

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 126,2 mg de fostamatinib disodique hexahydraté, équivalent à 100 mg de fostamatinib.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé de 100 mg contient 23 mg de sodium (provenant des excipients et du fostamatinib disodique hexahydraté).

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 189,3 mg de fostamatinib disodique hexahydraté, équivalent à 150 mg de fostamatinib.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé de 150 mg contient 34 mg de sodium (provenant des excipients et du fostamatinib disodique hexahydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds d'environ 9,0 mm, biconvexes, de couleur orange foncé, portant sur une face l'inscription «100» et sur l'autre «R».

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ovales d'environ 7,25 mm x 14,5 mm, biconvexes, de couleur orange clair, portant sur une face l'inscription «150» et sur l'autre «R».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TAVLESSE est indiqué pour le traitement de la thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par fostamatinib devrait être mis en place et poursuivi sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

Le schéma posologique du fostamatinib doit être individualisé sur la base de la numération plaquettaire du patient. La plus faible dose de fostamatinib permettant d'obtenir et de maintenir une numération plaquettaire au moins égale à 50 000/ μ L doit être utilisée. Les ajustements posologiques sont fondés sur la réponse obtenue en termes de numération plaquettaire ainsi que sur la tolérance (voir tableau 2).

La dose initiale recommandée de fostamatinib est de 100 mg deux fois par jour.

Après l'instauration du traitement par fostamatinib, la dose peut être portée à 150 mg deux fois par jour après 4 semaines, sur la base de la numération plaquettaire et de la tolérance. La dose quotidienne ne doit pas excéder 300 mg.

Dose oubliée

En cas d'omission d'une prise de fostamatinib, les patients doivent prendre la dose suivante à son heure habituelle.

Abandon du traitement

Le traitement par fostamatinib doit être abandonné au bout de 12 semaines si la numération plaquettaire n'atteint pas un niveau suffisant pour éviter des saignements cliniquement importants.

Surveillance et modifications de la posologie

Il est recommandé d'adapter la dose de fostamatinib en fonction de la tolérance et de la numération plaquettaire. La gestion de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption de la dose, une réduction de la dose, ou un abandon du traitement (voir tableaux 1 et 2).

L'hématologie clinique, la tension artérielle et les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés régulièrement tout au long du traitement par fostamatinib (voir rubrique 4.4) et le dosage doit être ajusté comme indiqué dans le tableau 1. Par exemple, si, au moment de l'apparition d'un effet indésirable, le patient prend la dose maximale, la première réduction de dose sera de 300 mg/jour à 200 mg/jour.

Tableau 1: Schéma de réduction de la posologie

Dose quotidienne	Mode d'administration	
	matin	soir
300 mg/jour	150 mg	150 mg
200 mg/jour	100 mg	100 mg
150 mg/jour	150 mg ¹	---
100 mg/jour ²	100 mg ¹	---

¹ En cas de prise quotidienne unique, le fostamatinib doit être pris le matin.

² Si une réduction de la dose en dessous de 100 mg/jour est nécessaire, abandonner le traitement par fostamatinib.

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Actions recommandées
Hypertension	
Stade 1: pression systolique entre 130 et 139 mmHg ou diastolique entre 80 et 89 mmHg	<p>Instaurer un traitement par antihypertenseurs ou augmenter la dose chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru et ajuster au besoin jusqu'à ce que la tension artérielle (TA) soit contrôlée.</p> <p>Si la TA cible n'est pas atteinte au terme de 8 semaines, réduire la dose quotidienne de fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).</p>
Stade 2: pression systolique à partir de 140 mmHg ou diastolique à partir de 90 mmHg	<p>Instaurer un traitement par antihypertenseurs ou augmenter la dose et ajuster au besoin jusqu'à ce que la TA soit contrôlée.</p> <p>Si la TA reste supérieure ou égale à 140/90 mmHg durant plus de 8 semaines, réduire la dose quotidienne de fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).</p> <p>Si la TA reste supérieure ou égale à 160/100 mmHg durant plus de 4 semaines malgré un traitement énergique par antihypertenseurs, interrompre ou abandonner l'administration de fostamatinib.</p>
Crise hypertensive: pression systolique supérieure à 180 mmHg et/ou diastolique supérieure à 120 mmHg	<p>Interrompre ou abandonner l'administration de fostamatinib.</p> <p>Instaurer un traitement par antihypertenseurs ou augmenter la dose et ajuster au besoin jusqu'à ce que la TA soit contrôlée. Si la TA est ramenée en dessous de la TA cible, reprendre le traitement par fostamatinib à la même dose quotidienne.</p> <p>Si la TA atteint ou dépasse 160/100 mmHg de manière répétée durant plus de 4 semaines malgré un traitement énergique par antihypertenseurs, abandonner le traitement par fostamatinib.</p>
Hépatotoxicité	
Le taux d'ASAT/ALAT est supérieur ou égal à 3 x LSN et inférieur à 5 x LSN	<p>Si le patient est symptomatique (par exemple: nausées, vomissements, douleurs abdominales):</p> <p>Interrompre le traitement par fostamatinib.</p> <p>Contrôler les tests de la fonction hépatique (TFH) toutes les 72 heures jusqu'à ce que les valeurs d'ALAT/ASAT ne soient plus élevées (en dessous de 1,5 x LSN), avec une BL totale restant inférieure à 2 x LSN.</p> <p>Reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).</p>
	<p>Si le patient est asymptomatique:</p> <p>Contrôler les tests de la fonction hépatique toutes les 72 heures jusqu'à ce que les valeurs d'ALAT/ASAT soient en dessous de 1,5 x LSN, avec une BL totale restant inférieure à 2 x LSN.</p> <p>Envisager une interruption ou une réduction de la dose de fostamatinib si les valeurs d'ALAT/ASAT et BL totale restent dans cet intervalle (ASAT/ALAT comprise entre 3 et 5 x LSN et BL totale restant inférieure à 2 x LSN).</p> <p>En cas d'interruption, reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1) lorsque le taux d'ALAT/ASAT n'est plus élevé (en dessous de 1,5 x LSN), avec une BL totale restant inférieure à 2 x LSN.</p>

Effets indésirables	Actions recommandées
Le taux d'ASAT/ALAT est supérieur ou égal à 5 x LSN et la BL totale est inférieure à 2 x LSN	Interrompre le traitement par fostamatinib. Contrôler les TFH toutes les 72 heures: si les valeurs d'ASAT et ALAT descendent, recommencer le test jusqu'à ce qu'elles ne soient plus élevées (en dessous de 1,5 x LSN) avec une BL totale restant inférieure à 2 fois la LSN; reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1). Si les valeurs d'ASAT/ALAT restent supérieures ou égales à 5 x LSN durant deux semaines ou plus, abandonner le traitement par fostamatinib.
Le taux d'ASAT/ALAT est supérieur ou égal à 3 x LSN et la BL totale est supérieure à 2 x LSN	Abandonner le traitement par fostamatinib.
Taux de BL non conjuguée (indirecte) élevé en l'absence d'autres anomalies des TFH	Poursuivre le traitement par fostamatinib avec une surveillance fréquente car une élévation isolée de la BL non conjuguée (indirecte) peut être due à une inhibition de l'UGT1A1.
Diarrhée	
Diarrhée	Prendre en charge la diarrhée à l'aide de mesures d'appoint (par exemple, modifications du régime alimentaire, hydratation et/ou médication antidiarrhéique) au plus tôt après l'apparition des symptômes et jusqu'à leur disparition. Si les symptômes deviennent sévères (grade 3 ou plus), interrompre temporairement la prise de fostamatinib. Si la diarrhée devient légère (grade 1), reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).
Neutropénie	
Neutropénie	Si la numération absolue des neutrophiles est diminuée (NAN inférieure à $1,0 \times 10^9/L$) et reste faible après 72 heures, interrompre temporairement le traitement par fostamatinib jusqu'à résolution (NAN supérieure à $1,5 \times 10^9/L$). Reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).

ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; TA= tension artérielle; BL = bilirubine;

LSN = limite supérieure de la normale; NAN = numération absolue des neutrophiles

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Le fostamatinib ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la fonction hépatique doit être surveillée tout au long du traitement par fostamatinib. Un ajustement du schéma posologique en fonction de la numération plaquettaire et de la tolérance peut être nécessaire (voir tableaux 1 et 2 et rubrique 4.4).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Le fostamatinib ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison d'effets indésirables observés sur des os en croissance active dans des études non cliniques (voir rubrique 5.3).

Mode d'administration

Le fostamatinib est destiné à une utilisation orale.

Les comprimés doivent être pris deux fois par jour, entiers avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En cas de troubles gastriques, les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les informations sont basées sur une population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, sauf indication contraire.

Excipients:

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés contient 23 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés contient 34 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Hypertension

Sur l'intervalle des doses étudié chez des volontaires sains, l'effet de R406 (le principal métabolite actif du fostamatinib) sur la TA semble dose-dépendant et varie selon les sujets. Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, une élévation de la tension artérielle, allant parfois jusqu'à l'hypertension, a été observée chez les patients traités par fostamatinib. Une crise hypertensive est survenue chez 1 patient (1 %). Les patients ayant des antécédents d'hypertension peuvent être plus susceptibles de présenter une hypertension après la prise de fostamatinib. Dans des études cliniques, les effets sur la tension artérielle ont disparu dans un délai d'une semaine après l'arrêt du traitement.

La tension artérielle du patient doit être surveillée toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilité, puis à fréquence mensuelle, et le traitement antihypertenseur doit être adapté ou instauré de manière à permettre le maintien d'une tension artérielle contrôlée lors du traitement par fostamatinib. Si l'élévation de la tension artérielle persiste malgré un traitement approprié, le médecin doit envisager l'interruption, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement par fostamatinib (voir rubrique 4.2).

Anomalies des tests de la fonction hépatique et risque d'hépatotoxicité

Dans les études contrôlées contre placebo, les essais en laboratoire présentaient des taux maximums d'ALAT/ASAT supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 9 % des patients recevant du fostamatinib et aucun patient recevant un placebo.

Des données éparses évoquent une augmentation du risque d'hyperbilirubinémie chez les patients présentant des polymorphismes génétiques de l'UGT1A1, par exemple un syndrome de Gilbert. Ces patients doivent faire l'objet de visites médicales fréquentes (voir rubrique 4.2).

Chez tous les patients, les transaminases revenaient généralement aux taux initiaux dans un délai de 2 à 6 semaines après la modification de la posologie. Pendant le traitement, le médecin doit contrôler les tests de la fonction hépatique à une fréquence mensuelle. Si les taux d'ALAT ou ASAT dépassent 3 fois la LSN, le médecin doit gérer l'hépatotoxicité par une interruption temporaire, une réduction de la dose ou un abandon du traitement. Une augmentation concomitante de la bilirubine totale au-delà de 2 fois la LSN doit entraîner l'abandon du traitement (voir rubrique 4.2).

Numération formule sanguine (NFS)

Le médecin doit surveiller la NFS, notamment la numération plaquettaire, tous les mois jusqu'à l'atteinte d'un nombre de plaquettes stable (d'au moins 50 000/ μ L). Par la suite, le médecin doit continuer à surveiller régulièrement la NFS, y compris les neutrophiles.

Diarrhée

La diarrhée est l'effet indésirable le plus courant lors du traitement par fostamatinib, mais une diarrhée sévère est survenue chez 1 % des patients. Les patients doivent être surveillés afin de déceler l'apparition d'une diarrhée, et pris en charge à l'aide de mesures d'appoint (par exemple, modifications du régime alimentaire, hydratation et/ou médication antidiarrhéique) au plus tôt après l'apparition des symptômes. Si la diarrhée devient sévère (stade 3 ou plus), l'administration de fostamatinib doit être réduite, interrompue ou abandonnée (voir rubrique 4.2).

Neutropénie

Une neutropénie est survenue chez 7 % des patients traités par fostamatinib; une neutropénie fébrile est apparue chez 1 % des patients. Les patients présentant une neutropénie peuvent être plus sensibles aux infections.

Le médecin doit contrôler chaque mois la numération absolue des neutrophiles. Le médecin doit gérer la toxicité par l'interruption, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement par fostamatinib (voir rubrique 4.2).

Infections

Des infections, y compris une pneumonie et des infections de l'appareil respiratoire, ont été signalées lors des essais cliniques (voir rubrique 4.8).

Le patient doit être surveillé afin de déceler toute infection survenant pendant le traitement. Le médecin doit évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement en cas d'infection.

Remodelage osseux

Il a été démontré in vitro que le fostamatinib ciblait non seulement la SYK mais également d'autres tyrosine kinases qui participent au métabolisme osseux (tels que VEGFR, RET), de ce fait l'éventuelle présence d'effets secondaires sur le remodelage osseux ou la formation osseuse reste indéterminée, en particulier chez les patients atteints d'ostéoporose, les patients présentant des fractures ou les jeunes adultes chez lesquels la soudure épiphysaire n'est pas encore survenue. Ces patients doivent être suivis de plus près. Le médecin doit évaluer en profondeur le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement durant la guérison d'une fracture osseuse.

4.5. Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions:

Effets d'autres médicaments sur le fostamatinib

L'utilisation concomitante de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg une fois par jour pendant 8 jours), avec une dose unique de 150 mg de fostamatinib, a entraîné une diminution de 75 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de 59 % de la C_{max} de R406.

L'utilisation concomitante du fostamatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 réduit l'exposition à R406, ce qui peut entraîner une réduction de l'efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante du fostamatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante du fostamatinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente l'exposition à R406 (le principal métabolite actif), ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables. Le patient doit être surveillé afin de déceler des réactions de toxicité au fostamatinib pouvant nécessiter une réduction de la posologie (voir tableau 2) s'il est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. En cas de traitement de courte durée par un inhibiteur puissant du CYP3A4, par exemple par antifongique ou antibactérien, des réductions de dose peuvent s'avérer nécessaires dès le début du traitement supplémentaire. Une division par deux de la fréquence d'administration (c'est-à-dire de 150 mg deux fois par jour à 150 mg une fois par jour, ou de 100 mg deux fois par jour à 100 mg une fois par jour) de fostamatinib en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est justifiée. Le médecin devrait envisager la reprise de la posologie de fostamatinib utilisée avant la prise concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 deux à trois jours après l'arrêt de l'inhibiteur.

L'utilisation concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (200 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours) avec une dose unique de 80 mg de fostamatinib (0,53 fois la dose de 150 mg) a entraîné une augmentation de 102 % de l'ASC et de 37 % de la C_{max} de R406.

