funcționale hepatice anormale
	Frecvente	Scădere a numărului de neutrofile

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cele mai frecvente reacții adverse raportate asociate cu fostamatinibul au fost hipertensiune arterială, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, diaree, neutropenie și infecții.

Hipertensiune arterială
Creșterile tensiunii arteriale au fost dependente de doză în studiile anterioare cu fostamatinib la subiecți sănătoși (vezi pct. 4.4). Evenimentele de hipertensiune arterială au fost reversibile în decurs de câteva zile de la oprirea administrării dozei la acești subiecți.

La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, au fost raportate reacții adverse asociate cu hipertensiunea arterială la 27,5 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib și la 12,5 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo, în studiile controlate cu placebo. Reacțiile adverse asociate cu hipertensiunea arterială au fost în cea mai mare parte de o severitate ușoară sau moderată, 2 dintre pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib și 1 subiect căruia i s-a administrat placebo prezentând hipertensiune arterială severă. Crizele hipertensive au fost raportate ca reacții adverse grave și au apărut la 1 pacient (1 %) căruia i s-a administrat fostamatinib. Modificarea dozei (reducere sau întrerupere) a fost necesară pentru 4 pacienți cărora li s-a administrat fostamatinib și pentru niciunul din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Administrarea produsului medicinal studiat a fost întreruptă din cauza unei reacții adverse asociate cu hipertensiunea arterială la 1 pacient căruia i s-a administrat placebo și la niciun pacient căruia i s-a administrat fostamatinib.

Aproximativ 20 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib au necesitat cel puțin 1 intervenție pentru evenimente asociate hipertensiunii arteriale: creștere a dozei de produse medicinale antihipertensive și/sau un nou produs medicinal antihipertensiv.

Valori anormale ale testelor funcționale hepatice și risc de hepatotoxicitate
Au fost observate creșteri ușoare până la moderate ale valorilor enzimelor hepatice (ALT și AST) la subiecții tratați cu fostamatinib în studiile de fază 1 efectuate la voluntari sănătoși, acestea apărând mult mai frecvent la dozele mai mari testate (250 mg administrare orală, de două ori pe zi). Aceste modificări au fost ușoare și toate au fost reversibile (vezi pct. 4.4).

La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo au fost raportate reacții adverse constând în creșterea valorilor transaminazelor (creștere a valorii ALT și creștere a valorii AST) la 11 % și la 9 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib. Toate creșterile valorilor transaminazelor au avut o severitate ușoară până la moderată și modificarea dozei (reducerea sau întreruperea dozei) a fost necesară la 8 pacienți. Unui pacient i-a fost oprit tratamentul cu fostamatinib din cauza creșterii valorilor transaminazelor (creștere a valorii ALT); acest eveniment s-a remis după oprirea tratamentului.

La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, testele de laborator au indicat niveluri maxime ale valorilor ALT/AST mai mari de 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) la 9 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib și la niciunul din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Nivelurile maxime ale valorii ALT și/sau AST au fost > 10 x LSVN la 1 pacient căruia i s-a administrat fostamatinib. Creșterile valorilor transaminazelor au revenit la nivelurile inițiale în decurs de 2-4 săptămâni de la modificarea dozei. Timpul (intervalul) median până la debutul creșterii valorilor transaminazelor a fost de 58 de zile (43 până la 127), iar durata (intervalul) mediană a fiecărui eveniment a fost de 14,5 zile (6 până la 28 de zile).

Diaree
Simptomele gastrointestinale, în mod specific diareea de cauză neinfecțioasă, au fost printre cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu fostamatinib pe parcursul programului de dezvoltare clinică. Diareea de cauză neinfecțioasă este considerată ca fiind categoric legată de tratamentul cu fostamatinib (vezi pct. 4.4).

La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, diareea de cauză neinfecțioasă a fost simptomul gastrointestinal cel mai frecvent raportat, apărând la 31 % din subiecții cărora li s-a administrat fostamatinib. Diareea de cauză neinfecțioasă a avut cel mai frecvent o severitate ușoară până la moderată. La majoritatea subiecților cu diaree moderată s-a administrat terapie antidiareică (loperamidă) pentru ameliorarea simptomelor. Diareea severă a fost raportată la 1 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib în timpul perioadei controlate cu placebo. Modificarea dozei (întrerupere sau reducere) a fost raportată pentru aproximativ 5 % din subiecții cărora li s-a administrat fostamatinib; cu toate acestea, a fost oprită administrarea produsului medicinal studiat din cauza reacțiilor adverse de diaree la un singur subiect căruia i s-a administrat fostamatinib în timpul perioadei controlate cu placebo.

Aproximativ 25 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib au prezentat diaree de cauză neinfecțioasă în timpul primelor 12 săptămâni de tratament pe parcursul perioadei controlate cu placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat fostamatinib care au avut diaree moderată sau severă, timpul median până la prima apariție a diareii moderate sau severe a fost de 57 de zile, iar durata mediană a evenimentelor a fost de aproximativ 15 zile.

