

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

PrTAVALISSE^{MD}

Comprimés de Fostamatinib

fostamatinib 100 mg, 150 mg (sous forme de fostamatinib disodique hexahydraté)

Antihémorragiques (Code ATC : B02BX09)

Medison Pharma Canada Inc.
One Dundas Street West
Suite 2500
Toronto, ON
M5G 1Z3

Date d'approbation initiale :
17 novembre 2020

Date de révision:
09 décembre 2021

N° de contrôle de la présentation :

TAVALISSE^{MD} est une marque déposée de Rigel Pharmaceuticals, Inc., utilisée sous licence par Medison Pharma Canada Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ		4
1	INDICATIONS	4
1.1	Patients pédiatriques	4
1.2	Personnes âgées	4
2	CONTRE-INDICATIONS	4
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1	Considérations posologiques	4
4.2	Dose recommandée et modification posologique	4
4.3	Administration	8
4.4	Reconstitution	8
4.5	Dose oubliée	8
5	SURDOSAGE	8
6	FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1	Populations particulières	12
7.1.1	Femmes enceintes	12
7.1.2	Allaitement	12
7.1.3	Enfants	12
7.1.4	Personnes âgées	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1	Aperçu des effets indésirables	13
8.2	Effets indésirables lors des études cliniques	13
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables lors des études cliniques (patients pédiatriques)	17
8.6	Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS	18
9.2	Aperçu	18
9.3	Interactions médicament-médicament	19
9.4	Interactions médicament-aliment	20
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.6	Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire	20
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mécanisme d'action	21
10.2	Pharmacodynamique	21
10.3	Pharmacocinétique	21

11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	23
12	INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	23
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	24
13	DONNÉES PHARMACEUTIQUES	24
14	ÉTUDES CLINIQUES	25
	14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	25
	14.2 Résultats des études	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TAVALISSE^{MD} (fostamatinib disodique hexahydraté) est indiqué pour le traitement de la thrombocytopénie chez les patients adultes atteints de thrombopénie immunitaire (TPI) chronique qui ont présenté une réponse insuffisante à d'autres traitements.

Le traitement TAVALISSE doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience du traitement de maladies hématologiques.

1.1 Patients pédiatriques

Patients pédiatriques (moins de 18 ans) : L'utilisation de TAVALISSE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans et les jeunes adultes dont la croissance n'est pas terminée. [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Remodelage osseux et Populations particulières, Enfants](#)].

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : L'incidence des événements indésirables a été plus élevée chez les personnes âgées. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'efficacité n'a été observée chez ces patients par rapport aux patients plus jeunes. [Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#)]

2 CONTRE-INDICATIONS

TAVALISSE est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du conditionnement. Pour consulter une liste complète, voir [FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- pendant la grossesse [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle et Populations particulières](#)].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les facteurs suivants doivent être pris en compte pour la posologie de TAVALISSE :

- Les exigences posologiques de TAVALISSE doivent être individualisées en fonction des numérations plaquettaires et de la tolérabilité du patient. [voir [Dose recommandée et modification posologique](#)].

Interactions médicamenteuses

- L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 augmente l'exposition au métabolite R406. Il convient de surveiller les toxicités qui peuvent nécessiter des modifications de la dose de TAVALISSE lorsqu'administré en même temps qu'un puissant inhibiteur du CYP3A4. TAVALISSE ne doit pas être utilisé avec de puissants inducteurs du CYP3A4 [voir [Dose recommandée et modification posologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)].

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Commencer TAVALISSE à une dose de 100 mg administrée par voie orale deux fois par jour. Au bout de quatre semaines, si la numération plaquettaire n'a pas augmenté à au moins

$50 \times 10^9/l$, augmenter la dose de TAVALISSE à 150 mg deux fois par jour.

Utiliser la dose la plus faible de TAVALISSE permettant d'atteindre et de maintenir une numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/l$, selon les besoins, afin de réduire les risques de saignement.

Il ne faut pas dépasser une dose quotidienne de 300 mg par jour.

L'efficacité n'a pas été établie à des doses recommandées plus basses pour la prise en charge des effets indésirables.

Arrêt

Cesser TAVALISSE après 12 semaines de traitement si la numération plaquettaire n'augmente pas à une valeur d'au moins $50 \times 10^9/l$.

Il peut être nécessaire de réduire la dose, de suspendre ou d'arrêter le traitement pour prendre en charge les effets indésirables comme la diarrhée, l'hypertension, l'hépatotoxicité et la neutropénie (voir le [tableau 2](#)).

Un schéma de réduction de la dose quotidienne figure au [tableau 1](#).

Tableau 1 Schéma de réduction de la dose

Dose quotidienne	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 Lorsque TAVALISSE est administré une fois par jour, la dose doit être prise le matin.

² Si une réduction de la posologie en dessous de 100 mg/jour est nécessaire, arrêter TAVALISSE.

Les modifications de la dose recommandées en raison d'effets indésirables figurent au [tableau 2](#).

Tableau 2 Modifications de la dose recommandée et prise en charge d'effets indésirables spécifiques

Effet indésirable	Action recommandée
Hypertension	
Étape 1 : pression systolique entre 130 et 139 mmHg ou pression diastolique entre 80 et 89 mmHg	Commencer des médicaments antihypertenseurs ou augmenter la dose, puis ajuster jusqu'à ce que la pression artérielle (PA) soit contrôlée. Si la PA cible n'est pas atteinte, réduire TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1).
Étape 2 : PA systolique \geq 140-159 mmHg et/ou diastolique \geq 90-99 mmHg	Commencer des médicaments antihypertenseurs ou augmenter la dose, puis ajuster jusqu'à ce que la PA soit contrôlée. Si la PA systolique demeure \geq 140 mmHg, et/ou la PA diastolique demeure \geq 90 mmHg, réduire TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1).
PA systolique 160-179 mmHg ou diastolique 100-109 mmHg	Commencer des médicaments antihypertenseurs ou augmenter la dose, puis ajuster jusqu'à ce que la PA soit contrôlée. Si la PA systolique demeure \geq 160-179 ou la PA diastolique demeure \geq 100-109, suspendre ou arrêter TAVALISSE.
Crise hypertensive : PA systolique \geq 180 mmHg et/ou \geq 110 mmHg Ou symptômes, quel que soit la PA	Suspendre ou arrêter TAVALISSE. Commencer des médicaments antihypertenseurs ou augmenter la dose, puis ajuster jusqu'à ce que la PA soit contrôlée. Si la PA redevient inférieure à la PA cible, reprendre TAVALISSE à la même dose quotidienne. Si la PA est \geq 160/100 mmHg ou plus malgré un traitement antihypertenseur agressif, arrêter TAVALISSE.
Hépatotoxicité	
AST ou ALT \geq 3 x à < 5 x LSN	Si le patient présente des symptômes (p. ex. nausées, vomissements, douleurs abdominales), arrêter TAVALISSE. Révérifier le BH toutes les 72 heures jusqu'à ce que les taux d'ALT/AST soient < 1,5 x LSN et que la bilirubine totale reste < 2 x LSN. Reprendre TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1).
	Si le patient ne présente aucun symptôme, révérifier le BH toutes les 72 heures jusqu'à ce que les taux d'ALT/AST soient < 1,5 x LSN et que la bilirubine totale reste < 2 x LSN. Suspendre ou réduire la dose de TAVALISSE si les taux d'ALT/AST demeurent 3-5 x LSN et si la bilirubine totale demeure < 2 x LSN. Si le traitement est suspendu, reprendre TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1)

Effet indésirable	Action recommandée
	quand les taux d'ALT ou d'AST ne sont plus élevés (< 1,5 x LSN) et que la bilirubine totale reste < 2 x LSN.
AST ou ALT ≥ 5 x LSN et bilirubine totale < 2 x LSN	Suspendre TAVALISSE. Revérifier le BH toutes les 72 heures : Si les taux d'AST et d'ALT baissent, revérifier jusqu'à ce que les taux d'ALT et d'AST soient < 1,5 x LSN et que la bilirubine totale reste < 2 x LSN. Reprendre TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1). Si les taux d'AST ou d'ALT demeurent ≥ 5 x LSN pendant deux semaines ou plus, cesser TAVALISSE.
AST ou ALT ≥ 3 x LSN et bilirubine totale < 2 x LSN	Cesser TAVALISSE.
Bilirubine (indirecte) non conjuguée élevée en l'absence d'autres anomalies du BH et aucun signe d'insuffisance hépatique.	Poursuivre TAVALISSE avec une surveillance fréquente, car une augmentation isolée de la bilirubine (indirecte) non conjuguée peut être due à l'inhibition de l'enzyme UGT1A1.
Diarrhée	
Diarrhée	Prendre en charge la diarrhée au moyen de mesures de soutien (modifications de l'alimentation, hydratation et/ou médicaments antidiarrhéiques) rapidement après l'apparition des symptômes jusqu'à leur disparition. Si les symptômes s'aggravent (grade 3 ou plus), suspendre TAVALISSE. Si la diarrhée devient légère (grade 1), reprendre TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1).
Neutropénie	
Neutropénie	Si le nombre absolu de neutrophiles baisse (NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l) et reste bas après 72 heures, suspendre TAVALISSE jusqu'à résorption (NAN > 1,5 x 10 ⁹ /l). Reprendre TAVALISSE à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir le tableau 1).

