

TAVALISSE[®]
fostamatinibe dissódico hexaidratado

UNITED MEDICAL LTDA.

Comprimidos revestidos
100 mg e 150 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAVALISSE®

fostamatinibe dissódico hexaidratado

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg: embalagem com 60 comprimidos

Comprimidos revestidos de 150 mg: embalagem com 60 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

TAVALISSE® 100 mg:

Cada comprimido revestido contém 100 mg de fostamatinibe (equivalente a 126,2 mg de fostamatinibe dissódico hexaidratado).

Excipientes: O núcleo do comprimido contém manitol, bicarbonato de sódio, amidoglicolato de sódio, povidona e estearato de magnésio. O revestimento do filme contém álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho

TAVALISSE® 150 mg:

Cada comprimido revestido contém 150 mg de fostamatinibe (equivalente a 189,3 mg de fostamatinibe dissódico hexaidratado).

Excipientes: O núcleo do comprimido contém manitol, bicarbonato de sódio, amidoglicolato de sódio, povidona e estearato de magnésio. O revestimento do filme contém álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TAVALISSE® é indicado para o tratamento de trombocitopenia em pacientes adultos com trombocitopenia imune crônica (ITP) que tiveram uma resposta insuficiente a um tratamento anterior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

A eficácia e a segurança de TAVALISSE® foram avaliadas em dois estudos controlados por placebo (denominados FIT-1 [NCT02076399] e FIT-2 [NCT02076412]) e em um estudo aberto de extensão denominado FIT-3 (NCT 02077192).

Estudos randomizados com placebo como grupo controle

Um total de 150 pacientes com ITP persistente ou crônica, que apresentaram uma resposta insuficiente ao tratamento anterior (que incluía corticosteroides, imunoglobulinas, esplenectomia e/ou agonistas do receptor de trombopoetina) foram incluídos em dois estudos idênticos, duplo-cegos e com placebo como grupo controle que foram realizados em diferentes países. Em cada estudo, os pacientes foram randomizados 2:1 para TAVALISSE® ou placebo por 24 semanas; a randomização foi estratificada com relação à esplenectomia prévia e à gravidade da trombocitopenia. Foi permitido o uso de terapia concomitante estável para ITP (glicocorticoides [< 20 mg de equivalente de prednisona por dia], azatioprina ou danazol), e a terapia de resgate foi permitida, se necessário. Todos os pacientes receberam inicialmente o medicamento do estudo na dose de 100 mg duas vezes ao dia (ou placebo correspondente). Com base na contagem de plaquetas e na tolerabilidade, a dose foi escalonada para 150

mg duas vezes ao dia (ou placebo correspondente) em 88% dos pacientes na Semana 4 ou posterior. Os pacientes que não responderam ao tratamento após 12 semanas, bem como os pacientes que concluíram o estudo duplo-cego de 24 semanas, foram elegíveis para se inscrever no estudo aberto de extensão (FIT-3).

Os pacientes inscritos nos estudos controlados por placebo tinham uma idade média de 54 anos (intervalo: 20 a 88) e a maioria era do sexo feminino (61%) e branca (93%). Os tratamentos anteriores para ITP eram variados, sendo que os mais comuns incluíam corticosteroides (94%), imunoglobulinas (53%) e agonistas do receptor de trombopoetina (TPO-RA) (48%). A maioria dos pacientes tinha ITP crônica (93%), com um tempo médio desde o diagnóstico de ITP de 8,45 anos, e 35% tinham sido submetidos a esplenectomia. No período basal, a contagem mediana de plaquetas era de $16 \times 10^9 /L$ (com quase metade [45%] abaixo de $15 \times 10^9 /L$) e 47% estavam em terapia estável para ITP.