Neutropenie
La începutul fazei 1 a studiului efectuat la subiecți umani, s-a observat că la doze mai mari de fostamatinib (până la 300 mg de două ori pe zi), componenta biologic activă a fostamatinibului a produs reduceri semnificative ale numărului neutrofilelor, care au fost rapid reversibile după oprirea terapiei (vezi pct. 4.4). Rapiditatea revenirii a sugerat mai curând un efect de compartiment decât un efect asupra precursorilor. Acest efect asupra neutrofilelor a fost observat în toate programele clinice.

La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, reacțiile adverse de neutropenie au fost raportate pentru 7 % din pacienții din grupul tratat cu fostamatinib și la niciun pacient din grupul placebo. Cele mai multe reacții adverse de neutropenie nu au fost asociate cu o infecție și au avut o severitate ușoară sau moderată. Neutropenia severă a fost raportată la 2 pacienți; una dintre acestea a fost o reacție adversă gravă de neutropenie febrilă, care a fost atribuită unei infecții necunoscute. Per protocol, trei pacienți au necesitat modificarea dozei din cauza neutropeniei, iar administrarea medicamentului studiat a fost oprită la 1 pacient din cauza neutropeniei. Toate reacțiile adverse de neutropenie, cu excepția uneia, s-au remis până la sfârșitul studiului.

La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, o scădere a neutrofilelor cuprinsă între ≥ 0,5 și < 1,0 × 10^9/l a fost prezentă la 2 pacienți cărora li s-a administrat fostamatinib și la niciun pacient căruia i s-a administrat placebo. Șapte pacienți cărora li s-a administrat fostamatinib și 1 pacient căruia i s-a administrat placebo au prezentat scăderea numărului de neutrofile între ≥ 1,0 și < 1,5 × 10^9/l. Niciun pacient nu a prezentat o scădere a neutrofilelor de < 0,5 × 10^9/l.

Infecții
La populația cu TPI din studiile controlate cu placebo, infecțiile au fost raportate ca reacții adverse la 30 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib și la 20 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). Infecțiile care au implicat căile respiratorii au reprezentat 60 % din reacțiile adverse la grupul tratat cu fostamatinib și 40 % din evenimentele din grupul placebo. Nu au fost raportate infecții oportuniste sistemice în programul de dezvoltare a fostamatinibului. Reacțiile adverse grave în cazul infecțiilor au fost mai puțin frecvente. Infecțiile severe au inclus pneumonie și sindrom pseudo-gripal (1 pacient în fiecare grup tratat cu fostamatinib) și septicemie (1 pacient din grupul placebo). Unui pacient din grupul tratat cu fostamatinib i-a fost oprit tratamentul de studiu din cauza unei infecții (pneumonie). Neutropenia a fost rareori asociată cu infecții.

Vârstnici

Din numărul total de pacienți incluși în studiile clinice cu fostamatinib, 16,4 % au avut vârsta de 65 de ani și peste, în timp ce 2,4 % au avut vârsta de 75 de ani și peste. În general, incidența reacțiilor adverse a fost mai mare la populația cu vârsta mai înaintată.

În grupul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, 6 pacienți (21 %) au prezentat reacții adverse grave, iar 5 pacienți (18 %) au prezentat reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului, în timp ce la pacienții cu vârsta sub 65 de ani, 7 pacienți (9 %) și 5 pacienți (7 %) au prezentat reacții adverse grave și, respectiv, reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului. La pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, 11 pacienți (39 %) cărora li s-a administrat fostamatinib au prezentat hipertensiune arterială, față de 2 pacienți (18 %) la care s-a administrat placebo, iar în grupul cu vârsta sub 65 de ani au prezentat hipertensiune arterială 17 pacienți (23 %) cărora li s-a administrat fostamatinib, față de 4 pacienți (11 %) la care s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9. Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu fostamatinib, iar cantitatea de R406 eliminată prin dializă este neglijabilă. Nu s-a înregistrat niciun caz de supradozaj în programul de dezvoltare clinică. În caz de supradozaj, medicul trebuie să monitorizeze atent pacientul pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor adverse, așa cum este descris la pct. 4.2 și să abordeze terapeutic reacțiile cu tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX09

Mecanism de acțiune

Acțiunea fostamatinibului este mediată eficace prin intermediul metabolitului său principal, R406, care este un inhibitor de tirozin kinază cu activitate demonstrată împotriva tirozin kinazei splenice (SYK). R406 inhibă transducția semnalului receptorilor celulelor B și al receptorilor activatori ai Fc, care joacă un rol esențial în răspunsurile celulare mediate de anticorpi. Metabolitul R406 al fostamatinibului reduce distrugerea trombocitelor mediată de anticorpi.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța fostamatinibului au fost demonstrate în două studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (C788-047 și C788-048) care au inclus pacienți adulți cu TPI persistentă (3-12 luni de la diagnosticare) sau cronică (mai mult de 12 luni de la diagnosticare), tratată anterior.