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; PA = pression artérielle; BL = bilirubine; LSN = limite supérieure de la normale; BH = bilan hépatique (AST, ALT, bilirubine totale avec fractionnement si élevée, phosphatases alcalines); NAN = nombre absolu de neutrophiles

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 augmente l'exposition au R406 (le principal métabolite actif). Il convient de surveiller les toxicités de TAVALISSE qui peuvent nécessiter des modifications de la dose de TAVALISSE (voir le tableau 1) lorsqu'administré en même temps qu'un puissant inhibiteur du CYP3A4 [voir [INTERACTIONS AVEC D'AUTRES](#)

[MÉDICAMENTS](#)].

TAVALISSE ne doit pas être utilisé avec de puissants inducteurs du CYP3A4 [voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)].

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : TAVALISSE ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de légère à modérée, la fonction hépatique doit être surveillée pendant tout le traitement avec TAVALISSE. Il peut être nécessaire d'ajuster le schéma posologique (voir le [tableau 1](#) et le [tableau 2](#) ainsi que [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#)].

Patients pédiatriques (moins de 18 ans) : TAVALISSE n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans et les jeunes adultes dont la croissance n'est pas terminée, car des effets indésirables sur les os en pleine croissance ont été observés dans des études non cliniques [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Remodelage osseux](#)].

4.3 Administration

TAVALISSE est conçu pour une administration par voie orale. Les comprimés doivent être pris entiers avec ou sans nourriture. En cas de troubles gastriques, les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture.

4.4 Reconstitution

TAVALISSE est fourni sous forme de comprimé pelliculé et ne requiert donc pas de reconstitution.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de TAVALISSE, demander aux patients de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de TAVALISSE, et la quantité de R406 (le métabolite pharmacologiquement actif du fostamatinib) éliminée par dialyse est négligeable. En cas de surdosage, surveiller attentivement le patient pour détecter les signes et les symptômes d'effets indésirables et traiter les réactions au moyen de soins de soutien [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquer avec le centre antipoison régional.
--

6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes de posologie, concentrations, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Formes posologiques, concentrations, composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé 100 mg 150 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Magnésium, stéarate • Mannitol • Povidone • Sodium, bicarbonate • Sodium, glycolate d'amidon • Pelliculage*
<p>* Contient de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylène glycol 3350, du talc, de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.</p>		

- Comprimés de 100 mg de TAVALISSE : comprimés biconvexes, ronds, pelliculés, orange portant l'inscription « 100 » d'un côté et « R » de l'autre. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de fostamatinib équivalant à 126,2 mg de fostamatinib disodique hexahydraté.
- Comprimés de 150 mg de TAVALISSE : comprimés biconvexes, ovales, pelliculés, orange portant l'inscription « 150 » d'un côté et « R » de l'autre. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de fostamatinib équivalant à 189,3 mg de fostamatinib disodique hexahydraté.
- Les comprimés de TAVALISSE sont offerts en flacons de 30 ou 60 comprimés avec deux capsules déshydratantes.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Remodelage osseux

Puisqu'il a été observé *in vitro* que TAVALISSE ciblait la SYK et d'autres tyrosines kinases qui jouent un rôle dans le métabolisme osseux (FCEV, protéine RET), les effets non ciblés potentiels sur le remodelage osseux ou sur la formation osseuse n'ont pas tous été établis. Selon des données non cliniques, les risques sur les os en pleine croissance sont, entre autres, la chondrodystrophie et la dysplasie des plaques de croissance. Par conséquent, TAVALISSE n'est pas indiqué pour les enfants et les jeunes adultes chez qui la soudure épiphysaire n'est pas encore survenue.

Une surveillance étroite des patients atteints d'ostéoporose et de patients souffrant de fractures est également recommandée. Le bénéfice/risque de la poursuite du traitement chez ces patients doit être globalement évalué par le médecin prescripteur.

Troubles cardiovasculaires

Hypertension

De l'hypertension a été signalée chez 28 % des patients (17 % légère, 9 % modérée, 2 % sévère, 1 % grave) traités avec TAVALISSE (13 % des patients sous placebo). Une crise hypertensive est survenue chez 1 des patients prenant TAVALISSE. L'hypertension a entraîné une réduction de dose ou une suspension du traitement chez 4 patients prenant TAVALISSE

(chez aucun patient sous placebo) et a entraîné un arrêt du traitement chez 1 patient prenant TAVALISSE.

Les patients présentant une hypertension préexistante peuvent être plus sensibles aux effets hypertenseurs de TAVALISSE. Environ 20 % des patients prenant TAVALISSE (17 % de patients sous placebo) ont eu besoin d'une intervention à cause d'effets indésirables associés à l'hypertension, c'est-à-dire une augmentation de la dose de médicament antihypertenseurs et/ou un nouveau traitement antihypertenseur. L'hypertension n'avait pas disparu chez 5 % des patients à la fin de l'étude.

Surveiller la pression artérielle toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'elle soit stable, puis une fois par mois. Ajuster ou commencer un traitement antihypertenseur pour assurer le contrôle de la pression artérielle pendant le traitement par TAVALISSE. Si l'augmentation de la pression artérielle demeure, réduire la dose de TAVALISSE ou suspendre ou cesser le traitement [voir [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)].

Fréquence cardiaque et anomalies de conduction

Dans le cadre d'une étude d'évaluation clinique par électrocardiogramme (ECG) menée sur des sujets en santé, on a observé un léger ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR non corrigé en fonction de la dose, qui n'ont pas été considérés comme pertinents sur le plan clinique. [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque](#)].

Dans le programme clinique de phase III, aucun problème de sécurité cardiaque apparent n'a été observé lorsque TAVALISSE était prescrit à des patients dont la fréquence cardiaque était basse (moins de 60 battements par minute). Compte tenu du nombre limité de patients étudiés, l'utilisation de TAVALISSE chez des patients dont la fréquence cardiaque est très basse (moins de 50 battements par minute) doit être soigneusement évaluée pour établir si les avantages thérapeutiques compensent d'éventuels risques.

Conduite et utilisation de machinerie

Les patients doivent éviter de conduire et d'utiliser des machines s'ils se sentent étourdis.

Troubles gastro-intestinaux

De la diarrhée a été signalée chez 31 % des patients (21 % légère, 10 % modérée, 1 % sévère, 1 % grave) traités avec TAVALISSE (15 % des patients sous placebo). Un médicament antidiarrhéique a été administré à 13 % des patients prenant TAVALISSE et à 10 % des patients sous placebo. Des cas de diarrhée ont mené à une réduction de dose ou à une suspension du traitement chez 5 % des patients, à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients et n'avaient pas été résolus chez 3 % des patients traités avec TAVALISSE à la fin de l'étude.

Surveiller les patients pour repérer l'apparition de diarrhées. Gérer la diarrhée au moyen de soins de soutien, y compris des modifications de l'alimentation, l'hydratation et/ou des médicaments antidiarrhéiques, rapidement après l'apparition des symptômes. Suspendre TAVALISSE, réduire la dose ou suspendre ou cesser TAVALISSE si la diarrhée devient sévère (grade 3 ou plus). [voir [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)].

Des nausées ont été signalées chez 19 % des patients prenant TAVALISSE (8 % des patients sous placebo). Des douleurs abdominales ont été signalées chez 7 % des patients prenant TAVALISSE (4 % des patients sous placebo).

Troubles hématologiques

Neutropénie

Une neutropénie est survenue chez 7 % des patients prenant TAVALISSE, et une neutropénie fébrile et une neutropénie sévère sont survenues chez 1 % des patients chacune, et une diminution du taux de neutrophiles a été constatée chez 9 patients prenant TAVALISSE (chez aucun des patients sous placebo). Il a été nécessaire de diminuer la dose ou de suspendre le traitement pour 4 patients et d'arrêter la prise du médicament à l'étude pour 1 patient.

Les patients présentant une neutropénie peuvent être plus sensibles aux infections. Surveiller le NAN chaque mois et rechercher les signes d'infection pendant le traitement. Gérer la toxicité en suspendant TAVALISSE, en réduisant la dose ou en cessant le traitement [voir [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)].

Troubles hépatiques

Des cas de troubles hépatiques associés au médicament, principalement un taux de transaminases élevé (alanine aminotransférase [ALT] et aspartate transaminase [AST]) ont été observés chez 16 % des patients prenant TAVALISSE (augmentation de l'alanine aminotransférase chez 11 %, augmentation de l'aspartate transaminase chez 9 % des patients prenant TAVALISSE, avec certains patients présentant les deux) (2 % chez les patients sous placebo). Les cas de troubles hépatiques associés au médicament étaient légers chez 10 % des patients prenant TAVALISSE et modérés chez 6 % d'entre eux.

Les analyses de laboratoire ont révélé des taux maximaux d'ALT/AST supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 9 % des patients prenant TAVALISSE (aucun cas chez les patients sous placebo). [voir EFFETS INDÉSIRABLES [Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives](#)]

L'augmentation du taux de transaminases associé à TAVALISSE a mené à une réduction de dose ou à une suspension du traitement chez 6 patients et à l'arrêt du traitement chez 1 patient. Les transaminases sont revenues aux taux initiaux dans les six semaines suivant la modification.

Surveiller les bilans hépatiques tous les mois pendant le traitement. Si les taux d'ALT ou d'AST augmentent à plus de 3 x LSN, il faut diminuer la dose de TAVALISSE ou bien suspendre ou arrêter le traitement pour prendre en charge l'augmentation des transaminases.

TAVALISSE peut être associé à une hyperbilirubinémie, en particulier chez des patients atteints de polymorphismes génétiques UGT1A1 (génotype de Gilbert); ces patients doivent être surveillés fréquemment. Arrêter le traitement si l'augmentation concomitante de la bilirubine totale est supérieure à 2 x LSN (voir [DOSAGE ET ADMINISTRATION](#)).