Les médicaments suivants ont également un potentiel d'inhibition du CYP3A4 puissant en cas de coadministration avec le fostamatinib:

bocéprévir, cobicistat, conivaptan, danoprévir et ritonavir, elvitégravir et ritonavir, jus de pamplemousse, indinavir et ritonavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir et ritonavir, paritaprévir et ritonavir et (ombitasvir et/ou dasabuvir), posaconazole, ritonavir, saquinavir et ritonavir, télaprévir, tipranavir et ritonavir, troléandomycine, voriconazole, clarithromycine, diltiazem, idélalisib, néfazodone, nelfinavir

L'utilisation concomitante de la vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4 (80 mg trois fois par jour pendant 4 jours) avec une dose unique de 150 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 39 % de l'ASC et de 6 % de la C_{max} de R406 (le principal métabolite actif).

L'augmentation du pH gastrique n'a pas d'incidence sur l'exposition à R406

La coadministration de fostamatinib avec 150 mg de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂ qui augmente le pH gastrique, n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'exposition à R406.

Effets du fostamatinib sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

L'utilisation concomitante de fostamatinib peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à certains médicaments substrats du CYP3A4. Les patients doivent être surveillés afin de déceler des réactions de toxicité aux médicaments substrats du CYP3A4 pouvant nécessiter une réduction de la dose s'ils sont pris en concomitance avec du fostamatinib.

L'utilisation concomitante de simvastatine (dose unique de 40 mg) avec deux prises par jour de 100 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 64 % de l'ASC et de 113 % de la C_{max} de la simvastatine ainsi qu'une augmentation de 66 % de l'ASC et de 83 % de la C_{max} de la simvastatine acide.

L'utilisation concomitante de midazolam (dose unique de 7,5 mg) avec deux prises par jour de 100 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 23 % de l'ASC et de 9% de la C_{max} du midazolam.

L'utilisation concomitante d'un contraceptif hormonal combiné contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol avec deux prises par jour de 100 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 28 % de l'ASC et de 34 % de la C_{max}.

Substrats de la BCRP et de la P-gp

L'utilisation concomitante de fostamatinib peut entraîner une augmentation des concentrations de substrats de la P-gp (tels que la digoxine) et de la BCRP (tels que la rosuvastatine). Les toxicités de ces médicaments doivent être surveillées étant donné qu'une réduction de la posologie peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec fostamatinib. En ce qui concerne la rosuvastatine, le passage à un autre traitement doit être envisagé et, pour la digoxine, un suivi thérapeutique supplémentaire pourrait s'avérer nécessaire.

L'utilisation concomitante de rosuvastatine (dose unique de 20 mg) avec deux prises par jour de 100 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 95 % de l'ASC et de 88 % de la C_{max} de la rosuvastatine.

L'utilisation concomitante de digoxine (0,25 mg une fois par jour) avec deux prises par jour de 100 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 37 % de l'ASC et de 70 % de la C_{max} de la digoxine.

Substrats du CYP2C8

L'utilisation concomitante de fostamatinib n'a pas d'incidence sur l'exposition à des médicaments substrats du CYP2C8. Aucun ajustement de la posologie des médicaments substrats du CYP2C8 n'est nécessaire.

L'utilisation concomitante de pioglitazone (dose unique de 30 mg) avec deux prises par jour de 100 mg de fostamatinib a entraîné une augmentation de 18 % de l'ASC et une diminution de 17 % de la C_{max} de la pioglitazone. L'ASC et la C_{max} de l'hydroxypioglitazone ont diminué respectivement de 10 % et de 9 %.

Effet sur la warfarine

Étant donné que l'inhibition de la SYK peut avoir des effets potentiels sur l'agrégation plaquettaire, l'activité anticoagulante (par exemple, l'INR) doit être surveillée, le cas échéant, lorsque des anticoagulants à index thérapeutique étroit, tels que la warfarine, sont administrés conjointement avec le fostamatinib.

L'administration conjointe avec un inhibiteur de JAK, des agonistes du récepteur TPO, le rituximab et d'autres immunomodulateurs n'a pas été étudiée.

Études in vitro

Dans les études in vitro, le fostamatinib est un inhibiteur du transporteur d'efflux de la P-gp humaine.

Le CYP3A4 et l'UGT1A9 sont impliqués dans le métabolisme de R406. R406 est un substrat de la P-gp mais pas des autres transporteurs majeurs (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 et BCRP). R406 peut inhiber l'action du CYP3A4 et de la BCRP et induire l'action du CYP2C8. R406 n'est pas un inhibiteur du CYP2C8 ni de l'UGT2B7.

R406 est un inhibiteur de l'UGT1A1. L'inhibition de l'UGT1A1 peut entraîner une augmentation de la bilirubine non conjuguée en l'absence d'autres anomalies des TFH. Les patients doivent être surveillés afin de déceler toute réaction de toxicité aux médicaments qui sont en grande partie métabolisés par l'UGT1A1.

Bien que R406 ne présente aucune action inhibitrice de l'UGT2B7 in vitro et soit considéré comme un inhibiteur faible de l'UGT1A1 in vivo, son effet sur les autres UGT n'a pas été déterminé. Le potentiel d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique en cas de coadministration avec de l'acétaminophène reste donc indéterminé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins un mois après la prise de la dernière dose.

Grossesse

Sur la base des résultats des études chez l'animal et de son mécanisme d'action, le fostamatinib peut avoir des effets nocifs sur le fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour un fœtus.

Les grossesses survenant pendant les essais cliniques ont résulté en des naissances de nouveau-nés en bonne santé ainsi qu'en des mort-nés et des avortements spontanés/fausses couches (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Si une patiente tombe enceinte lors du traitement par fostamatinib, celui-ci doit être interrompu. Le fostamatinib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le fostamatinib et les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de métabolites de fostamatinib dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par fostamatinib et durant au moins un mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du fostamatinib sur la fertilité humaine. Étant donné la constatation de taux de grossesse réduits dans les études chez l'animal, il se peut que le fostamatinib affecte la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité masculine. Étant donné qu'il n'existe aucune preuve de potentiel mutagène ou clastogène, il n'y a pas lieu de s'inquiéter d'anomalies congénitales médianes par le père.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fostamatinib ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le patient doit éviter de conduire des voitures ou d'utiliser des machines en cas de sensation de vertige.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études sur la TPI contrôlées contre placebo, les effets indésirables graves comprenaient neutropénie fébrile, diarrhée, pneumonie et crise hypertensive, chacun étant survenu chez 1 % des patients recevant du fostamatinib. En outre, les effets indésirables sévères observés chez les patients recevant du fostamatinib comprenaient dyspnée et hypertension (2 % dans les deux cas) et neutropénie, arthralgie, douleur thoracique, diarrhée, vertiges, néphrolithiase, douleur aux extrémités, douleur dentaire, syncope et hypoxie (1 % chacun).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés sur la base des essais cliniques contrôlés contre placebo et organisés par classe de systèmes d'organes (CSO) principale pour chaque terme privilégié de MedDRA. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence au sein de chaque CSO et présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3: Tableau récapitulatif des effets indésirables

CSO de MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Effets indésirables peu fréquents	Pneumonie
	Effets indésirables fréquents	Infection des voies aériennes supérieures, infection de l'appareil respiratoire, bronchite, infection des voies aériennes inférieures, infection virale des voies aériennes supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Effets indésirables fréquents	Neutropénie, neutropénie fébrile
Affections du système nerveux	Effets indésirables très fréquents	Étourdissements
	Effets indésirables fréquents	Dysgueusie, céphalée
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Effets indésirables peu fréquents	Crise hypertensive
Affections gastro-intestinales	Effets indésirables très fréquents	Diarrhée, nausées, selles fréquentes
	Effets indésirables fréquents	Douleur abdominale haute, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Effets indésirables fréquents	Rash, rash érythémateux, rash maculeux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Effets indésirables fréquents	Douleur thoracique, fatigue, syndrome grippal
Investigations	Effets indésirables très fréquents	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, pression artérielle augmentée, pression diastolique anormale, pression diastolique augmentée, pression systolique augmentée, enzyme hépatique augmentée, test hépatique anormal
	Effets indésirables fréquents	Neutrophiles diminués

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables associés au fostamatinib les plus couramment rapportés étaient l'hypertension, les anomalies des tests de la fonction hépatique, la diarrhée, la neutropénie et les infections.