Studii randomizate, controlate cu placebo
Un număr total de 150 de pacienți cu TPI persistentă sau cronică, care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior (care a inclus corticosteroizi, imunoglobuline, splenectomie și/sau agoniști ai receptorului trombopoietinei) au fost înrolați în două studii identice, dublu-orb, controlate cu placebo, care au fost realizate în țări diferite.

Pentru fiecare studiu, pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 la administrarea de fostamatinib sau placebo, timp de 24 de săptămâni; randomizarea a fost stratificată în funcție de splenectomia efectuată anterior și de severitatea trombocitopeniei. A fost permisă terapia stabilă pentru TPI administrată simultan [glucocorticoizi (echivalentul a mai puțin de 20 mg prednison pe zi), azatioprină sau danazol], precum și tratamentul de urgență, la nevoie. Tuturor pacienților li s-a administrat inițial produs medicinal studiat la o doză de 100 mg de două ori pe zi (sau placebo corespunzător). Pe baza numărului de trombocite și a tolerabilității, s-a efectuat creșterea dozei la 150 mg de două ori pe zi (sau placebo corespunzător) la 86 % din pacienți în săptămâna 4 sau ulterior.

Pacienții înrolați în studiile controlate cu placebo au avut o vârstă mediană de 54 de ani (interval: 20-88 de ani; vârsta mediană în studiul C788-047 a fost de 57,0 ani, iar în studiul C788-048 a fost de 49,5 ani), iar majoritatea au fost femei (61 %) și făceau parte din rasa albă (93 %). Tratamentele anterioare pentru TPI au fost variate (mediană de 3, interval de 1-14), cele mai frecvente incluzând corticosteroizi (94 %), imunoglobuline (53 %) și agoniști ai receptorului trombopoietinei (agoniști ai R-TPO) (48 %). Cei mai mulți pacienți aveau TPI cronică (93 %), cu un timp median de la diagnosticarea TPI de 8,5 ani, iar 35 % fuseseră supuși splenectomiei. La nivelul de referință, numărul median de trombocite a fost de 16.000/µl [cu aproape jumătate (45 %) mai mic decât 15 000/µl] și 47 % urmau terapia stabilă pentru TPI. Din cei 102 pacienți cu TPI cărora li s-a administrat fostamatinib, 28 (27 %) aveau vârsta de 65 de ani sau peste, în timp ce 11 (11 %) aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

În studiul C788-047, au fost randomizați 76 de pacienți; 51 în grupul tratat cu fostamatinib și 25 în grupul cu administrare de placebo. În studiul C788-048, au fost randomizați 74 de pacienți; 50 în grupul tratat cu fostamatinib și 24 în grupul cu administrare de placebo. Eficacitatea fostamatinibului s-a bazat pe criteriul final primar de evaluare al răspunsului trombocitar stabil (cel puțin 50 000/µl, în cel puțin 4 din cele 6 vizite între săptămânile 14-24). Rezultatele studiilor C788-047 și C788-048 sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultate obținute din studiile clinice controlate cu placebo

Rezultatele studiilor	Parametri statistici	Studiul C788-047		Studiul C788-048		Studii grupate		Populația refractară[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)
Răspuns trombocitar stabil[1,2]	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	ÎI 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)
	Valoare p	p^3 = 0,0471		NS		p^3=0,0071		P^3=0,0287	
Eligibil pentru C788-049[4] în săptămâna 12[5]	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Studiu finalizat (săptămâna 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

[1] Include toți pacienții cărora li s-a măsurat numărul de trombocite și exclude pacienții al căror număr de trombocite a fost măsurat în urma tratamentului de urgență după săptămâna 10.
[2] Răspunsul trombocitar stabil a fost definit prospectiv ca fiind un număr de trombocite de cel puțin 50 000/µl, în cel puțin 4 din cele 6 vizite între săptămânile 14 și 24.
[3] Valoarea p din testul exact Fisher
[4] C788-049: studiu de extensie deschis
[5] Pacienții care nu au răspuns la tratament după 12 săptămâni au fost eligibili pentru înrolarea în studiul de extensie deschis.
[6] Populația de pacienți refractari, definită ca subgrupul de pacienți cărora li s-au administrat trei sau mai multe terapii anterioare pentru TPI
Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = nu s-a demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament

A fost observat un răspuns terapeutic inițial (număr de trombocite ≥ 50 000/µl) în decurs de 6 săptămâni pentru cei mai mulți dintre pacienții cu răspuns (11 din 17 pacienți cu răspuns) și în decurs de 12 săptămâni pentru toți pacienții cu răspuns stabil.

Printre pacienții care au prezentat răspuns stabil, numărul median de trombocite a crescut la 95 000/µl în vizitele ulterioare momentului inițial, cu un maximum de 150 000/µl. Produsul medicinal de urgență a fost necesar pentru 30 % și 45 % din pacienții cărora li s-a administrat fostamatinib sau, respectiv, placebo.