Système immunitaire

Infections

Des infections ont été signalées chez 30 % des patients (23 % légères, 6 % modérées, 2 % sévères, 2 % graves) traités avec TAVALISSE (20 % des patients sous placebo, y compris 2 % assez grave), la plupart des pneumonies et des infections du système respiratoire. Les cas graves comprenaient des bronchites et des pneumonies. Un patient a dû arrêter de prendre TAVALISSE à cause d'une pneumonie. Le bénéfice/risque de la poursuite du traitement pendant une infection doit être globalement évalué par le médecin prescripteur.

Surveillance et tests de laboratoire

Après avoir effectué les évaluations initiales :

- surveiller la formule sanguine complète (FSC), y compris la numération plaquettaire, mensuellement jusqu'à l'obtention d'une numération plaquettaire stable (d'au moins $50 \times 10^9/l$). Par la suite, continuer à surveiller régulièrement la FSC, y compris les neutrophiles.
- effectuer des bilans hépatiques (BH) (p. ex. ALT, AST et bilirubine) tous les mois.
- surveiller la pression artérielle toutes les deux semaines jusqu'à l'établissement d'une dose stable, puis mensuellement.

Santé sexuelle

Reproduction

TAVALISSE est contre-indiqué pendant la grossesse. Même si les données sur l'utilisation de TAVALISSE pendant la grossesse sont insuffisantes, les études sur animal démontrent une toxicité pour la reproduction [voir [Populations particulières](#) et [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)]. Avertir les patientes qu'il y a des risques pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins un mois après la dernière dose et vérifier si elles sont enceintes avant de commencer à prendre TAVALISSE.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de TAVALISSE sur la fertilité humaine. D'après les taux de grossesse réduits constatés lors des études expérimentales sur animal, TAVALISSE peut affecter la fertilité féminine [voir [Populations particulières](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

TAVALISSE est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lors des études sur la toxicologie de la reproduction, il a été remarqué que TAVALISSE provoque la résorption fœtale et avoir divers effets tératogènes [voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)]. Ainsi, les critères d'admissibilité de ces études excluaient les patientes enceintes, essayant de concevoir ou allaitant. Des directives strictes en matière de contraception ont été appliquées dans toutes les études.

Les grossesses survenues au cours des études cliniques ont abouti à des cas de mortinatalité ou d'avortement spontané ainsi qu'à des nouveau-nés en bonne santé. Pour les femmes en âge de procréer, confirmer l'absence de grossesse avant de commencer TAVALISSE.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de fostamatinib ou de ses métabolites dans le lait maternel ni sur leurs effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Chez les rongeurs, le R406 (le principal métabolite actif) a été détecté dans le lait maternel à des concentrations cinq à dix fois plus élevées que dans le plasma maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves de TAVALISSE chez un enfant allaité, les femmes de devraient pas allaiter pendant le traitement TAVALISSE ni pendant au moins un mois après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. L'utilisation de TAVALISSE n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans ni chez les jeunes adultes dont la croissance n'est pas terminée, car des effets indésirables sur les os en pleine croissance ont été observés dans le cadre d'études non cliniques. Dans les études subchroniques, chroniques et de cancérogénicité de TAVALISSE, une chondrodystrophie de la tête fémorale a été observée chez des rongeurs. Dans une étude sur des lapins juvéniles, une

dysplasie des plaques de croissance a été observée dans le fémur proximal et dans l'articulation fémoro-tibiale, et la cellularité de la moelle osseuse était réduite dans le fémur et le sternum.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

TAVALISSE a été pris par 28 (28 %) patients de 65 ans et plus et par 11 (11 %) de patients de 75 ans et plus. L'incidence des événements indésirables a été plus élevée chez les personnes âgées (93 % chez les patients de 65 ans et plus et 80 % chez les patients de moins de 65 ans).

Les patients de 65 ans et plus ont connu plus d'effets indésirables graves que les patients de moins de 65 ans (6 [21 %] patients par rapport à 7 [9 %] patients), plus d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement (5 [18 %] patients par rapport à 5 [7 %] patients), et plus d'hypertension (11 [39 %] pour les patients prenant TAVALISSE et 2 [18 %] pour les patients sous placebo de 65 ans et plus par rapport à 17 [23 %] pour les patients prenant TAVALISSE et 4 [11 %] pour les patients sous placebo de moins de 65 ans).

Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'efficacité n'a été observée chez ces patients par rapport aux patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement importants ci-après peuvent devenir graves : l'hypertension, l'hépatotoxicité, la diarrhée et la neutropénie [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Les effets indésirables associés à TAVALISSE les plus courants dans les études sur la thrombopénie immunitaire (TPI) contrôlées par placebo étaient la diarrhée, l'hypertension, la nausée, l'épistaxis, les étourdissements et l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase.

Les effets indésirables graves associés à TAVALISSE comprenaient la neutropénie fébrile, la diarrhée, la pneumonie et les crises hypertensives (1 % des patients chacune).

Les effets indésirables sévères associés à TAVALISSE comprenaient la dyspnée et l'hypertension (2 % chacune), la neutropénie, des douleurs thoraciques, la diarrhée, les étourdissements, la pneumonie et l'hypoxie (en tout 1 %).

Les effets indésirables qui ont motivé l'arrêt du traitement de TAVALISSE comprenaient la pneumonie, l'augmentation du taux d'alanine transférase, la diarrhée, les douleurs thoraciques, les douleurs abdominales et la neutropénie.

Les effets indésirables menant à la suspension chez plus d'un patient prenant TAVALISSE étaient l'augmentation de l'ALT, la diarrhée et des troubles pseudo-grippaux.

Les effets indésirables menant à réduction de la dose chez plus d'un patient prenant TAVALISSE étaient la diarrhée et l'hypertension.

De nombreux effets indésirables associés à TAVALISSE ont pu être pris en charge avec une réduction de dose, une suspension du traitement ou des médicaments [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)].

8.2 Effets indésirables lors des études cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, il est possible que les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Les

informations sur les effets indésirables obtenues lors des études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et pour estimer leur taux.

Le profil d'innocuité de TAVALISSE est basé sur deux études de phase III contrôlées contre placebo (C788-047 et C788-048) et une étude de prolongation ouverte de phase III (C788-049). Au total, 150 patients (102 sous TAVALISSE, 48 sous placebo) ont reçu le médicament à l'étude dans le cadre des deux études contrôlées contre placebo. La durée médiane d'exposition au fostamatinib et au placebo était similaire dans les deux groupes de traitement.

Le [tableau 4](#) présente les effets indésirables liés au médicament rapportés par au moins 2 % des patients traités par TAVALISSE et plus fréquemment que par les patients du groupe placebo au cours de la période contrôlée par placebo.

Tableau 4 Effets indésirables liés au médicament rapportés par $\geq 2\%$ des patients traités par TAVALISSE et plus fréquemment que par les patients du groupe placebo – Période contrôlée par placebo

Classe de systèmes d'organes/Terme préféré	TAVALISSE, 100 mg, 2 fois par jour* N = 102 n (%)	Placebo N = 48 n (%)
TROUBLES DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE		
Neutropénie**	7 (6,9)	0 (0,0)
Leucopénie	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES		
Tachycardie	3 (2,9)	0 (0,0)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée**	32 (31,4)	7 (14,6)
Nausées	19 (18,6)	4 (8,3)
Douleurs abdominales**	7 (6,9)	2 (4,2)
Flatulences	5 (4,9)	0 (0,0)
Constipation	3 (2,9)	1 (2,1)
Dyspepsie	3 (2,9)	1 (2,1)
Distension abdominale	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION		
Douleurs thoraciques	6 (5,9)	1 (2,1)
Fatigue	6 (5,9)	1 (2,1)
Maladie grippale	3 (2,9)	0 (0,0)
Œdème périphérique	3 (2,9)	0 (0,0)
Frissons	2 (2,0)	0 (0,0)
LÉSIONS, INTOXICATION ET COMPLICATIONS LIÉES AUX PROCÉDURES		
Contusion	6 (5,9)	0 (0,0)
EXAMENS		
Augmentation du sérum glutamo-oxalacétique transaminase	11 (10,8)	0 (0,0)
Augmentation du sérum glutamo-oxalacétique transaminase	9 (8,8)	0 (0,0)
Augmentation du taux de bilirubine dans le sang	2 (2,0)	0 (0,0)
Diminution du taux de lactate deshydrogénase	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		

Classe de systèmes d'organes/Terme préféré	TAVALISSE, 100 mg, 2 fois par jour* N = 102 n (%)	Placebo N = 48 n (%)
Diminution de l'appétit	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Myalgie	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	11 (10,8)	4 (8,3)
Dysgueusie	4 (3,9)	0 (0,0)
Troubles de la mémoire	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Insomnie	3 (2,9)	0 (0,0)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Épistaxis	16 (15,7)	5 (10,4)
TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ		
Éruption cutanée	8 (7,8)	1 (2,1)
Pétéchies	2 (2,0)	0 (0,0)
Changement de la couleur des cheveux	2 (2,0)	0 (0,0)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension**	28 (27,5)	6 (12,5)

* Tous les patients ont initialement reçu le médicament à l'étude à raison de 100 mg deux fois par jour (ou un placebo correspondant). Chez près de 90 % des patients, la dose a été augmentée à 150 mg deux fois par jour (ou un placebo correspondant) selon la numération plaquettaire et la tolérabilité à la quatrième semaine ou après.