Hypertension

Les augmentations de la tension artérielle étaient fonction de la dose dans les études initiales du fostamatinib chez des sujets sains (voir rubrique 4.4). Les épisodes d'hypertension étaient réversibles dans les jours suivant l'interruption du traitement chez ces sujets.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables d'hypertension ont été signalés chez 27,5 % des patients recevant du fostamatinib et 12,5 % des patients recevant un placebo dans les études contrôlées contre placebo. Les effets indésirables d'hypertension étaient généralement d'intensité légère ou modérée, dont deux patients recevant du fostamatinib et un sujet recevant un placebo ont présenté un épisode d'hypertension sévère. Les crises hypertensives ont été signalées au titre des effets indésirables graves et sont survenues chez un patient (1 % des patients) recevant du fostamatinib. Une modification de la dose (réduction ou interruption) a été requise chez quatre patients recevant du fostamatinib et aucun patient sous placebo. Le médicament à l'étude a été retiré en raison d'un effet indésirable d'hypertension chez un patient sous placebo et aucun patient recevant du fostamatinib.

Environ 20 % des patients recevant du fostamatinib ont nécessité au moins une intervention pour des événements d'hypertension: augmentation du traitement antihypertenseur et/ou instauration d'un nouveau traitement antihypertenseur.

Anomalies des tests de la fonction hépatique et risque d'hépatotoxicité

Des augmentations légères à modérées des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) ont été observées chez des sujets traités par fostamatinib dans les études de phase 1 chez des volontaires sains, plus fréquemment aux doses les plus élevées de l'étude (250 mg par voie orale deux fois par jour). Ces changements étaient légers et tous étaient réversibles (voir rubrique 4.4).

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables liés à une élévation de la transaminase (ALAT augmentée et ASAT augmentée) ont été signalés respectivement chez 11 % et 9 % des patients recevant du fostamatinib. Toutes les élévations de la transaminase étaient légères ou modérées en termes de sévérité et une modification de la dose (réduction de la dose ou interruption du traitement) a été requise chez huit patients. Un patient a arrêté la prise de fostamatinib en raison d'une élévation de la transaminase (ALAT augmentée); cet événement a été résolu après l'arrêt du traitement.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, les analyses en laboratoire présentaient des taux maximums d'ALAT/ASAT supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 9 % des patients recevant du fostamatinib et aucun patient recevant un placebo. Les taux maximums d'ALAT et/ou d'ASAT étaient supérieurs à 10 fois la LSN chez un patient recevant du fostamatinib. Les transaminases augmentées sont revenues aux taux initiaux dans un délai de 2 à 4 semaines après la modification de la posologie. Le délai médian (intervalle) jusqu'à l'apparition de taux de transaminase augmentés était de 58 jours (43 à 127 jours) et la durée médiane (intervalle) de chaque événement était de 14,5 jours (6 à 28 jours).

Diarrhée

Les troubles gastro-intestinaux, en particulier les événements de diarrhée non infectieuse, figuraient parmi les effets indésirables les plus couramment observés chez les patients traités par fostamatinib tout au long du programme de développement clinique. Les événements de diarrhée non infectieuse sont certainement associés au traitement par fostamatinib (voir rubrique 4.4).

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, la diarrhée non infectieuse était le trouble gastro-intestinal le plus couramment signalé, survenant chez 31 % des sujets recevant du fostamatinib. Les événements de diarrhée non infectieuse étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée. La majorité des sujets présentant une diarrhée modérée ont reçu des anti-diarrhéiques (lopéramide) afin d'atténuer leurs symptômes. Une diarrhée sévère a été signalée chez 1 % des patients recevant du fostamatinib pendant la période contrôlée contre placebo. Une modification de la dose (interruption ou réduction) a été signalée chez environ 5 % des sujets recevant du fostamatinib; toutefois, la prise du médicament à l'étude a été interrompue en raison d'événements indésirables de diarrhée chez un seul sujet recevant du fostamatinib pendant la période contrôlée contre placebo.

Environ 25 % des patients recevant du fostamatinib ont présenté une diarrhée non infectieuse au cours des 12 premières semaines de traitement pendant la période contrôlée contre placebo. Parmi les patients recevant du fostamatinib qui ont présenté une diarrhée modérée ou sévère, le délai médian jusqu'à la première occurrence de diarrhée modérée ou sévère a été de 57 jours et la durée médiane des symptômes a été d'environ 15 jours.

Neutropénie

Dans l'étude initiale de phase 1 chez l'humain, il a été observé qu'à des doses de fostamatinib plus élevées (jusqu'à 300 mg deux fois par jour), le composant biologiquement actif du fostamatinib avait entraîné une réduction significative des neutrophiles, laquelle s'est rapidement résorbée après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). La rapidité du retour à la normale suggère un effet sur le compartiment plutôt qu'un effet sur les progéniteurs. Cette incidence sur les neutrophiles a été observée dans tous les programmes cliniques.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables liés à une neutropénie ont été signalés chez 7 % des patients du groupe recevant du fostamatinib et aucun patient du groupe sous placebo. La plupart des effets indésirables de neutropénie n'étaient pas associés à une infection et étaient d'une sévérité légère ou modérée. Une neutropénie sévère a été signalée chez deux patients; dans l'un de ces deux cas, il s'agissait d'un effet indésirable grave de neutropénie fébrile qui a été attribué à une infection inconnue. Trois patients ont nécessité une adaptation de la posologie selon le protocole en raison d'une neutropénie et la prise du médicament à l'étude a été arrêtée en raison d'une neutropénie chez un patient. Tous les cas d'effets indésirables de neutropénie, sauf un, se sont résorbés avant la fin de l'étude.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, deux patients recevant du fostamatinib et aucun patient sous placebo ont vu leur nombre de neutrophiles décroître jusqu'à l'intervalle $\geq 0,5$ et $< 1,0 \times 10^9/L$. Sept patients recevant du fostamatinib et un patient sous placebo ont vu leur nombre de neutrophiles décroître jusqu'à l'intervalle $\geq 1,0$ et $< 1,5 \times 10^9/L$. Aucun patient n'a vu son nombre de neutrophiles décroître en dessous de $0,5 \times 10^9/L$.

Infections

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables de la catégorie des infections ont été signalés chez 30 % des patients recevant du fostamatinib et 20 % des patients recevant un placebo (voir rubrique 4.4). Les infections associées à l'appareil respiratoire représentaient 60 % des événements indésirables dans le groupe recevant du fostamatinib et 40 % dans le groupe sous placebo. Aucune infection opportuniste systémique n'a été signalée dans le programme de traitement par fostamatinib. Les effets indésirables graves d'infections étaient rares. Les événements d'infection grave ont inclus une pneumonie et un syndrome grippal (1 patient de chaque dans le groupe recevant du fostamatinib) et un sepsis (1 patient dans le groupe sous placebo). Un patient du groupe sous fostamatinib a cessé la prise du médicament à l'étude en raison d'une infection (pneumonie). La neutropénie a rarement été associée à une infection.