În cursul studiilor controlate cu placebo, incidența hemoragiei s-a înregistrat la 29 % și 37 % din pacienții din grupurile tratate cu fostamatinib și, respectiv, administrare de placebo. Incidența evenimentelor adverse moderate sau severe asociate cu hemoragia (16,3 % față de 9,9 %) și a evenimentelor adverse grave (10,2 % față de 5,0 %) a fost aproape de două ori mai mare în grupul cu administrare de placebo, comparativ cu grupul tratat cu fostamatinib. Doar un subiect tratat cu fostamatinib a prezentat un eveniment sever asociat cu hemoragia (contuzie), în timp ce trei subiecți din grupul cu administrare de placebo au prezentat evenimente severe (hemoragie gastrointestinală, menoragie și peteșii). În concluzie, au existat tendințe de evenimente adverse asociate cu hemoragia reduse în asociere cu fostamatinibul, comparativ cu placebo; diferențele între grupuri nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Subsetul de analize
Răspunsurile trombocitare ale pacienților tratați cu Tavlesse au fost analizate suplimentar, după cum se prezintă în tabelul 5. Rezultatele sunt prezentate atât pentru populația din studiile grupate (din studiile C788-047 și C788-048), cât și pentru populația de pacienți refractari, definită ca fiind subgrupul de pacienți cărora li s-au administrat anterior trei sau mai multe terapii pentru TPI. Pentru toți parametrii privind numărul de trombocite, rezultatele pentru populația centralizată sunt comparabile cu cele pentru populația de pacienți refractari.

Tabelul 5: Sinteza parametrilor privind numărul de trombocite pe subgrup de pacienți— populația de pacienți din studiile grupate (C788-047 și C788-048) și populația de pacienți refractari

Parametri	Populația din studiile grupate Fostamatinib N=101	Populația de pacienți refractari Fostamatinib N=72
Subiect cu răspuns trombocitar (≥50 000/µL) în săptămâna 12, n (%)		
Da	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Nu	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Modificarea numărului de trombocite față de valoarea inițială (/µL) în săptămâna 12		
Mediană	4 000	3 000
Interval	(-15 000, 220 000)	(-5 000, 159 000)
Numărul median de trombocite (/µL) în timp		
Mediană	22 000	16 750
Interval	(1 000, 254 500)	(1 000, 105 500)

Studiul de extensie
Studiul C788-049 este un studiu de extensie deschis. Pacienții din studiile C788-047 și C788-048 care au încheiat 24 de săptămâni de tratament sau care nu au răspuns la tratament după 12 săptămâni, au fost eligibili pentru înrolarea în acest studiu. Pacienții nu au știut alocarea inițială a tratamentului din studiul anterior (fostamatinib sau placebo), prin urmare doza lor inițială în acest studiu s-a bazat pe ultimul număr de trombocite al acestora.

În studiul C788-049, au fost înrolați 123 de pacienți, 44 de pacienți randomizați anterior pentru administrare de placebo și 79 de pacienți randomizați anterior pentru tratament cu fostamatinib.

Încrucișare pentru pacienții din grupul cu administrare de placebo: în cadrul unei analize definite prospectiv, pentru cei 44 de subiecți din grupul cu administrare de placebo în studiul anterior a fost evaluată stabilitatea răspunsului la fostamatinib (din primele 24 de săptămâni ale studiului) folosind datele obținute cu placebo pentru aceștia drept comparator pentru această determinare obiectivă. Zece din acești subiecți (22,7 %) (inclusiv un subiect unic care a fost clasificat ca având răspuns la placebo în studiul precedent) au îndeplinit criteriile pentru un răspuns stabil. Astfel, diferența de răspuns la fostamatinib, comparativ cu placebo a fost de 20,5 % (ÎI 95 % = 8,5-32,4).

Extensie: dintre pacienții care au obținut un răspuns stabil în studiile C788-047, C788-048 și C788-049, la 18 subiecți numărul de trombocite s-a menținut la cel puțin 50000/µl timp de 12 luni sau mai mult.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu fostamatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul trombocitopeniei la pacienții cu trombocitopenie imună (TPI) cronică, care a avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior (de exemplu, corticosteroizi), (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, promedicamentul fostamatinib este transformat rapid în metabolitul său activ R406, probabil prin intermediul enzimelor intestinale.

După administrarea orală a fostamatinibului, biodisponibilitatea medie absolută a R406 a fost de 55 % cu o mare variabilitate (interval 30-85 %). T_{max} median al R406 este de aproximativ 1,5 ore (interval: 1-4 ore). Concentrații neglijabile de fostamatinib au fost identificate în plasmă.