** Comprend plusieurs termes d'effets indésirables

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

La liste ci-dessous présente les effets indésirables liés au médicament rapportés par moins de 2 % des patients traités par TAVALISSE au cours de la période contrôlée par placebo.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : leucocytose, thrombocytose

Troubles de l'oreille et du conduit auditif : vertiges

Troubles de la vue : blépharite

Troubles gastro-intestinaux : éructation, gastrite, troubles gastro-intestinaux, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, douleurs œsophagiennes, haut-le-cœur

Infections et infestations : bactériurie, muguet buccal, pneumonie

Examens : augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, bilan hépatique anormal, perte de poids

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : gonflement articulaire

Troubles du système nerveux : troubles de l'attention, hypoguesie, léthargie

Troubles psychiatriques : agitation

Troubles des reins et des voies urinaires : leucocyturie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : gorge sèche, dysphonie, hypoxie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : kératose actinique, alopecie, peau sèche, érythème, trouble des ongles, réaction de photosensibilité, prurit

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Des changements du taux d'ALT ou d'AST et du nombre absolu de neutrophiles entre l'évaluation initiale et l'évaluation post-traitement ont été constatés au cours des études cliniques de TAVALISSE (voir le [tableau 5](#)).

Tableau 5 Anomalies de laboratoire sélectionnées (ALT, AST, NAN) lors de l'évaluation post-traitement dans les études contrôlée par placebo

Paramètre de laboratoire	TAVALISSE 100 mg 2 fois/j* (N = 102) n (%)	Placebo (N = 48) n (%)
Taux d'alanine aminotransférase (ALT)**		
≥ 3,0 et < 5 x LSN	3 (3)	0
≥ 5,0 et < 10 x LSN	5 (5)**	0
≥ 10,0 x LSN	1 (1)**	0
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)		
Grade 3 (≥ 0,5 à < 1,0 x 10 ³)	2 (2)	0
Grade 4 (< 0,5 x 10 ³)	0	0

* Tous les patients ont initialement reçu le médicament à l'étude à raison de 100 mg deux fois par jour (ou un placebo correspondant). Chez près de 90 % des patients, la dose a été augmentée à 150 mg deux fois par jour (ou un placebo correspondant) selon la numération plaquettaire et la tolérabilité à la quatrième semaine ou après.

** Un patient pour chaque groupe dans les catégories d'ALT a également connu une augmentation d'AST, et il n'y a pas eu d'autres cas d'augmentation d'AST observés

8.5 Effets indésirables lors des études cliniques (patients pédiatriques)

TAVALISSE n'a pas été étudié pour la population pédiatrique.

8.6 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucune nouvelle réaction indésirable cliniquement significative n'a été rapportée à ce jour

depuis la commercialisation du produit.

9 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

9.2 Aperçu

L'utilisation concomitante d'un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4 augmente l'exposition au R406 (le principal métabolite actif), ce qui peut augmenter les risques d'effets indésirables. Il convient de surveiller les toxicités de TAVALISSE qui peuvent nécessiter une réduction de la dose (voir [le tableau 1](#)) lorsqu'administré en même temps qu'un puissant inhibiteur du CYP3A4 [voir [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

L'utilisation concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A4 réduit l'exposition au R406. L'utilisation concomitante de TAVALISSE et de puissants inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

L'utilisation concomitante de TAVALISSE peut augmenter les concentrations de certains médicaments substrats du CYP3A4, de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P (P-gp). Surveiller les toxicités de ces médicaments substrats, qui pourraient nécessiter une réduction de la posologie en cas d'administration concomitante avec TAVALISSE.

Aucune étude n'a été faite pour examiner l'effet de l'alcool éthylique sur les paramètres pharmaceutiques du R406. D'après ce que nous comprenons du métabolisme de TAVALISSE, une interaction directe entre l'alcool et R406 paraît improbable.

Aucune interaction significative n'a été observée lors de l'utilisation concomitante de TAVALISSE avec les médicaments suivants : méthotrexate (transporteurs OAT1/3), pioglitazone (substrat du CYP2C8) et ranitidine (antagoniste des récepteurs H₂ augmentant le pH gastrique). Il a été montré que l'utilisation concomitante de certains médicaments avec TAVALISSE augmentait l'exposition : midazolam (substrat du CYP 3A4) – dose unique de 7,5 mg avec 100 mg de fostamatinib administré deux fois par jour a augmenté l'ASC du midazolam de 23 % et la C_{max} de 9 %, un contraceptif hormonal contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol avec 100 mg de fostamatinib administré deux fois par jour a augmenté l'ASC de 28 % et la C_{max} de 34 % de l'éthinylestradiol, et le vérapamil (inhibiteur modéré du CYP3A4) – l'utilisation de 80 mg de vérapamil trois fois par jour pendant 4 jours avec une dose unique de 150 mg de fostamatinib a augmenté l'ASC du R406 de 39 % et la C_{max} de 6 %. Les changements observés dans l'exposition ne semblent pas devoir être cliniquement significatifs.

Effet sur la warfarine

Comme l'inhibition de SYK peut avoir des effets sur l'agrégation des plaquettes, l'activité anticoagulante (p. ex. le RIN) doit être surveillée quand les anticoagulants ayant un index thérapeutique étroit, comme la warfarine, sont coadministrés avec fostamatinib.

Agents bradycardiques et prolongateurs de l'intervalle PR

TAVALISSE a un effet ralentisseur de la fréquence cardiaque et prolonge l'intervalle PR non corrigé [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fréquence cardiaque et anomalies de conduction](#), [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Électrophysiologie cardiaque](#)]. Évaluer minutieusement l'utilisation de TAVALISSE avec des agents bradycardiques et prolongateurs de l'intervalle PR afin d'établir si les avantages thérapeutiques compensent d'éventuels risques chez les patients dont la fréquence cardiaque est très basse.

Autres interactions médicamenteuses potentielles en fonction de données in vitro :

Les substrats/inhibiteurs d'UGT1A1 : Selon des données *in vitro*, le R406 a été identifié en tant

qu'inhibiteur d'UGT1A1 puissant, ce qui suggère que son effet sur la glucuroconjugaison de la bilirubine médiée par l'UGT1A1 peut être à l'origine de l'augmentation des taux de bilirubine non conjuguée observée chez certains patients recevant du fostamatinib (TAVALISSE). La toxicité des médicaments largement métabolisés par l'UGT1A1 doit être surveillée.

9.3 Interactions médicament-médicament

Les médicaments présentés dans le tableau ci-dessous proviennent soit de rapports ou d'études de cas, soit d'interactions potentielles en raison de l'importance ou de la gravité prévues d'une interaction (par exemple, les médicaments contre-indiqués).

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Substrat de la P-gp (p. ex. digoxine)	EC	L'utilisation concomitante de digoxine (0,25 mg une fois par jour) et de 100 mg deux fois par jour de TAVALISSE a augmenté l'ASC de la digoxine de 37 % et la C_{max} de 70 %.	Surveiller les toxicités du médicament substrat de la P-gp, qui pourraient nécessiter une réduction de la posologie en cas d'administration concomitante avec TAVALISSE.
Substrats de la BCRP (p. ex. rosuvastatine)	EC	L'utilisation concomitante de rosuvastatine (dose unique de 20 mg) et de 100 mg deux fois par jour de TAVALISSE a augmenté l'ASC de la rosuvastatine de 95 % et la C_{max} de 88 %.	Surveiller les toxicités du médicament substrat de la BCRP, qui pourraient nécessiter une réduction de la posologie en cas d'administration concomitante avec TAVALISSE.
Substrats du CYP3A4 (p. ex. simvastatine)	EC	L'utilisation concomitante de simvastatine (dose unique de 40 mg) et de 100 mg deux fois par jour de TAVALISSE a augmenté l'ASC de la simvastatine de 64 % et la C_{max} de 113 % ainsi que l'ASC de la simvastatine acide de 66 % et la C_{max} de 83 %.	Surveiller les toxicités du médicament substrat de la CYP3A4, qui pourraient nécessiter une réduction de la posologie en cas d'administration concomitante avec TAVALISSE.

Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole)	EC	L'utilisation concomitante de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours) et d'une dose unique de 80 mg de TAVALISSE (0,53 fois la dose de 150 mg) a augmenté l'ASC du R406 de 102 % et la C _{max} de 37 %.	Surveiller les toxicités de TAVALISSE, qui pourraient nécessiter une réduction de la dose (voir le tableau 1) lorsqu'administré en même temps qu'un puissant inhibiteur du CYP3A4.
Inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampine/rifampicine)	EC	L'utilisation concomitante de rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 8 jours) et d'une dose unique de 150 mg de TAVALISSE a fait baisser l'ASC du R406 de 75 % et la C _{max} de 59 %.	L'utilisation concomitante de TAVALISSE et de puissants inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Légende : BCRP = protéine de résistance du cancer du sein; C = étude de cas; EC = étude clinique; CYP = cytochrome P450; P-gp = glycoprotéine P; T = Théorique

Voici d'autres produits médicamenteux dotés d'un fort potentiel d'inhibition du CYP3A4 lorsqu'ils sont coadministrés avec TAVALISSE : bocéprévir, cobicistat, conivaptan, danoprévir et ritonavir, elvitegravir et ritonavir, jus de pamplemousse, indinavir et ritonavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir et ritonavir, paritaprévir et ritonavir (ombitasvir et/ou dasabuvir), posaconazole, ritonavir, saquinavir et ritonavir, télaprévir, tipranavir et ritonavir, troléandomycine, voriconazole, clarithromycine, diltiazem, idélalisib, néfazodone, nelfinavir.