Personnes âgées

Sur le nombre total de patients participant aux études cliniques du fostamatinib, 16,4 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2,4 % étaient âgés de 75 ans et plus. En général, les effets indésirables ont été plus fréquents chez les personnes âgées.

Parmi les patients âgés de 65 ans et plus, 6 patients (21 %) ont subi des événements indésirables graves et 5 (18 %) ont subi des événements indésirables conduisant au retrait du traitement, tandis que chez les patients âgés de moins de 65 ans, ces chiffres étaient respectivement de 7 patients (9 %) et 5 patients (7 %). Chez les patients âgés de 65 ans et plus qui ont reçu du fostamatinib, 11 patients (39 %) ont présenté une hypertension contre 2 patients (18 %) recevant un placebo, tandis que chez les patients âgés de moins de 65 ans, ces chiffres étaient de 17 patients (23 %) contre 4 patients (11 %) sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9. Surdose

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de fostamatinib et la quantité de R406 éliminée par dialyse est négligeable. Il n'y a pas eu de cas de surdosage au cours du programme de développement clinique. En cas de surdosage, le médecin doit surveiller attentivement le patient afin de détecter les signes et symptômes d'effets indésirables, comme décrit à la rubrique 4.2, et traiter les réactions par des soins de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques code ATC: B02BX09

Mécanisme d'action

Le fostamatinib agit efficacement par l'intermédiaire de son principal métabolite, R406, qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase, dont l'action est démontrée contre la tyrosine kinase de la rate (SYK). R406 inhibe la transduction du signal des récepteurs des cellules B et des récepteurs Fc, qui jouent un rôle essentiel dans les réponses cellulaires médiées par les anticorps. Le métabolite R406 du fostamatinib réduit la destruction des plaquettes médiée par les anticorps.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du fostamatinib ont été démontrées dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo (C788-047 et C788-048) chez des patients adultes atteints d'une TPI persistante (3 à 12 mois depuis le diagnostic) ou chronique (plus de 12 mois depuis le diagnostic) précédemment traitée.

Études randomisées et contrôlées contre placebo

Un total de 150 patients atteints de TPI persistante ou chronique ayant répondu de manière insuffisante à un traitement antérieur (comprenant des corticostéroïdes, des immunoglobulines, une splénectomie et/ou des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine) ont participé à deux études identiques, en double aveugle et contrôlées contre placebo, menées dans différents pays.

Dans chaque étude, les patients ont été randomisés à 2:1 entre le traitement par fostamatinib et le placebo pendant 24 semaines; la randomisation a été stratifiée en fonction de l'existence antérieure d'une splénectomie et de la sévérité de la thrombocytopénie. Un traitement concomitant stable de la TPI (glucocorticoïdes [moins de 20 mg d'équivalent prednisone par jour], azathioprine ou danazol) était autorisé, et un traitement de sauvetage était possible, si nécessaire. Tous les patients recevaient initialement 100 mg du médicament à l'étude deux fois par jour (ou du placebo). Sur la base de la numération plaquettaire et de la tolérance, l'augmentation de la dose à 150 mg deux fois par jour (ou du placebo) a été entreprise chez 86 % des patients à la semaine 4 ou plus tard.

Les patients participant aux études contrôlées contre placebo avaient un âge médian de 54 ans (fourchette: 20 à 88 ans; âge médian de 57,0 ans pour C788-047 et 49,5 ans pour C788-048) et étaient en majorité des femmes (61 %) et des personnes d'origine caucasienne (93 %). Les traitements reçus auparavant pour la TPI étaient en nombre variable (médiane de 3, fourchette de 1 à 14), les plus courants étant les corticostéroïdes (94 %), les immunoglobulines (53 %) et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (48 %). La plupart des patients présentaient une TPI chronique (93 %), avec une durée médiane depuis le diagnostic de TPI de 8,5 ans, et 35 % avaient subi une splénectomie. Au départ, le nombre médian de plaquettes était de 16 000/ μ L (dont près de la moitié [45 %] en dessous de 15 000/ μ L) et 47 % recevaient un traitement stable pour la TPI. Sur les 102 patients atteints de TPI qui recevaient du fostamatinib, 28 (27 %) étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 11 (11 %) étaient âgés de 75 ans et plus.

Dans l'étude C788-047, 76 patients ont été randomisés; 51 ont été inclus au groupe recevant du fostamatinib et 25 au groupe sous placebo. Dans l'étude C788-048, 74 patients ont été randomisés; 50 ont été inclus au groupe recevant du fostamatinib et 24 au groupe sous placebo. L'efficacité du fostamatinib était fondée sur le critère principal d'une numération plaquettaire stable (au moins 50 000/ μ L sur au moins 4 des 6 visites effectuées entre les semaines 14 et 24). Les résultats des études C788-047 et C788-048 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: Résultats des études cliniques contrôlées contre placebo

Résultats des études	Paramètres statistiques	Étude C788-047		Étude C788-048		Études regroupées		Population réfractaire 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)
Réponse plaquettaire stable ^{1,2}	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	IC à 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)
	Valeur p	p ³ = 0,0471		NS		p ³ = 0,0071		p ³ = 0,0287	
Éligible pour C788-049 ⁴ à la semaine 12 ⁵	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Étude achevée (semaine 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹ Inclut tous les patients avec une numération plaquettaire et exclut les patients dont la numération plaquettaire a été mesurée après administration d'un traitement de sauvetage après la semaine 10.

² La réponse plaquettaire stable a été définie de manière prospective par une numération plaquettaire d'au moins 50 000/ μ L sur au moins 4 des 6 visites effectuées entre les semaines 14 et 24.

³ Valeur p du test exact de Fisher

⁴ C788-049: étude de prolongation ouverte

⁵ Les patients qui n'ont pas répondu au traitement au terme de 12 semaines ont pu s'inscrire à l'étude de prolongation ouverte.

⁶ Population de patients réfractaires définie comme le sous-groupe de patients ayant reçu trois ou plus de trois thérapies TPI antérieures

Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = N'a pas fait la preuve d'une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement

Une première réponse au traitement (numération plaquettaire \geq 50 000/ μ L) a été observée dans un délai de 6 semaines pour la plupart des sujets répondants (11 sur 17) et dans un délai de 12 semaines pour tous les répondants stables.

Parmi les patients présentant une réponse stable, le nombre médian de plaquettes a augmenté à 95 000/ μ L au cours des visites post-inclusion, avec un maximum de 150 000/ μ L. Un traitement de sauvetage a été nécessaire chez 30 % des patients recevant du fostamatinib et 45 % des patients recevant un placebo.

Au cours des études contrôlées contre placebo, des saignements sont apparus respectivement chez 29 % et 37 % des patients recevant du fostamatinib et un placebo. L'incidence des événements indésirables (EI) liés à des saignements modérés ou sévères (16,3 % contre 9,9 %) et des événements indésirables graves (EIG) (10,2 % contre 5,0 %) était environ deux fois plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe recevant du fostamatinib. Un seul sujet traité par fostamatinib a connu un événement de saignement sévère (contusion), tandis que trois sujets traités par placebo ont connu des événements graves (hémorragie gastro-intestinale, ménorragie et pétéchies). En résumé, une tendance à la diminution des EI liés à des saignements a été observée lors de la prise de fostamatinib par rapport au placebo; les différences entre les groupes n'étaient pas significatives sur un plan statistique.