După administrarea orală a unei doze unice de fostamatinib 150 mg, estimările expunerii medii [± deviația standard (DS)] la R406 sunt de 550 (± 270) ng/ml pentru C_{max} și de 7080 (± 2 670) ng/ml pentru ASC. Expunerea la R406 este aproximativ proporțională cu doza până la doza de 200 mg de două ori pe zi (de 1,3 ori la doza de 150 mg). Acumularea R406 este de aproximativ 2-3 ori mai mare după administrarea dozei de două ori pe zi la valori ale dozei de 100-160 mg (de 0,67-1,06 ori la doza de 150 mg).

Distribuție

Fostamatinibul este puternic legat de proteinele plasmatice (98,3 % în plasma umană) și se distribuie reversibil în celulele sanguine. Volumul de distribuție mediu (± DS) al R406 la starea de echilibru este de 256 (± 92) l.

Metabolizare

Fostamatinibul este metabolizat la nivel intestinal de fosfataza alcalină la metabolitul activ principal, R406. R406 este metabolizat extensiv, în principal pe calea oxidării mediate de CYP450 (de CYP3A4) și a glucuronoconjugării (de UDP glucuronoziltransferază – UGT1A9). R406 este fracția predominantă din circulația sistemică, iar expunerea la metaboliții R406 a fost minimă.

Eliminare/Excreție

La om, media timpului de înjumătățire terminal (± DS) al R406 este de aproximativ 15 (± 4,3) ore. Aproximativ 20 % din doza marcată radioactiv administrată a fost recuperată în urină, în principal sub forma unui N-glucuronoconjugat al R406. Eliminarea renală a produsului medicinal nemetabolizat a fost scăzută. Cantitatea marcată radioactiv rămasă (~80 %) a fost recuperată în materiile fecale, fiind reprezentată în principal de 2 metaboliți principali ai R406.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica R406 este liniară și expunerea este aproximativ proporțională cu doza până la doza de 200 mg de două ori pe zi (de 1,3 ori la doza de 150 mg). Acumularea R406 este de aproximativ 2-3 ori mai mare după administrarea dozei de două ori pe zi la valori ale dozei de 100-160 mg (de 0,67-1,06 ori la doza de 150 mg).

Interacțiunea cu alimentele

Administrarea de fostamatinib în asociere cu o masă bogată în calorii și grăsimi (rezultând aproximativ 150, 250 și 500–600 de calorii din proteine, carbohidrați și, respectiv, grăsimi) a crescut valorile ASC și C_{max} ale R406 cu 23 % și, respectiv, 15 %, indicând faptul că fostamatinibul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că farmacocinetica fostamatinibului nu se modifică în funcție de vârstă, sex, rasă/etnie.

Farmacocinetica fostamatinibului nu se modifică la subiecții cu insuficiență renală [clearance-ul creatininei (Clcr) = 30 până la < 50 ml/min, estimat prin ecuația Cockcroft Gault] și boală renală în stadiu final care necesită dializă sau cu insuficiență hepatică (clasa A, B și C conform clasificării Child-Pugh).

5.3. Date preclinice de siguranță

În două studii cu fostamatinib (săruri de calciu și de sodiu) efectuate la șobolani, cu durata de 4 săptămâni, condrodistrofia capului femural a fost observată la unele animale din grupurile cu doza

cea mai mare (care erau încă în stadiul de pui/animale tinere pe perioada de tratament) și nu a fost complet reversibilă la sfârșitul perioadei de recuperare.

Într-un studiu cu durata de 1 lună efectuat la pui de iepuri, fostamatinibul a produs displazia cartilajului de creștere din articulația capătului proximal al femurului și din articulația femuro-tibială și a redus celularitatea măduvei osoase din femur și stern, la doze de 30 și 60 mg/kg/zi. Creșterea numărului de foliculi ovarieni degenerați/necrozați s-a produs la femele la toate dozele de fostamatinib (inclusiv la 10 mg/kg/zi). Modificările observate la cartilajele de creștere și la ovare sunt în concordanță cu un efect antiangiogen.

Într-un studiu cu durata de 2 ani, fostamatinibul nu a fost cancerigen la șoareci când a fost administrat prin gavaj oral la doze de până la 500/250 mg/kg/zi și nu a fost cancerigen la șobolani când a fost administrat prin gavaj oral la o doză de 45 mg/kg/zi. Fostamatinibul și metabolitul său activ principal (R406) nu au fost mutageni într-un test *in vitro* de mutație inversă pe bacterii (Ames) sau clastogeni într- un test *in vitro* privind aberațiile cromozomiale la nivelul limfocitelor umane sau al unui test *in vivo* pe micronucleii măduvei osoase la șoareci.