9.4 Interactions médicament-aliment

L'administration de TAVALISSE avec un repas riche en calories et en matières grasses (tirant environ 150 calories des protéines, 250 calories des glucides et 500 ou 600 calories des lipides) a augmenté l'ASC du R406 de 23 % et la C_{max} de 15 %, ce qui indique que le fostamatinib peut être administré avec ou sans nourriture [voir [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)].

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.6 Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Le fostamatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui agit contre la tyrosine kinase splénique (SYK). Le principal métabolite du fostamatinib, le R406, inhibe la transduction du signal des récepteurs activateurs Fc et du récepteur des cellules B. Le métabolite du fostamatinib, le R406, réduit la destruction des plaquettes par les anticorps.

10.2 Pharmacodynamique

Pour toute la gamme de doses étudiées sur des sujets en bonne santé, l'effet du R406 sur l'augmentation moyenne de la pression artérielle liée au traitement semble dépendre de la dose et varier selon les sujets. Les effets sur la pression artérielle ont généralement disparu une semaine après l'arrêt du traitement.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude d'évaluation clinique par ECG, à quatre bras en groupes parallèles, randomisée, en aveugle, contrôlée par placebo et par témoin positif, 208 sujets en bonne santé (N = 51-53/groupe de traitement) ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir 100 mg de TAVALISSE deux fois par jour ou 300 mg de TAVALISSE deux fois par jour pendant quatre jours. Des évaluations par ECG étaient effectuées avant le traitement et au jour 4.

Aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QtcF n'a été observé dans les groupes à 100 mg et à 300 mg de TAVALISSE deux fois par jour.

Le fostamatinib a été associé à une légère réduction de la fréquence cardiaque et à une prolongation de l'intervalle PR non corrigé. Après la correction de la fréquence cardiaque, il n'y avait pas de prolongation significative de l'intervalle PR. La différence maximale par rapport au groupe placebo dans le changement moyen de la fréquence cardiaque de référence était de -3,99 bpm (90 % CI -6,00, -1,98) dans le groupe à 100 mg deux fois par jour et de -6,64 bpm (IC de 90 %; de -8,64 à -4,64) dans le groupe à 300 mg deux fois par jours, tous les deux après 3,5 h. La différence maximale par rapport au groupe placebo dans le changement moyen de l'intervalle PR non corrigé de référence était de 5,19 ms (IC à 90 %, 2,34; 8,03) dans le groupe à 100 mg deux fois par jour et de 9,23 ms (IC à 90 %, 6,4; 12,06) dans le groupe à 300 mg deux fois par jours, tous les deux après 3 h.

10.3 Pharmacocinétique

TAVALISSE est un promédicament qui est converti dans l'intestin en R406, le principal métabolite actif. Chez les sujets en bonne santé, après une dose unique de 150 mg de fostamatinib administrée par voie orale, les estimations de l'exposition moyenne (\pm écart type [ET]) au R406 sont de 550 (\pm 270) μ g/ml pour la C_{max} et de 7 080 (\pm 2670) μ g h/ml pour l'ASC. La pharmacocinétique du 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). Le R406 s'accumule dans une proportion d'environ deux ou trois fois lors de l'administration de 100 à 160 mg (de 0,67 à 1,06 fois la dose de 150 mg) deux fois par jour.

L'étude C788-049 est une étude de prolongation ouverte de phase III sur le fostamatinib disodique (TAVALISSE) dans le cadre du traitement de la TPI persistante/chronique. Au cours du deuxième mois (troisième visite), un sous-ensemble de 12 patients recevant 150 mg de TAVALISSE deux fois par jour a participé à la partie pharmacocinétique de l'étude. Leur visite à la clinique a duré jusqu'à neuf heures, et des échantillons de sang ont été prélevés sur une période de huit heures aux moments suivants : avant la dose, puis 0,5 heure, 1 heure, 2 heures,

4 heures, 6 heures et 8 heures après la dose. Les échantillons de plasma ont été analysés pour le R406.

Tableau 7 Concentration plasmatique stable du R406, paramètres pharmacocinétiques chez les patients TPI

Dose de TAVALISSE (2 fois par jour)	N	C _{max} (µg/ml)	ASC ₀₋₈ (µg•h/ml)	ASC ₀₋₁₂ (µg•h/ml)	ASC _{0-ss} (µg•h/ml)
150 mg	12	810 ± 289	4 340 ± 1 640	5 450 ± 2 210	11 000

Données présentées sous forme de C_{max} moyenne et d'ASC₀₋₈ moyenne. L'ASC₀₋₁₂ et l'ASC_{0-ss} sont basées sur des estimations.

Absorption : Après l'administration de TAVALISSE par voie orale, la biodisponibilité absolue du R406 était de 55 % avec une variabilité élevée (plage de 30 à 85 %). Le t_{max} médian du R406 est d'environ 1,5 heure (plage de 1 à 4 heures). Des concentrations négligeables de fostamatinib ont été décelées dans le plasma.

Effet de la nourriture

L'administration de TAVALISSE avec un repas riche en calories et en matières grasses (tirant environ 150 calories des protéines, 250 calories des glucides et 500 ou 600 calories des lipides) a augmenté l'ASC du R406 de 23 % et la C_{max} de 15 % [voir [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)].

Distribution : Dans les études *in vitro*, le R406 se lie aux protéines plasmatiques humaines à un taux de 98,3 %. Le ratio globules rouges et concentration plasmatique est d'environ 2,6. Le volume moyen (± ET) de distribution à l'état d'équilibre du R406 est de 256 (± 92) L.

Métabolisme : TAVALISSE est métabolisé dans l'intestin par la phosphatase alcaline en R406, le principal métabolite actif. Le R406 est largement métabolisé, principalement par les voies de l'oxydation médiée par le CYP450 (par le CYP3A4) et de la glucuronidation (par l'UDP glucuronosyltransférase [UGT] 1A9). Le R406 est la fraction prédominante dans la circulation systémique, et l'exposition aux métabolites du R406 était minime.

Élimination/excrétion : La demi-vie terminale moyenne (± ET) du R406 est d'environ 15 (± 4,3) heures. Après l'administration par voie orale d'une dose de TAVALISSE, environ 80 % du métabolite R406 est excrété dans les fèces et environ 20 % dans les urines. Le composant principal excrété dans l'urine était le N-glucuronide R406. Les composants principaux excrétés dans les fèces étaient le R406, l'O-désméthyle R406 et un métabolite produit par les bactéries intestinales à partir du métabolite O-désméthyle du R406.

Des traces de R406 (métabolite important de TAVALISSE) ont été détectées dans des échantillons de sperme d'hommes en bonne santé ayant pris du fostamatinib (150 mg).

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Dans les études contrôlées par placebo, TAVALISSE a été pris par 28 patients de 65 ans et plus et par 11 patients de 75 ans et plus. L'analyse pharmacocinétique de la population n'a pas identifié l'âge comme une covariable affectant de façon significative

l'exposition au R406.

Sexe : Dans les études de pharmacologie clinique, les sujets féminins ont montré une exposition au R406 supérieure à celle des hommes. Cependant, l'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que, quand les estimations d'exposition étaient ajustées en fonction du poids corporel, la différence selon le sexe disparaissait. L'exposition au R406 est censée être relativement plus élevée chez les personnes pesant moins lourd, indépendamment du sexe.

Grossesse et allaitement : La présence du R406 dans le lait maternel n'a pas été évaluée chez les humains. Chez le rat femelle, le R406 a été retrouvé dans le lait maternel à des concentrations supérieures à celles du plasma maternel. Le ratio lait-plasma du R406 a été déterminé comme étant une augmentation d'environ 5,5 à 9,9 fois supérieure.

Origine ethnique : L'analyse pharmacocinétique de la population n'a pas révélé que l'origine ethnique était une covariable affectant de façon significative l'exposition au R406.

Insuffisance hépatique : Dans les études consacrées à l'insuffisance hépatique, aucune relation significative n'a été détectée entre les scores Child-Pugh (classes A, B et C de Child-Pugh) et les paramètres pharmacocinétiques de TAVALISSE. TAVALISSE ne doit pas être utilisé pour les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : L'exposition au R406 n'est pas augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine [CL_{cr}] de ≥ 30 à < 50 ml/min, estimée par l'équation de Cockcroft Gault et l'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse).

Obésité : Une analyse pharmacocinétique de la population a démontré que le poids corporel était une covariable significative affectant l'exposition au R406. L'exposition diminue avec l'augmentation du poids corporel. La dose de TAVALISSE n'a pas été ajustée en fonction du poids corporel au cours du programme de développement clinique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez le médicament à température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Conserver le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer les capsules déshydratantes.

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

12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

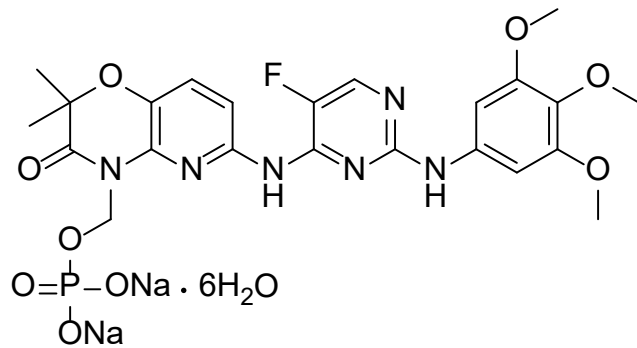
Dénomination commune : fostamatinib disodique hexahydraté

Nom chimique : Méthylphosphate (6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-triméthoxyanilino) pyrimidine-4-yl]amino]-2,2-diméthyl-3-oxo-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-yl) disodique hexahydraté

Formule moléculaire : $C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$

Masse moléculaire : 732,52

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : TAVALISSE est formulé à partir de sel disodique hexahydraté de fostamatinib, un promédicament du phosphate qui se transforme *in vivo* en son métabolite pharmacologiquement actif, le R940406 (R406).