No Estudo FIT-1, 76 pacientes foram randomizados; 51 para o grupo TAVALISSE® e 25 para o grupo placebo. No Estudo FIT-2, 74 pacientes foram randomizados; 50 para o grupo TAVALISSE® e 24 para o grupo placebo. A eficácia do TAVALISSE® foi baseada na resposta plaquetária estável (pelo menos $50 \times 10^9 /L$ em pelo menos 4 das 6 visitas entre as Semanas 14 a 24). Os resultados do estudo para FIT-1 e FIT-2 são mostrados na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Resultados de estudos clínicos controlados por placebo

Resultados do estudo	Estudo FIT-1		Estudo FIT-2	
	TAVALISSE® (N=51)	Placebo (N=25)	TAVALISSE® (N=50)	Placebo (N=24)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Resposta plaquetária estável ^{1,2}	9 (18)	0 (0)	8 (16)	1 (4)
	$p^3 = 0,03$		NS	
Transferido para o FIT-3 na Semana 12 ⁴	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)
Estudo concluído (Semana 24)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)

1 Inclui todos os pacientes com contagens de plaquetas e exclui os pacientes cujas contagens de plaquetas foram medidas após a terapia de resgate após a Semana 10

2 A resposta plaquetária estável foi definida prospectivamente como uma contagem de plaquetas de pelo menos $50 \times 10^9 /L$ em pelo menos 4 das 6 visitas entre as Semanas 14 e 24

3 Valor de p do teste exato de Fisher

4 Os pacientes que não responderam ao tratamento após 12 semanas foram elegíveis para se inscreverem em um estudo de extensão aberta. NS = não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento

Nos estudos FIT-1 e FIT-2, um total de 47 pacientes no braço do TAVALISSE® haviam recebido um tratamento anterior com TPO-RA; dentre esses, 8 pacientes (17%) obtiveram uma resposta estável ao TAVALISSE®. Todos os 8 pacientes haviam descontinuado o TPO-RA devido à perda de resposta terapêutica. A medicação de resgate foi necessária em 30% e 45% dos pacientes que receberam TAVALISSE® ou placebo, respectivamente.

Durante os estudos controlados por placebo, a incidência de sangramento ocorreu em 29% e 37% dos pacientes nos braços do TAVALISSE® e do placebo, respectivamente. Os eventos de sangramento moderado, severo e grave estão descritos na **Tabela 2**. Todos os eventos severos levaram a hospitalizações.

Tabela 2 - Incidência de eventos moderados, severos e graves relacionados a sangramento (população de eficácia controlada por placebo)

Parâmetro	TAVALISSE® Total N=101 n (%)	Placebo Total N=4 n (%)
Incidência de eventos adversos moderados relacionados a sangramento	9 (9)	5 (10)
Incidência de eventos adversos severos relacionados a sangramento	1 (1)	3 (6)
Incidência de eventos adversos graves relacionados a sangramento	4 (4)	5 (10)

Estudo de extensão

O estudo FIT-3 é um estudo aberto de extensão. Os pacientes do FIT-1 e FIT-2 que completaram 24 semanas de tratamento, ou que não responderam ao tratamento em nenhum momento após 12 semanas, foram elegíveis para participar desse estudo. Os pacientes permaneceram cegos em relação a sua atribuição de tratamento do estudo anterior (TAVALISSE® ou placebo), de modo que sua dose inicial neste estudo foi baseada em sua contagem final de plaquetas. Os pacientes designados como respondedores (definidos como a obtenção de uma contagem de plaquetas de pelo menos 50×10^9 /L) no momento da transferência continuaram no estudo de extensão com a dose e o regime do estudo anterior. Os pacientes que entraram no estudo de extensão como não respondedores (definidos como contagem de plaquetas inferior a 50×10^9 /L) receberam TAVALISSE® 100 mg duas vezes ao dia, independentemente de sua dose e regime no estudo anterior.

Para o estudo FIT-3, 123 pacientes foram incluídos, 44 pacientes previamente randomizados para placebo e 79 pacientes previamente randomizados para TAVALISSE®. A resposta estável nesse estudo foi definida prospectivamente como a ausência de 2 visitas, com pelo menos 4 semanas de intervalo, com uma contagem de plaquetas inferior a 50×10^9 /L, sem uma visita intermediária com uma contagem de plaquetas de pelo menos 50×10^9 /L (não relacionada à terapia de resgate), em um período de 12 semanas após a obtenção inicial da contagem de plaquetas alvo. Sessenta e um dos 123 indivíduos (50%) descontinuaram o estudo precocemente.

Em uma análise definida prospectivamente, os 44 indivíduos tratados com placebo no estudo anterior foram avaliados quanto à resposta estável para o TAVALISSE®. Dez desses indivíduos (23%) (incluindo um único indivíduo que foi classificado como respondedor ao placebo no estudo anterior) atenderam aos critérios de resposta estável.