Studiile la animale nu au indicat efecte adverse asupra fertilității masculine. Dat fiind că nu există dovezi privind potențialul mutagen sau clastogen, nu sunt motive de îngrijorare privind malformațiile transmise pe linie paternă. În cadrul unui studiu de fertilitate cu fostamatinib administrat oral, parametrii privind împerecherea (de exemplu, perioada până la împerechere, capacitatea de reproducere), evaluarea spermei (de exemplu, număr și motilitate) și greutatea organelor (de exemplu, greutatea testiculelor) la masculii de șobolan nu au fost afectați de doze de până la 40 mg/kg/zi. Această doză determină o valoare ASC a R406 de aproximativ 3,8 ori mai mare decât cea a DMRO. Parametrii privind împerecherea și fertilitatea la femelele de șobolan nu au fost afectați de doze de până la 11 mg/kg/zi. Această doză ar determina o valoare ASC a R406 similară celei a DMRO. O ușoară scădere a ratelor de gestație și o creștere a pierderii post-implantare au fost observate la o doză de 25 mg/kg/zi. Această doză ar determina o valoare ASC a R406 de 2,6 ori mai mare decât cea a DMRO.

În studiile privind funcția de reproducere la animale, administrarea fostamatinibului la femelele gestante de șobolan și iepure în timpul organogenezei a produs efecte adverse asupra dezvoltării, inclusiv mortalitate embrio-fetală (pierdere post-implantare), tulburări de creștere (greutăți fetale reduse) și anomalii structurale (variații și malformații) la expuneri materne (ASC) de aproximativ 0,3 ori și, respectiv, 10 ori mai mari decât expunerea umană la doza maximă recomandată la om (DMRO).

O ușoară scădere a ratelor de gestație și o creștere a pierderii post-implantare au fost observate la femelele de șobolan. Studiile non-clinice au stabilit că administrarea fostamatinibului în timpul sarcinii poate crește riscul de pierdere a embrionului, de întârziere a creșterii și de producere a unor malformații specifice ale rinichilor (inclusiv agenezie) și ale țesuturilor urogenitale (de exemplu, ureter) asociate, precum și variații/malformații la nivelul vaselor importante și ale dezvoltării scheletului. Aceste efecte au fost în concordanță cu țintele cunoscute ale fostamatinibului, inclusiv SYK (țintă specifică), VEGFR-2 (țintă nespecifică) și Ret-kinaza (țintă nespecifică). Pe baza studiilor non-clinice, nu se așteaptă nicio problemă latentă asociată fertilității feminine după întreruperea tratamentului cu fostamatinib.

La femelele de șobolan și iepure gestante, s-a dovedit că R406 traversează placenta. În general, concentrațiile plasmatice materne ale R406 au fost mai mari decât concentrațiile plasmatice fetale ale R406.

La rozătoare, R406 a fost detectat în laptele matern în concentrații de 5 până la 10 ori mai mari decât în plasma maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Bicarbonat de sodiu
Amidonglicolat de sodiu, (tip A)
Povidonă (K30)
Stearat de magneziu

Filmul

Alcool polivinilic
Dioxid de titan
Macrogol (3350)
Talc
Oxid galben de fer
Oxid roșu de fer

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

5 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu folie de protecție din aluminiu, cu sigiliu de siguranță și capac alb din polipropilenă (PP), cu sistem de siguranță pentru copii, împreună cu două recipiente din PEÎD de culoare alb-opac care conțin silicagel ca desicant.

Ambalaje cu 30 și 60 de comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate

EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate

EU/1/19/1405/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 ianuarie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
fostamatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține fostamatinib disodic hexahidrat 126,2 mg, echivalent cu fostamatinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
A nu se îndepărta recipientele cu desican.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
fostamatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține fostamatinib disodic hexahidrat 126,2 mg, echivalent cu fostamatinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
A nu se îndepărta recipientele cu desicant.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate
fostamatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține fostamatinib disodic hexahidrat 189,3 mg, echivalent cu fostamatinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat.

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
A nu se îndepărta recipientele cu desicant.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate
fostamatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține fostamatinib disodic hexahidrat 189,3 mg, echivalent cu fostamatinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat.

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
A nu se îndepărta recipientele cu desicant.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
TAVLESSE 150 mg comprimate filmate
fostamatinib disodic hexahidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TAVLESSE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați TAVLESSE
3. Cum să luați TAVLESSE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TAVLESSE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TAVLESSE și pentru ce se utilizează

Ce este TAVLESSE
TAVLESSE conține substanța activă fostamatinib. Aceasta țintește în mod specific o enzimă numită tirozin kinază splenică, care joacă un rol important în distrugerea trombocitelor. Astfel, TAVLESSE limitează distrugerea trombocitelor de către sistemul imunitar și crește numărul de trombocite din organism. Acest lucru ajută la reducerea riscului de sângerare severă.