Le fostamatinib disodique est une poudre dont la couleur va de blanc à blanc cassé et qui est pratiquement insoluble dans un tampon aqueux dont le pH est de 1,2, légèrement soluble dans l'eau et soluble dans le méthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 8 Sommaire des données démographiques des patients pour les études cliniques sur la TPI

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
FIT-1 (C788-047)	Étude de phase III, randomisée, à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par placebo	Fostamatinib, 100 mg ou un placebo correspondant; administration par voie orale 2 fois par jour pendant 4 semaines, puis 150 mg <i>2 fois par jour</i> pendant le reste de l'étude (24 semaines)	N = 76 Fostamatinib : 51 Placebo : 25	56,0 ans (20-88)	Femmes 47 (61,8 %) Hommes 29 (38,2 %)
FIT-2 (C788-048)	Étude de phase III, randomisée, à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par placebo	Fostamatinib, 100 mg ou un placebo correspondant; administration par voie orale <i>2 fois par jour</i> pendant 4 semaines, puis 150 mg 2 fois par jour pendant le reste de l'étude (24 semaines)	N = 74 Fostamatinib : 50 Placebo : 24	49,2 ans (20-82)	Femmes 44 (59,5 %) Hommes 30 (40,5 %)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
FIT-3 (C788-049)	Étude de prolongation ouverte de phase III	(Répondant) : Fostamatinib, 100 mg; administration par voie orale deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 150 mg 2 fois par jour pendant le reste de l'étude (2 ans) (Non-répondant) : Fostamatinib, 100 mg, administration par voie orale 2 fois par jour pendant 4 semaines, puis 150 mg 2 fois par jour pendant le reste de l'étude (2 ans)	N = 123	51,8 ans (20-88)	Femmes 74 (60,2 %) Hommes 49 (39,8 %)

TAVALISSE a fait l'objet de deux études d'efficacité et d'innocuité identiques, à double insu, contrôlées contre placebo [FIT-1 (C788-047) et FIT-2 (C788-048)] ainsi que d'une étude de prolongation ouverte FIT-3 (C788-049).

Au total, 150 patients atteints d'une TPI persistante (7 %) ou chronique (93 %), qui avaient présenté une réponse insuffisante à un traitement antérieur (incluant des corticostéroïdes, des immunoglobulines, une splénectomie et/ou des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine) ont été inclus dans les études. Pour chaque étude, les patients ont reçu aléatoirement selon un rapport de 2 pour 1 TAVALISSE ou le placebo pendant 24 semaines; les groupes ont été stratifiés en fonction d'une splénectomie antérieure et de la sévérité de la thrombocytopénie. Un traitement concomitant pour la TPI stable (glucocorticoïdes [< 20 mg d'équivalent à la prednisone par jour], azathioprine ou danazol) était autorisé, et un traitement de secours était autorisé.

Tous les patients ont initialement reçu le médicament à l'étude à raison de 100 mg deux fois par jour (ou un placebo correspondant). Selon la numération plaquettaire et la tolérabilité, la dose a été augmentée à 150 mg deux fois par jour (ou un placebo correspondant) chez 88 % des patients à la quatrième semaine ou après. Les patients qui n'avaient pas répondu au traitement après 12 semaines ainsi que les patients ayant terminé l'étude à double insu de 24 semaines étaient admissibles à une étude de prolongation ouverte (FIT-3).

Les traitements antérieurs les plus courants pour une TPI étaient les corticostéroïdes (94 %), les immunoglobulines (53 %) et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)

(47 %), et 35 % avait subi une splénectomie. Le diagnostic de TPI remontait en moyenne à 8,5 années. Au départ, la numération plaquettaire médiane était de $16 \times 10^9/l$ (dont 45 % étaient inférieurs à $15 \times 10^9/l$), et 47 % étaient sous traitement pour une TPI stable.

L'efficacité de TAVALISSE était basée sur le critère principal d'évaluation, à savoir une réponse plaquettaire stable (au moins $50 \times 10^9/l$ lors d'au moins quatre des six visites entre les semaines 14 à 24).

Les patients des groupes FIT-1 et FIT-2 qui avaient terminé 24 semaines de traitement ou qui n'avaient pas répondu au traitement après 12 semaines étaient admissibles à faire partie du groupe FIT-3, une étude de prolongement ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer l'innocuité. Sur les 123 patients, 44 avaient précédemment été répartis aléatoirement dans le groupe placebo et 79 avaient précédemment été répartis aléatoirement dans le groupe TAVALISSE.

Les patients ne connaissaient toujours pas le type de traitement qui leur avait été administré dans le cadre de l'étude précédente (TAVALISSE ou placebo), donc leur dose de départ dans le cadre de cette étude était basée sur leur numération plaquettaire finale. Les patients désignés comme ayant répondu au traitement au moment du changement d'étude ont participé à l'étude de prolongation à la même posologie et selon le même schéma posologique. Les patients qui ont participé à l'étude de prolongation en tant que patients n'ayant pas répondu au traitement ont reçu TAVALISSE à raison de 100 mg deux fois par jour, quels que soient leur dose et le schéma posologique établis dans le cadre de l'étude précédente.

Pour l'essai FIT-3, la réponse stable a été définie prospectivement comme suit : aucune visite à quatre semaines d'intervalle ou moins, avec une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/l$, sans visite intermédiaire avec une numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/l$ (non liée à un traitement de secours), au cours des 12 semaines suivant l'atteinte initiale de la numération plaquettaire cible. Au total, 81 des 123 patients (66 %) ont arrêté l'étude plus tôt que prévu.

14.2 Résultats des études

Études randomisées, contrôlées par placebo

Les résultats des études FIT-1 (C788-047) et FIT-2 (C788-048) sont présentés au [tableau 9](#).

Tableau 9 Résultats des études cliniques contrôlées par placebo sur la TPI

Résultats de l'étude	Étude FIT-1		Étude FIT-2	
	TAVALISSE (N = 51)	Placebo (N = 25)	TAVALISSE (N = 50)	Placebo (N = 24)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Réponse plaquettaire stable ^{1,2}	9 (18)	0 (0)	9 (18)	1 (4)
	p ³ = 0,03		NS	
Transfert dans FIT-3 à la semaine 12	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)
Étude terminée (semaine 24)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)

¹ Inclut tous les patients ayant une numération plaquettaire et exclut les patients dont la numération plaquettaire a été mesurée suite à un traitement de secours après la semaine 10.

² La réponse plaquettaire stable a été définie prospectivement comme suit : numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/l$ lors d'au moins quatre des six visites entre les semaines 14 à 24.

³ Valeur p du test Fisher Exact.

NS = Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement

Dans les études FIT-1 et FIT-2, au total, 46 patients du groupe TAVALISSE avaient déjà reçu un traitement par TPO-RA. Parmi ces patients, 7 (15 %) ont présenté une réponse stable à TAVALISSE. Les sept patients avaient précédemment arrêté les TPO-RA en raison d'une perte d'effet. Parmi les patients sous TAVALISSE qui y répondaient de façon stable, la numération plaquettaire médiane a augmenté à $95 \times 10^9/l$ au fil des visites avec un plafond à $254,5 \times 10^9/l$. Un traitement de secours a été requis pour 30 % et 45 % des patients recevant respectivement TAVALISSE ou le placebo.

Au cours des études contrôlées contre placebo, des saignements sont survenus chez 29 % et 37 % des patients du groupe TAVALISSE et du groupe placebo, respectivement.

Des effets indésirables (EI) associés à des saignements ont été signalés comme étant graves chez 4 % des patients sous TAVALISSE (10 % pour le placebo), comme étant sévères chez 1 % des patients sous TAVALISSE (6 % pour le placebo), et comme étant modérés chez 9 % des patients sous TAVALISSE (10 % pour le placebo). Tous les saignements sévères ont conduit à des hospitalisations.

Étude de prolongation

Croisement placebo : Dans le cadre d'une analyse définie de manière prospective, les 44 patients qui avaient reçu le placebo lors de l'étude précédente ont été évalués pour déterminer s'ils présentaient une réponse stable à TAVALISSE (à partir des 24 premières semaines de l'étude) avec leurs données placebo comme comparateur pour cette mesure objective. Dix de ces patients (22,7 %) (dont un seul a répondu au placebo lors de l'étude précédente) ont répondu aux critères d'une réponse stable. Par conséquent, la différence de réponse à TAVALISSE comparée à la réponse au placebo était de 20,5 % (IC à 95 %, de 8,5 à 32,4).

Prolongation : Parmi les patients qui avaient obtenu une réponse stable lors des études FIT-1, FIT-2 et FIT-3, 18 patients ont maintenu une numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/l$ pendant 12 mois ou plus.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dans un certain nombre d'études de toxicologie non clinique, il a été observé que l'exposition au R406 (ASC_{0-24h}), le métabolite actif de fostamatinib, était plus élevée chez la femelle que chez le mâle, avec un ratio d'ASC femelle-mâle allant de 0,9 à 1,4 à la dose la plus élevée de 60 mg/kg (2,1 fois l'exposition humaine estimée à une dose clinique de 300 mg de fostamatinib). Des niveaux inférieurs de consommation de nourriture et de perte de poids (en particulier chez la femelle) ont également été notés dans le cadre de l'évaluation toxicologique chez le rat traité au fostamatinib/R406 à des doses diverses.