Analyses par sous-groupes

Les réponses de numération plaquettaire pour les patients traités par TAVLESSE ont été analysées plus en détail, comme indiqué au tableau 5. Les résultats sont présentés à la fois pour la population regroupée (issue des études C788-047 et C788-048) et pour une population de patients réfractaires définie comme le sous-groupe de patients ayant reçu au moins trois thérapies TPI antérieures. Pour tous les paramètres de numération plaquettaire, les résultats pour la population regroupée sont comparables à ceux de la population de patients réfractaires.

Tableau 5: Récapitulatif des paramètres de numération plaquettaire par sous-groupe – population de patients regroupées (C788-047 et C788-048) et population de patients réfractaires

Paramètres	Population regroupée Fostamatinib N=101	Population de patients réfractaires Fostamatinib N=72
Sujet avec une réponse plaquettaire ($\geq 50000/\mu\text{L}$) à la semaine 12, n (%)		
Oui	23 (22,8 %)	14 (19,4 %)
Non	78 (77,2 %)	58 (80,6 %)
Modification par rapport à la numération plaquettaire initiale ($/\mu\text{L}$) à la semaine 12		
Médiane	4000	3000
Fourchette	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)
Numération plaquettaire médiane ($/\mu\text{L}$) au cours du temps		
Médiane	22000	16750
Fourchette	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Étude de prolongation

L'étude C788-049 est une étude de prolongation ouverte. Les patients de C788-047 et C788-048 qui ont achevé les 24 semaines de traitement ou qui n'ont pas répondu au traitement au terme de 12 semaines ont pu intégrer cette étude. Les patients sont restés dans l'ignorance du groupe de traitement auquel ils avaient été affectés lors de l'étude précédente (fostamatinib ou placebo), de sorte que leur dose initiale dans la présente étude était fondée sur leur numération plaquettaire finale.

123 patients ont intégré l'étude C788-049, dont 44 avaient précédemment fait partie du groupe sous placebo et 79 du groupe recevant du fostamatinib.

Permutation avec le placebo Dans une analyse définie ultérieurement, les 44 sujets traités par placebo dans l'étude précédente ont fait l'objet d'une analyse visant à déceler une réponse stable au fostamatinib (sur les 24 premières semaines de l'étude), leurs résultats sous placebo servant de comparateur à la mesure objective. Dix de ces sujets (22,7 %) (dont un seul sujet ayant répondu au placebo dans l'étude précédente) réunissaient les critères d'une réponse stable. Par conséquent, la différence entre la réponse au fostamatinib et au placebo était de 20,5 % (IC à 95 % = 8,5-32,4).

Prolongation: Parmi les patients ayant obtenu une réponse stable dans les études C788-047, C788-048 et C788-049, 18 ont conservé un nombre de plaquettes au moins égal à 50 000/ μ L pendant 12 mois ou plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le fostamatinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la thrombocytopénie chez les patients atteints de thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique ayant répondu de manière insuffisante à un traitement antérieur (par exemple aux corticostéroïdes) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale, le promédicament fostamatinib est rapidement converti en son métabolite actif R406, probablement par des enzymes au niveau de l'intestin.

Après l'administration orale de fostamatinib, la biodisponibilité absolue moyenne de R406 était de 55 % avec une forte variabilité (fourchette de 30 à 85 %). Le T_{max} médian de R406 est d'environ 1,5 heure (fourchette de 1 à 4 heures). Des teneurs négligeables en fostamatinib ont été trouvées dans le plasma.

Après une dose orale unique de 150 mg de fostamatinib, les valeurs estimées de l'exposition moyenne (\pm écart type [ET]) à R406 s'élèvent à 550 (\pm 270) ng/mL pour la C_{max} et 7080 (\pm 2670) ng/mL pour l'ASC. L'exposition à R406 est approximativement proportionnelle à la dose jusqu'à 200 mg deux fois par jour (1,3 fois la dose de 150 mg). R406 s'accumule selon un facteur de 2 à 3 environ en cas de dosage deux fois par jour à 100-160 mg (0,67 à 1,06 fois la dose de 150 mg).

Distribution

Le fostamatinib est fortement lié aux protéines plasmatiques (98,3 % dans le plasma humain) et se distribue de manière réversible dans les cellules sanguines. Le volume moyen de distribution (\pm ET) à l'état d'équilibre de R406 est de 256 (\pm 92) L.

Métabolisme

Le fostamatinib est métabolisé au niveau de l'intestin par la phosphatase alcaline en son principal métabolite actif, R406. R406 est largement métabolisé, principalement par voie d'oxydation médiée par le CYP450 (par le CYP3A4) et de glucuronidation (par l'UDP-glucuronosyltransférase [UGT]1A9). R406 est la fraction prédominante dans la circulation systémique et une exposition minimale aux métabolites de R406 a été observée.

Élimination/Excrétion

Chez l'être humain, la demi-vie terminale moyenne (\pm ET) de R406 est d'environ 15 (\pm 4,3) heures. Environ 20 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans l'urine, principalement sous la forme d'un N-glucuronide de R406. L'élimination rénale de la substance mère était faible. La radioactivité résiduelle (\sim 80 %) a été récupérée dans les fèces, essentiellement représentée par les deux principaux métabolites de R406.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de R406 est linéaire et l'exposition est approximativement proportionnelle à la dose jusqu'à 200 mg deux fois par jour (1,3 fois la dose de 150 mg). R406 s'accumule selon un facteur

de 2 à 3 environ en cas de dosage deux fois par jour à 100-160 mg (0,67 à 1,06 fois la dose de 150 mg).

Interaction avec les denrées alimentaires

La prise du fostamatinib conjointement avec un repas riche en calories et en lipides (apportant environ 150, 250 et 500-600 calories issues respectivement de protéines, de glucides et de lipides) a entraîné une augmentation de 23 % de l'ASC et de 15 % de la C_{max} de R406, ce qui indique que le fostamatinib peut être administré avec ou sans nourriture.

Populations spécifiques

Les analyses pharmacocinétiques menées sur la population n'indiquent pas de différence pour le fostamatinib en fonction de l'âge, du sexe, race/ethnicité.

La pharmacocinétique du fostamatinib n'est pas modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine [CL_{cr}] comprise entre 30 et 50 mL/min, estimée par la formule de Cockcroft et Gault et maladie rénale terminale nécessitant une dialyse) ou une insuffisance hépatique (classes A, B et C du score de Child-Pugh).

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans deux études de 4 semaines du fostamatinib chez le rat (avec des sels de calcium et de sodium), une chondrodystrophie de la tête fémorale a été observée chez certains animaux des groupes recevant la dose la plus élevée (qui étaient encore juvéniles/jeunes au cours de l'intervalle de traitement) et n'était pas totalement résolue à la fin de la période de récupération.

Dans une étude d'1 mois sur des lapins juvéniles, le fostamatinib a produit une dysplasie du cartilage de conjugaison au niveau du fémur proximal et de l'articulation fémoro-tibiale et une cellularité réduite de la moelle osseuse fémorale et sternale, à 30 et 60 mg/kg/jour. Une augmentation des follicules ovariens dégénérés/nécrosés a été observée chez les femelles à tous les niveaux de posologie du fostamatinib (y compris à 10 mg/kg/jour). Les changements observés dans le cartilage de conjugaison et les ovaires évoquent un effet anti-angiogénique.

Dans une étude de 2 ans menée chez la souris, le fostamatinib ne s'est pas révélé cancérigène lorsqu'administré quotidiennement par gavage oral à des doses allant jusqu'à 500/250 mg/kg/jour et ne s'est pas révélé cancérigène chez le rat lorsqu'il était administré par gavage oral à 45 mg/kg/jour. Le fostamatinib et son principal métabolite actif (R406) ne se sont pas révélés mutagènes au test de la mutation bactérienne inverse in vitro (test d'Ames) ni clastogènes au test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains in vitro ni au test du micronoyau in vivo sur moelle osseuse de souris.

Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité masculine. Étant donné qu'il n'existe aucune preuve de potentiel mutagène ou clastogène, il n'y a pas lieu de s'inquiéter d'anomalies congénitales médiées par le père. Dans une étude sur la fertilité lors de la prise de fostamatinib par voie orale, aucune incidence n'a été observée sur les paramètres relatifs à l'accouplement (par exemple, le délai précédant l'accouplement, la capacité de reproduction), aux analyses des spermatozoïdes (par exemple, le nombre et la motilité) et au poids des organes (par exemple, le poids d'une paire de testicules) chez les rats mâles recevant des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour. Cette dose entraîne une ASC de R406 environ 3,8 fois supérieure à celle de la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH). L'ensemble des paramètres relatifs à l'accouplement et à la fécondité chez le rat femelle n'ont pas été affectés par des doses allant jusqu'à 11 mg/kg/jour. Cette dose entraînerait une ASC de R406 similaire à celle de la DMRH. Une légère diminution des taux de grossesse et une augmentation des pertes post-implantation ont été observées à 25 mg/kg/jour. Cette dose entraînerait une ASC de R406 2,6 fois supérieure à celle de la DMRH.

Dans les études sur la reproduction animale, l'administration du fostamatinib à des rates et des lapines enceintes au moment de l'organogenèse a provoqué des effets négatifs sur le développement, y compris une mortalité embryo-fœtale (perte post-implantation), des altérations de la croissance (faibles poids fœtaux) et des anomalies structurelles (variations et malformations) à des expositions de la mère (ASC) environ 0,3 et 10 fois égales à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Une légère diminution des taux de grossesse et une augmentation des pertes post-implantation ont été observées chez les rats femelles. Des études non cliniques ont établi que l'administration du fostamatinib pendant la grossesse peut accroître le risque de perte embryonnaire, ralentir la croissance et favoriser des malformations spécifiques du rein (y compris l'agénésie) et des tissus urogénitaux associés (par exemple l'urètre) ainsi que des variations/malformations affectant les principaux vaisseaux et le développement du squelette. Ces effets sont cohérents avec les cibles connues du fostamatinib, y compris les kinases SYK (cible), VEGFR-2 (hors cible) et RET (hors cible). Sur la base des études non cliniques, il ne devrait pas y avoir de problème latent en ce qui concerne la fertilité féminine après le retrait du fostamatinib.

Chez les rates et les lapines enceintes, il a été constaté que R406 traversait le placenta. En général, les concentrations de R406 dans le plasma maternel étaient supérieures aux concentrations de R406 dans le plasma fœtal.

Chez les rongeurs, R406 a été détecté dans le lait maternel à des concentrations de 5 à 10 fois supérieures à celles du plasma maternel.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol

Hydrogénocarbonate de sodium

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Povidone (K30)

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Poly(alcool vinylique)

Dioxyde de titane

Macrogol (3350)

Talc

Oxyde de fer jaune

Oxyde de fer rouge

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PE-HD) muni d'un opercule d'inviolabilité en aluminium et d'un bouchon de polypropylène (PP) blanc avec sécurité enfant, ainsi que deux capsules de dessiccant blanches et opaques en PE-HD contenant du gel de silice.

Boîtes de 30 et 60 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tavlesse 100 mg comprimés pelliculés
EU/1/19/1405/001

Tavlesse 150 mg comprimés pelliculés
EU/1/19/1405/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 09 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION**

- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés
fostamatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 126,2 mg de fostamatinib disodique hexahydraté, équivalent à 100 mg de fostamatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas enlever les capsules de dessiccant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés
fostamatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 126,2 mg de fostamatinib disodique hexahydraté, équivalent à 100 mg de fostamatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas enlever les capsules de dessiccant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1405/001 (100 mg comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés
fostamatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 189,3 mg de fostamatinib disodique hexahydraté, équivalent à 150 mg de fostamatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas enlever les capsules de dessiccant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés
fostamatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 189,3 mg de fostamatinib disodique hexahydraté, équivalent à 150 mg de fostamatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas enlever les capsules de dessiccant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1405/002 (150 mg comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés **TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés** fostamatinib disodique hexahydraté

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que TAVLESSE et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TAVLESSE
3. Comment prendre TAVLESSE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver TAVLESSE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TAVLESSE et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que TAVLESSE?

TAVLESSE contient la substance active fostamatinib. Il cible en particulier une enzyme appelée tyrosine kinase de la rate, qui joue un rôle important dans la destruction des plaquettes. TAVLESSE limite ainsi la destruction des plaquettes par le système immunitaire et accroît le nombre de plaquettes dans l'organisme. Cela contribue à réduire le risque d'hémorragies sévères.

Dans quels cas TAVLESSE est-il utilisé?

TAVLESSE est utilisé pour traiter les adultes ayant un faible nombre de plaquettes en raison d'une thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique lorsqu'un traitement antérieur de la TPI n'a pas suffisamment bien fonctionné. La TPI est une maladie auto-immune, dans laquelle l'organisme attaque son propre système immunitaire et détruit les plaquettes du sang. Les plaquettes contribuent à la coagulation et à l'arrêt des saignements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TAVLESSE

Ne prenez jamais TAVLESSE

- si vous êtes allergique au fostamatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6)
- si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

Avant de prendre TAVLESSE, informez votre médecin ou votre pharmacien de votre état médical, en particulier si vous:

- avez une tension artérielle élevée
- avez des problèmes hépatiques

- êtes enceinte ou projetez de le devenir
- allaitez ou projetez d'allaiter.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez ce médicament:

- si vous présentez une tension artérielle élevée (hypertension). L'apparition ou l'aggravation de l'hypertension est courante chez les personnes traitées par TAVLESSE et peut être sévère. Votre médecin vérifiera régulièrement votre tension artérielle durant le traitement par ce médicament. Si nécessaire, votre médecin peut vous prescrire un médicament pour la tension artérielle ou modifier votre traitement actuel pour la tension artérielle. Informez votre médecin ou pharmacien en cas de maux de tête, de confusion mentale, de vertiges, de douleurs thoraciques ou d'essoufflement
- si votre peau et vos yeux paraissent jaunâtres (jaunisse) ou si vous avez des douleurs et un gonflement au niveau de l'abdomen, un gonflement au niveau des jambes et des chevilles, des démangeaisons de la peau, une urine anormalement sombre, des selles claires, sanguinolentes ou goudroneuses, une fatigue chronique, se sentir ou être malade de l'estomac, et une perte d'appétit. Les analyses sanguines de la fonction hépatique sont fréquemment modifiées lors de la prise de ce médicament. Cela peut être un symptôme de problèmes du foie. Des problèmes hépatiques, éventuellement graves, peuvent survenir. Votre médecin effectuera régulièrement des analyses sanguines pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie pendant le traitement par ce médicament
- si vous avez de la diarrhée. La diarrhée est courante chez les personnes traitées par ce médicament et peut être sévère. Informez votre médecin ou votre pharmacien si une diarrhée survient pendant le traitement par ce médicament. Votre médecin peut recommander des changements dans votre régime alimentaire, de boire plus d'eau ou vous prescrire un médicament antidiarrhéique pour limiter vos symptômes
- si vous avez une fièvre élevée (signe d'une infection grave), des frissons, des nausées ou que vous vous sentez généralement souffrant(e). Votre médecin procédera régulièrement à des analyses de sang pour vérifier votre numération de globules blancs et vous pourrez être informé(e) d'une diminution de votre nombre de globules blancs (neutropénie). Les diminutions du nombre de globules blancs sont courantes avec ce médicament et peuvent être sévères. Cela peut accroître votre risque d'infection, y compris d'infections graves.