Pentru ce se utilizează TAVLESSE
TAVLESSE este utilizat pentru tratamentul adulților cu număr mic de trombocite din cauza trombocitopeniei imune (TPI) cronice, când tratamentul anterior pentru TPI nu a dat rezultate satisfăcătoare. TPI este o afecțiune autoimună, în care propriul sistem imunitar al organismului atacă și distruge trombocitele din sânge. Trombocitele sunt necesare pentru a ajuta la formarea cheagurilor și pentru a opri sângerarea.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați TAVLESSE

Nu luați TAVLESSE
- dacă sunteți alergic la fostamatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții
Înainte să luați TAVLESSE, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre starea dumneavoastră de sănătate, în special dacă:
- aveți tensiune arterială mare;
- aveți probleme cu ficatul;
- rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă;

- alăptați sau intenționați să alăptați.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă manifestați oricare din următoarele simptome în timpul tratamentului cu acest medicament:

- dacă aveți tensiune arterială mare (hipertensiune arterială). Apariția sau agravarea tensiunii arteriale mari este frecventă la persoanele tratate cu TAVLESSE și poate fi severă. Medicul dumneavoastră vă va verifica tensiunea arterială în mod regulat în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate recomanda un medicament pentru tensiunea arterială sau vă poate schimba medicamentul actual pentru tratarea tensiunii arteriale. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți dureri de cap, stări de confuzie, amețeli, dureri în piept sau dificultăți la respirație;
- dacă pielea sau ochii vi se îngălbenesc (icter) sau dacă abdomenul vă doare sau vi se umflă, dacă vi se umflă picioarele sau gleznele, dacă aveți mâncărimi ale pielii, urină anormal de închisă la culoare, scaune deschise la culoare sau cu sânge sau scaune de culoare foarte închisă, oboseală cronică, greață sau vărsături și pierdere a poftei de mâncare. Modificările valorilor analizelor de sânge pentru funcția ficatului sunt frecvente în asociere cu acest medicament. Acestea pot fi simptomele unor probleme cu ficatul. Este posibil să apară probleme cu ficatul și acestea pot fi severe. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize de sânge pentru a verifica cât de bine vă funcționează ficatul în timpul tratamentului cu acest medicament;
- dacă aveți diaree. Aceasta este frecventă la persoanele tratate cu acest medicament și poate fi severă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diaree în timpul tratamentului cu acest medicament. Medicul vă poate recomanda modificări ale regimului alimentar, să beți mai multă apă sau vă poate da un medicament antidiareic pentru a vă ameliora simptomele;
- dacă aveți febră mare (un semn de infecție gravă), frisoane, vă simțiți rău sau aveți o stare generală de rău. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize de sânge pentru a vă verifica numărul de globule albe din sânge și este posibil să vi se spună despre o scădere a numărului de globule albe (neutropenie). Scăderea numărului de globule albe din sânge este frecventă în asociere cu acest medicament și poate fi severă. Acest lucru vă poate crește riscul de infecții, inclusiv de infecții grave.

Copii și adolescenți
TAVLESSE nu trebuie utilizat la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Medicamentul nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

TAVLESSE împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

TAVLESSE luat împreună cu anumite alte medicamente poate afecta modul în care acționează aceste medicamente, așa cum și alte medicamente pot afecta modul în care acționează TAVLESSE.
În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele din această listă:

- Ketoconazol - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea infecțiilor fungice;
- Rifampicină - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea infecțiilor bacteriene;
- Simvastatină sau rosuvastatină - aceste medicamente se utilizează de obicei pentru tratarea valorilor mari ale colesterolului;
- Digoxină - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea diferitelor afecțiuni ale inimii, cum ar fi fibrilație atrială, flutter atrial și insuficiență cardiacă;
- Midazolam - acest medicament se utilizează de obicei pentru sedare sau pentru tratarea anxietății;
- Anticoagulante - aceste medicamente se utilizează de obicei pentru prevenirea coagulării sângelui;
- Nelfinavir - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea infecției cu HIV;
- Verapamil - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea diferitelor afecțiuni ale inimii, cum ar fi tensiune arterială mare;
- Ranitidină - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea arsurilor din regiunea stomacului;

- Etinilestradiol - acest medicament se utilizează de obicei ca măsură de contracepție;
- Pioglitazonă - acest medicament se utilizează de obicei pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Femei gravide
TAVLESSE este contraindicat în timpul sarcinii. Acesta poate avea efecte nocive asupra fătului sau îi poate cauza malformații.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, trebuie să utilizați metode contraceptive eficace în timp ce luați TAVLESSE și trebuie să continuați să utilizați măsuri contraceptive eficace timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament.

Alăptarea
Nu se recomandă utilizarea TAVLESSE în timpul alăptării. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu TAVLESSE și timp de cel puțin o lună după ultima doză.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Fertilitatea
TAVLESSE poate afecta capacitatea unei femei de a rămâne gravidă și de a avea copii. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă acesta este un motiv de îngrijorare pentru dumneavoastră. Nu există niciun impact asupra bărbaților.

TAVLESSE conține sodiu

[TAVLESSE 100 mg comprimate filmate] Acest produs medicinal conține sodiu 23 mg (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) în fiecare comprimat. Această cantitate echivalează cu 1,2 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu recomandată pentru un adult.

[TAVLESSE 150 mg comprimate filmate] Acest produs medicinal conține sodiu 34 mg (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) în fiecare comprimat. Această cantitate echivalează cu 1,7 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum să luați TAVLESSE

Cât de mult să luați
Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înainte de a începe tratamentul, medicul dumneavoastră vă va controla numărul de trombocite.