Aucune étude de toxicité pour une dose unique n'a été menée. Systématiquement, lors des études de toxicité chroniques et subchroniques et de carcinogénicité, les rats et les singes ayant reçu des doses de fostamatinib allant jusqu'à 100 mg/kg/jour ont développé des résultats réversibles d'hypocellularité médullaire modérée, une réduction du nombre de lymphocytes sanguins périphériques (plus marqués chez le rat), des effets légers sur d'autres paramètres hématologiques. La réduction du poids d'organes comme la rate, le thymus, les reins, l'hypophyse, les glandes thyroïdes et parathyroïdes et des augmentations statistiquement significatives du taux d'enzymes hépatiques (ALP, ALT, GLDH et AST) ont également été observés, à des doses supérieures aux DSENO de 0,2 à 1,8 fois l'exposition humaine estimée de 300 mg de fostamatinib.

La diminution du poids splénique s'accompagnait parfois d'une minime hypertrophie centrilobulaire, d'une déplétion minime à légère de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes. L'augmentation liée à la dose pour ce qui est de la sévérité de l'angiectasie et de la dégénérescence cystique des glandes surrénales et des modifications généralisées au niveau vacuolaire du cortex surrénal (cortex et/ou moelle, surtout chez la femelle), des modifications connues et courantes chez le rat en fonction de l'âge, ont également été signalées dans une étude de 104 semaines menée chez le rat pour mesurer la toxicité du fostamatinib; et dans une autre étude de 13 ou de 26 semaines avec répétition de doses.

Des chondrodystrophies de la tête fémorale ont été observées chez certains rats des groupes recevant la dose la plus élevée dans le cadre de deux études de fostamatinib menées sur quatre semaines (avec les sels de calcium et de sodium) et n'étaient pas totalement réversibles à la fin de la période de rétablissement.

Les résultats d'une étude d'un mois chez des lapins juvéniles concordaient avec ceux observés lors des études de toxicité générale. TAVALISSE a causé une dysplasie des plaques de croissance dans le fémur proximal et dans l'articulation fémoro-tibiale, et la cellularité médullaire au niveau du fémur et du sternum à des doses de 30 et de 60 mg/kg/jour (soit 2,4 à 5 fois l'exposition humaine estimée à une dose de 300 mg de fostamatinib). Une baisse significative des taux de bilirubine (3 à 5 fois) et d'urée (19 à 21 %; femelles seulement) et une baisse légère de phosphate inorganique (baisse de 9 %) à certains dosages ou à tous les dosages ont également été rapportés chez les lapins juvéniles.

Cancérogénicité

Le fostamatinib n'était pas cancérogène lors d'une étude sur deux ans chez la souris, lorsqu'administré quotidiennement par gavage oral à des doses allant jusqu'à 500/250 mg/kg/jour, ni chez les rats, lorsqu'administré par gavage oral à des doses de

45 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Le fostamatinib et son principal métabolite actif (le R406) n'étaient pas mutagènes dans un test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (Ames) ni clastogènes dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique des lymphocytes humains ou un test *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse de la souris.

Immunotoxicité

L'immunophénotypage chez le rat a révélé une réduction de divers sous-types de lymphocytes présents dans le sang périphérique, la moelle osseuse, la rate et le thymus.

Innocuité cardiaque

Au cours d'une étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire chez les primates, employant le modèle de carré latin, des ECG ont été passés à des intervalles de 30 minutes, de -30 minutes à 360 minutes après le dosage, à des niveaux de dose aussi élevés que 50 mg/kg (exposition moyenne de 1 910 ng/ml à des points de repère de 6 heures).

Une réduction de la fréquence cardiaque de 16 % et de 20 % (l'enregistrement maximal était une réduction de 29 bpm) a été observée à 50 mg/kg à 150 et 180 minutes respectivement. L'administration de 50 mg/kg de bésylate R940406 a eu tendance à augmenter l'intervalle RR d'environ 17 % et 20 % à 150 et 180 min après la dose, respectivement, en comparaison avec l'excipient. Une augmentation maximale d'environ 91,3 ms a été notée 180 minutes après la dose. Il n'y a eu aucune observation clinique anormale ni aucun effet sur la pression systolique et diastolique, ni sur la pression artérielle moyenne. Il n'y a pas eu non plus d'effets marqués sur les intervalles, PR, QT, QtcF et QtcQ ou sur la durée QRS, et aucune anomalie dans la morphologie générale ou le rythme dans l'ECG.

Les mesures électrocardiographiques ont également été réalisées chez des singes cynomolgus conscients, soit 36 mâles adultes et 36 femelles adultes, pour une étude de toxicité de neuf mois avec des doses répétées administrées par voie orale. Les animaux étaient exposés à des doses orales quotidiennes de fostamatinib allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (réduites après 13 semaines à 34 mg/kg/jour à cause de la toxicité généralisée). Les mesures électrocardiographiques et les observations faites avant le traitement ainsi qu'aux semaines 6, 13, 26, 39, et 22 jours après la semaine 39 (récupération) n'ont révélé aucune différence cliniquement significative dans les intervalles de l'ECG ni d'anomalies dans la forme d'onde associée avec toutes les doses répétées de sel de sodium R935788.

Dans les études pharmacologiques chez les rats mâles, des augmentations de la pression artérielle statistiquement significatives, mais réversibles ont été observées même aux doses les plus faibles (8,5 mg/kg ou 10 mg/kg) de fostamatinib administré au cours de ces études. L'EC50 pour la pression artérielle, systolique et diastolique moyenne a été estimé comme allant de 0,7 à 1 µmol/L (de 320 à 450 ng/mL).

Une baisse marginale de la fréquence cardiaque, ainsi que la prolongation des intervalles PR et QA, à une dose élevée (100 mg/kg/jour), ont été observées dans une étude de pharmacologie de 28 jours chez les rats.

Remodelage osseux

Des diminutions dans l'incidence de la réduction de la fonction des membres accompagnée d'une chondrodystrophie ou d'une maladie articulaire dégénérative de la tête fémorale et de l'épaississement de la plaque de croissance épiphysaire ont été notées dans une étude d'un

mois portant sur des lapins juvéniles ainsi que dans des études subchroniques, chroniques et de carcinogénéicité de fostamatinib sur des rongeurs. Les résultats ont été surtout observés sur les os en pleine croissance. Les marges d'innocuité étaient basées sur les données animales allant de 1,6 à 9,3 fois l'exposition humaine estimée à la dose clinique maximale de 300 mg de fostamatinib. À l'échelle microscopique, l'épaississement des plaques de croissance était caractérisé par l'augmentation du nombre de chondrocytes hypertrophiques due à l'expansion de la zone d'hypertrophie, elle-même vraisemblablement due à l'inhibition de l'angiogénèse.

Les effets inhibiteurs du R406, le métabolite actif du fostamatinib, sur l'ostéoclastogénèse et la capacité de résorption osseuse ont été confirmés *in vitro*.

Toxicologie pour l'appareil reproducteur et le développement

Dans une étude de fertilité portant sur le fostamatinib oral, tous les paramètres d'accouplement (p. ex. délai d'accouplement, aptitude à la reproduction), d'évaluation des spermatozoïdes (p. ex. nombre et motilité) et de poids de l'organe (p. ex. poids des deux testicules) chez le rat mâle n'ont pas été affectés par des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour ou 1,8 fois l'exposition humaine estimée à 300 mg de fostamatinib. Des réductions du poids de l'utérus ont été observées chez les rats femelles traités avec le fostamatinib dans l'étude de 4 semaines, mais pas les études de toxicité avec répétition de dose de 13 et 26 semaines. L'augmentation de follicules ovariens nécrotiques ou dégénératifs a été observée chez les jeunes lapines, ce qui peut s'expliquer par l'effet anti-angiogénique du fostamatinib.

Lors des études sur le développement embryofœtal, le fostamatinib a été administré par voie orale à des animaux gravides pendant la période d'organogénèse à des doses allant jusqu'à 25 et 50 mg/kg/jour chez la rate et la lapine, respectivement. Les effets indésirables sur le développement comprenaient une augmentation statistiquement significative de la mortalité embryofœtale (perte post-implantatoire), des altérations de la croissance (faible poids fœtal) et un pourcentage des embryons non viables par portée. Des malformations fœtales ont également été signalées, touchant surtout les reins (absence de reins, défaut de positionnement, défaut de rotation, fusionnement) et des tissus ou organes connexes (absence ou dilatation de l'uretère, de l'utérus et du canal déférent) ainsi qu'un développement de vaisseaux à partir de l'aorte (absence du tronc artériel brachio-céphalique et de l'artère sous-clavière rétro-œsophagienne). Ces effets sont cohérents avec les cibles connues de fostamatinib, y compris SYK (cible), FCEV -2 (hors cible) et RET-kinase (hors cible).

Ces effets sont survenus aux expositions maternelles (ASC) à 3 763 µg h/ml chez la rate et à 111 105 µg h/ml chez la lapine ou à 0,4 et 1,8 fois l'exposition humaine clinique quotidienne maximale estimée du fostamatinib, respectivement.