Enfants et adolescents

TAVLESSE ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. Ce médicament n'a pas fait l'objet d'études pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et TAVLESSE

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La prise de TAVLESSE avec certains autres médicaments peut avoir une incidence sur le mode d'action de ces derniers et les autres médicaments peuvent influencer le mode d'action de TAVLESSE.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments figurant dans la liste suivante:

- du kétoconazole, ce médicament est généralement utilisé pour traiter les infections fongiques
- de la rifampicine, ce médicament est généralement utilisé pour traiter les infections bactériennes
- de la simvastatine et de la rosuvastatine, ces médicaments sont généralement utilisés pour traiter un taux de cholestérol élevé
- de la digoxine, ce médicament est généralement utilisé pour traiter différentes maladies cardiaques telles que la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire et l'insuffisance cardiaque
- du midazolam, ce médicament est généralement utilisé pour la sédation ou pour traiter l'anxiété
- des anticoagulants, ces médicaments sont généralement utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- du nelfinavir, ce médicament est généralement utilisé pour traiter l'infection par le VIH

- du vérapamil, ce médicament est généralement utilisé pour traiter différentes affections cardiaques telles que l'hypertension
- de la ranitidine, ce médicament est généralement utilisé pour traiter les aigreurs d'estomac
- de l'éthinylestradiol, ce médicament est généralement utilisé pour la contraception
- de la pioglitazone, ce médicament est généralement utilisé pour traiter le diabète de type 2.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

TAVLESSE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il peut engendrer des effets nocifs ou des anomalies congénitales chez l'enfant à naître.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme en capacité de procréer, vous devez utiliser une contraception fiable pendant que vous prenez TAVLESSE et continuer à utiliser une contraception fiable pendant au moins un mois après la prise de la dernière dose.

Contactez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par ce médicament.

Allaitement

TAVLESSE n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Vous ne devriez pas allaiter au cours du traitement par TAVLESSE et durant au moins un mois après la prise de la dernière dose.

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Fertilité

TAVLESSE peut affecter la capacité d'une femme à être enceinte et à avoir un enfant. Adressez-vous à votre médecin si cela vous préoccupe. Il n'y a pas d'incidence sur la fertilité masculine.

TAVLESSE contient du sodium

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés contient 23 mg de sodium (composant principal du sel de cuisson/de table) par comprimé. Cela équivaut à 1,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés contient 34 mg de sodium (composant principal du sel de cuisson/de table) par comprimé. Cela équivaut à 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre TAVLESSE

Quelle posologie prendre?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant le début du traitement, votre médecin mesurera votre nombre de plaquettes.

La dose recommandée de TAVLESSE est de 100 mg deux fois par jour (un comprimé de 100 mg).

Toutefois, votre médecin vérifiera votre nombre de plaquettes pendant le traitement par TAVLESSE et peut modifier votre dose au besoin.

Après le début du traitement par TAVLESSE, la dose peut être portée à 150 mg deux fois par jour (un comprimé de 150 mg) en fonction du nombre de plaquettes et de votre tolérance du médicament. La dose quotidienne ne doit pas excéder 300 mg (deux comprimés de 150 mg).

Si vous ne répondez pas au traitement par fostamatinib, votre médecin arrêtera le traitement.

Si vous avez des problèmes de foie ou une tension artérielle élevée, votre médecin peut commencer le traitement à une dose plus faible.

Si vous souffrez d'effets indésirables graves (tels qu'une tension artérielle élevée, des problèmes de foie, des diarrhées ou une diminution du nombre de globules blancs), votre médecin peut réduire votre dose ou interrompre votre traitement temporairement ou définitivement.

Comment prendre TAVLESSE?

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

TAVLESSE peut être pris avec de la nourriture ou entre les repas.

En cas de troubles gastriques, prenez les comprimés avec de la nourriture.

Si vous êtes malade

En cas de vomissements survenant à n'importe quel moment après la prise de TAVLESSE, ne prenez pas de comprimé supplémentaire. Prenez la dose suivante à son heure habituelle.

Si vous avez pris plus de TAVLESSE que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de TAVLESSE, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre TAVLESSE

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à son heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre TAVLESSE

Il est important de prendre TAVLESSE aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. N'arrêtez la prise de ce médicament que si votre médecin vous l'indique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

TAVLESSE peut engendrer des effets indésirables graves. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, que ce soit pour la première fois ou s'ils s'aggravent (voir également la rubrique 2):

- fièvre élevée. La fièvre est associée à de faibles taux de globules blancs (neutropénie fébrile) ou à une infection
- diarrhée
- infection et inflammation des poumons (pneumonie). Les symptômes comprennent une sensation d'essoufflement, des douleurs thoraciques et la production de mucus décoloré
- jaunisse, douleurs et gonflement au niveau de l'abdomen, gonflement au niveau des jambes et des chevilles, démangeaison de la peau, urine anormalement sombre, selles claires, sanguinolentes ou goudroneuses, fatigue chronique, se sentir ou être malade de l'estomac, perte d'appétit. Ces symptômes peuvent être liés à des problèmes de foie

- forte augmentation de la tension artérielle, qui peut conduire à un accident vasculaire cérébral (crise hypertensive). Les symptômes sont des maux de tête, une confusion mentale, des vertiges.

Autres effets indésirables

Outre les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus, vous pouvez également présenter d'autres effets indésirables.

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, se sentir ou être malade de l'estomac et selles fréquentes
- tension artérielle élevée
- tests sanguins anormaux de la fonction hépatique
- vertiges

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- faible nombre de globules blancs ou neutropénie
- douleur à l'estomac
- douleur dans la poitrine
- fatigue
- états grippaux
- infections du nez et de la gorge, telles qu'un mal de gorge et un rhume ordinaire
- infection de la trachée, telle qu'une bronchite
- changements de la perception du goût
- éruption cutanée
- maux de tête

Déclaration des effets secondaires

Si un effet indésirable s'aggrave, ou si vous ressentez un quelconque effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'[Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TAVLESSE

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après «EXP». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TAVLESSE

- La substance active est le fostamatinib disodique hexahydraté.
TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés
TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés
- Les autres composants sont:
 - mannitol, hydrogénocarbonate de sodium, glycolate d'amidon sodique (type A), povidone (K30), stéarate de magnésium
 - pelliculage: poly(alcool vinylique), dioxyde de titane, macrogol (3350), talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge

Comment se présente TAVLESSE et contenu de l'emballage extérieur?

TAVLESSE 100 mg comprimés pelliculés

Le comprimé est rond, avec deux faces bombées et un pelliculage orange foncé. Les comprimés commerciaux portent sur une face l'inscription «R» et sur l'autre «100». Disponible en flacons de 30 et de 60 comprimés pelliculés. Chaque flacon contient deux capsules de dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

TAVLESSE 150 mg comprimés pelliculés

Le comprimé est ovale, avec deux faces bombées et un pelliculage orange clair. Les comprimés commerciaux portent sur une face l'inscription «R» et sur l'autre «150». Disponible en flacons de 30 et de 60 comprimés pelliculés. Chaque flacon contient deux capsules de dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

**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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments:

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