Doza recomandată de TAVLESSE este de 100 mg de două ori pe zi (un comprimat de 100 mg).

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă va verifica numărul de trombocite în timpul tratamentului cu TAVLESSE și este posibil să vă modifice doza, dacă este necesar.

După începerea tratamentului cu TAVLESSE, doza poate fi crescută la 150 mg de două ori pe zi (un comprimat de 150 mg), în funcție de numărul de trombocite și de tolerabilitate. Nu trebuie depășită o doză zilnică de 300 mg (două comprimate de 150 mg).

Dacă nu răspundeți la tratamentul cu fostamatinib, medicul dumneavoastră va opri tratamentul.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau tensiune arterială mare, medicul dumneavoastră poate să vă recomande începerea tratamentului cu o doză mai mică.
Dacă aveți reacții adverse grave (cum ar fi tensiune arterială mare, probleme cu ficatul, diaree sau scădere a numărului de globule albe din sânge), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate opri tratamentul temporar sau permanent.

Cum să luați TAVLESSE
Înghițiți comprimatele întregi, cu apă.

TAVLESSE poate fi luat cu alimente sau între mese.

Dacă aveți dureri de stomac, luați comprimatele cu alimente.

Dacă vărsați
Dacă vărsați în orice moment după ce ați luat TAVLESSE, nu luați un comprimat suplimentar. Luați următoarea doză la momentul programat obișnuit.

Dacă luați mai mult TAVLESSE decât trebuie
Dacă luați prea mult TAVLESSE, contactați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistul sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați TAVLESSE
Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următoarea doză la momentul programat obișnuit.

Dacă încetați să luați TAVLESSE
Este important să luați TAVLESSE atât timp cât vi-l prescrie medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați acest medicament TAVLESSE, cu excepția cazului în care medicul dumneavoatră vă indică acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave
TAVLESSE poate provoca reacții adverse grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave, fie pentru prima dată, fie dacă se agravează (vezi și pct. 2):

- febră mare. Febra a fost asociată cu valori scăzute ale numărului globulelor albe (neutropenie febrilă) sau cu infecții;
- diaree;
- infecție sau inflamație a plămânilor (pneumonie). Simptomele includ senzație de lipsă de aer, dureri în piept și producere de mucus modificat la culoare;
- icter, durere și umflare a abdomenului, umflare a picioarelor sau a gleznelor, mâncărimi ale pielii, urină anormal de închisă la culoare, scaune deschise la culoare sau cu sânge sau scaune de

culoare foarte închisă, oboseală cronică, greață sau vărsături, pierdere a poftei de mâncare. Acestea pot fi simptomele unor probleme cu ficatul;

creștere severă a tensiunii arteriale care poate duce la accident vascular cerebral (criză hipertensivă). Simptomele sunt dureri de cap, confuzie, amețeală.

Alte reacții adverse
Pe lângă reacțiile adverse grave menționate mai sus, puteți avea și alte reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):
- tulburări gastro-intestinale, cum ar fi diaree, greață sau vărsături și mișcări exagerate ale intestinelor;
- tensiune arterială mare;
- rezultate anormale ale analizelor de sânge care arată starea de funcționare a ficatului;
- amețeli.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):
- număr scăzut de globule albe în sânge sau neutropenie
- dureri de stomac;
- durere în piept;
- oboseală (extenuare);
- simptome asemănătoare gripei;
- infecții ale nasului și gâtului, cum ar fi dureri în gât și răceală obișnuită;
- infecție a căilor respiratorii, cum ar fi bronșită;
- modificări ale gustului;
- erupție pe piele;
- dureri de cap.

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TAVLESSE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TAVLESSE

- Substanța activă este fostamatinib disodic hexahidrat.
  TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
  TAVLESSE 150 mg comprimate filmate
- Celelalte componente sunt:
  - Manitol, bicarbonat de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), povidonă (K30), stearat de magneziu. Consultați secțiunea 2.
  - Filmul: alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol (3350), talc, oxid galben de fer, oxid roșu de fer.

Cum arată TAVLESSE și conținutul ambalajului

TAVLESSE 100 mg comprimate filmate
Comprimatul filmat este rotund, cu ambele fețe curbate, acoperit cu un film portocaliu închis.
Comprimatele sunt marcate cu un „R" pe o față și cu „100" pe fața opusă.
Este disponibil în flacoane cu 30 și 60 de comprimate filmate. Fiecare flacon conține 2 recipiente cu desicant.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

TAVLESSE 150 mg comprimate filmate
Comprimatul filmat este oval, cu ambele fețe curbate, acoperit cu un film portocaliu deschis.
Comprimatele sunt marcate cu un „R" pe o față și cu „150" pe fața opusă.
Este disponibil în flacoane cu 30 și 60 de comprimate filmate. Fiecare flacon conține 2 recipiente cu desicant.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona – Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/en