Lors d'une étude de développement périnatal et postnatal chez le rat femelle, le fostamatinib a été administré par voie orale à des doses de 2,5, et de 12,5 et de 25 mg/kg/jour à partir du jour 7 de la gestation jusqu'au jour 20 de lactation. La dose de 25 mg/kg/jour a été associée à une toxicité maternelle, notamment à une diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments. À des doses de fostamatinib aussi faibles que 12,5 mg/kg/jour (ou la dose d'exposition humaine correspondant à 0,5 fois la dose quotidienne maximale estimée), le fostamatinib a entraîné une augmentation de la mortalité néonatale, des altérations de la croissance et/ou du développement (poids néonatal inférieur jusque dans des anomalies post-sevrage et structurelles [malformations]). Une altération fonctionnelle (retard de la maturation sexuelle) a été observée à 25 mg/kg/jour. Aucune donnée probante n'a fait état d'anomalies neurocomportementales (apprentissage des labyrinthes et évitement dans la boîte navette) ni de déficit immunologique (problème de résistance de l'hôte au virus influenza) dans la génération F1. Des diminutions statistiquement significatives du nombre d'implantations et de fœtus vivants ont été observées chez les rats femelles de génération F2 du groupe posologique

maternel exposé au fostamatinib pendant la grossesse.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

P^rTAVALISSE^{MD}

Comprimés de fostamatinib (sous forme de fostamatinib disodique hexahydraté)

Veillez lire attentivement ce document avant de commencer à prendre **TAVALISSE** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **TAVALISSE**.

Dans quel cas TAVALISSE est-il utilisé?

TAVALISSE est utilisé chez les **adultes** pour le traitement d'un trouble de la coagulation appelé thrombopénie immunitaire (TPI) lorsqu'un traitement antérieur n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Comment TAVALISSE agit-il?

TAVALISSE cible une enzyme appelée tyrosine kinase de la rate. Cette enzyme joue un rôle important dans la destruction des plaquettes. Les plaquettes sont nécessaires pour arrêter les saignements. En limitant la destruction des plaquettes, TAVALISSE augmente le nombre de plaquettes dans votre organisme.

Quels sont les composants de TAVALISSE?

Ingrédients médicinaux : fostamatinib disodique hexahydraté

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, mannitol, le polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, povidone, oxyde de fer rouge, bicarbonate de soude, glycolate d'amidon sodique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

TAVALISSE est offert dans les dosages suivants :

Comprimés pour administration par voie orale : 100 mg, 150 mg

N'utilisez pas TAVALISSE dans les situations suivantes :

- Vous êtes allergique :
 - au fostamatinib disodique hexahydraté (ingrédient médicinal de TAVALISSE) ou
 - à l'un des autres ingrédients de TAVALISSE.
- Vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TAVALISSE. Parlez-lui de vos éventuels problèmes de santé, y compris si vous :

- faites de l'hypertension;
 - êtes enceinte ou envisagez une grossesse;
 - allaitez ou prévoyez allaiter;
 - souffrez de problèmes au foie;
 - prenez un médicament qui a un effet sur la façon dont bat votre coeur;
-

- souffrez d'ostéoporose;
- souffrez d'une fracture.

Autres mises en garde à connaître :

Pression artérielle élevée (hypertension) : Une hypertension nouvelle, aggravée ou sévère est courante chez les personnes prenant TAVALISSE. Votre professionnel de la santé prendra votre tension artérielle régulièrement pendant le traitement par TAVALISSE. Il se peut que votre professionnel de la santé vous prescrive un médicament pour l'hypertension ou modifie vos médicaments actuels pour traiter votre pression artérielle. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes suivants :

- maux de tête
- confusion
- étourdissements.
- douleurs thoraciques
- essoufflement

Problèmes au foie. Les changements dans les analyses de sang de fonction hépatique sont courants avec TAVALISSE. Des problèmes de foie peuvent survenir et peuvent être sévères. Votre professionnel de la santé effectuera régulièrement des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie pendant le traitement par TAVALISSE. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes suivants :

- votre peau et vos yeux semblent jaunes (jaunisse)
- vous souffrez de douleurs et de gonflements abdominaux
- vos jambes et vos chevilles enflent
- votre peau vous démange
- vos urines sont foncées
- vos selles sont pâles
- vos selles ont la couleur du sang ou du goudron
- vous souffrez de fatigue chronique
- vous ressentez un inconfort dans l'estomac
- vous perdez l'appétit
- vous constatez une augmentation des enzymes hépatiques dans les tests sanguins

Diarrhée. Ce problème est courant chez les personnes prenant TAVALISSE et peut être grave. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous avez la diarrhée pendant le traitement de TAVALISSE. Votre professionnel de la santé peut recommander :

- de modifier votre alimentation
- de boire plus d'eau
- des médicaments pour limiter vos symptômes

Diminution du taux de globules blancs (neutropénie). La diminution du taux de globules blancs est courante et peut être sévère avec TAVALISSE. Cela peut augmenter votre risque d'infection, y compris d'infections graves. Votre professionnel de la santé effectuera régulièrement des analyses de sang pour vérifier le nombre de globules blancs.

Grossesse : Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez TAVALISSE et pendant au moins quatre semaines après avoir arrêté le traitement si vous envisagez une grossesse.

Dites-le immédiatement à votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez de tomber enceinte. TAVALISSE peut nuire à votre bébé à naître. Les patientes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles prennent TAVALISSE et au moins pendant au moins **quatre semaines** après la dernière dose.

Fertilité : TAVALISSE peut affecter la capacité d'une femme à tomber enceinte et à porter un enfant.

Allaitement : TAVALISSE n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Vous ne devriez pas allaiter pendant le traitement avec TAVALISSE et pendant au moins **quatre semaines** après votre dernière dose.

Ostéoporose ou fracture : Une surveillance étroite des patients atteints d'ostéoporose et souffrant de fractures est également recommandée.

Conduite et utilisation de machinerie : Ne conduisez pas et n'opérez pas de machine pendant que vous prenez TAVALISSE si vous

- vous sentez fatigué
- vous vous sentez étourdi
- vous avez un changement de la vision.

Enfants (moins de 18 ans) : TAVALISSE n'est pas indiqué pour les enfants et les jeunes adultes chez qui la soudure épiphysaire (fermeture de la plaque de croissance) n'est pas encore survenue.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TAVALISSE :

- Kétoconazole : Ce médicament est généralement utilisé pour traiter les infections fongiques.
- Rifampicine (rifampine) : Ce médicament est généralement utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- Simvastatine et rosuvastatine : Ces médicaments sont généralement utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie.
- Digoxine : Ce médicament est généralement utilisé pour traiter divers problèmes cardiaques, comme la fibrillation auriculaire, le flutter atrial et l'insuffisance cardiaque.
- Midazolam : Ce médicament est généralement utilisé pour causer une sédation ou traiter l'anxiété.
- Anticoagulants : Ce médicament est généralement utilisé pour prévenir les caillots sanguins.
- Nelfinavir : Ce médicament est généralement utilisé pour traiter les infections à VIH.
- Vérapamil : Ce médicament est généralement utilisé pour traiter divers problèmes cardiaques, comme l'hypertension.
- Éthinylestradiol : Ce médicament est généralement utilisé pour la contraception.
- Les médicaments qui sont connus pour diminuer fortement l'activité d'une classe d'enzymes (connues sous le nom de CYP3A4) responsables de la métabolisation de nombreux médicaments et toxines.

Comment prendre TAVALISSE :

Prenez toujours ce médicament en suivant exactement les conseils de votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

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

En cas de maux d'estomac, prenez les comprimés avec de la nourriture.

Dose habituelle :

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

Cependant, votre professionnel de la santé vérifiera votre taux de plaquettes pendant votre traitement par TAVALISSE et pourra modifier votre dose de TAVALISSE si nécessaire.

Après le début du traitement par TAVALISSE, la dose peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour en fonction du taux de plaquettes et de la tolérabilité. Il ne faut pas dépasser une dose quotidienne de 300 mg par jour.

Si vous avez des problèmes de foie ou d'hypertension, votre professionnel de la santé peut commencer par vous prescrire une dose plus faible.

Si vous présentez des effets secondaires graves (comme l'hypertension, les problèmes au foie, la diarrhée ou la diminution du taux de globules blancs), votre professionnel de la santé peut réduire votre dose ou arrêter votre traitement de manière temporaire ou permanente.

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris trop de TAVALISSE, contactez votre professionnel de la santé, le service des urgences ou le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de TAVALISSE, ne prenez pas de double dose pour compenser la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires éventuels de l'utilisation de TAVALISSE?

La liste suivante des effets secondaires éventuels que vous pouvez rencontrer en prenant TAVALISSE n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires n'étant pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Autres effets secondaires

- Saignements de nez
- Essoufflement
- Inconfort dans l'estomac
- Flatulences excessives
- Maux d'estomac
- Étourdissements
- Fatigue
- Changements du goût
- Éruption cutanée

Effets secondaires graves et actions recommandées				
Symptôme/effet		Contactez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT	Faible taux de globules blancs		✓	
RARE	Diarrhée sévère	✓		
	Hypertension sévère	✓		
	Pneumonie		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient si problématique qu'il interfère avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé en :

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou
- Composant sans frais le 1 866 234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez le médicament à température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger de l'humidité.

Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration figurant sur le flacon après EXP. La date d'expiration correspond à la dernière journée du mois.

Conservez le produit dans son contenant d'origine. Gardez le flacon bien fermé.

Ne retirez pas les dessiccants, les petites boîtes à l'intérieur du flacon, car ils aident à absorber l'humidité.

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Vous pouvez demander à un pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur TAVALISSE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de la santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destinés au patient, sur le site de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>), sur le site du fabricant (www.medison.ca) ou en composant le 1 800-696-1341.

Cette notice a été préparée par Medison Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 09 décembre 2021

TAVALISSE^{MD} est une marque déposée de Rigel Pharmaceuticals, Inc., utilisée sous licence par Medison Pharma Canada Inc.