Entre os indivíduos que obtiveram resposta estável nos estudos FIT-1, FIT-2 e FIT-3, 18 indivíduos mantiveram a contagem de plaquetas de pelo menos 50×10^9 /L por 12 meses ou mais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fostamatinibe é um inibidor da tirosina quinase. O TAVALISSE® é formulado com o sal hexaidratado dissódico do fostamatinibe, um pró-fármaco de fosfato que se converte em seu metabólito farmacologicamente ativo, o R406, *in vivo*.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

O fostamatinibe é um inibidor da tirosina quinase com atividade demonstrada contra a tirosina quinase do baço (SYK). O principal metabólito do fostamatinibe, R406, inibe a transdução de sinal dos receptores ativadores de Fc e do receptor de células B. O metabólito R406 do fostamatinibe reduz a

destruição de plaquetas mediada por anticorpos.

Farmacodinâmica

Aumentos médios relacionados ao tratamento de 2,93 mmHg na pressão arterial sistólica e de 3,53 mmHg na pressão arterial diastólica em relação ao placebo foram observados após doses de TAVALISSE® de 100 mg duas vezes ao dia por 28 dias. Cerca de 31% dos pacientes do grupo TAVALISSE® apresentaram pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em comparação com 15% dos pacientes do grupo placebo. A pressão arterial retornou ao valor basal dentro de 1 semana após a descontinuação do TAVALISSE® em 58% (11 de 19) dos pacientes do grupo TAVALISSE® que apresentaram pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg.

Eletrofisiologia cardíaca: Com 2 vezes a dose máxima recomendada, TAVALISSE® não prolongou o intervalo QT em uma extensão clinicamente relevante.

Farmacocinética

O TAVALISSE® é um pró-fármaco que é convertido no intestino para o principal metabólito ativo, o R406. As estimativas de exposição média ($\pm$ desvio padrão [DP]) do R406 são 550 ($\pm$ 270) ng/mL para C_{max} (concentração plasmática máxima) e 7080 ($\pm$ 2670) ng-h/mL para ASC (área sob a curva).

A exposição ao R406 é aproximadamente proporcional à dose até 200 mg duas vezes ao dia (1,3 vezes a dose de 150 mg). O R406 se acumula aproximadamente de 2 a 3 vezes após doses de 100 a 160 mg duas vezes ao dia (0,67 a 1,06 vezes a dosagem de 150 mg).

Absorção

Após a administração oral do TAVALISSE®, a biodisponibilidade absoluta do R406 foi de 55%. O t_{max} mediano do R406 é de aproximadamente 1,5 hora (intervalo: 1 a 4 horas). Níveis não significantes de fostamatinibe foram encontrados no plasma.

Efeito dos alimentos

A administração de TAVALISSE® com uma refeição altamente calórica e rica em gordura (aproximadamente 150, 250 e 500-600 calorias de proteína, carboidrato e gordura, respectivamente) aumentou a ASC do R406 em 23% e a C_{max} em 15%, veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Distribuição

Em estudos *in vitro*, 98,3% do R406 ligou-se à proteína no plasma humano. A razão entre a concentração de glóbulos vermelhos e a concentração plasmática é de aproximadamente 2,6. O volume médio ($\pm$ DP) de distribuição no estado estacionário do R406 é de 256 ($\pm$ 92) L.

Eliminação

A meia-vida terminal média ($\pm$ DP) do R406 é de aproximadamente 15 ($\pm$ 4,3) horas.

Metabolismo

O TAVALISSE® é metabolizado no intestino pela fosfatase alcalina para o principal metabólito ativo, o R406. O R406 é amplamente metabolizado, principalmente através das vias de oxidação mediada pelo CYP450 (pelo CYP3A4) e glucuronidação (pela UDP glucuronosiltransferase [UGT]1A9). O R406 é a substância predominante na circulação sistêmica, e houve exposição mínima a qualquer metabólito do R406.

Excreção

Após uma dose oral de TAVALISSE®, aproximadamente 80% do metabólito do R406 é excretado nas fezes e aproximadamente 20% são excretados na urina. O principal componente excretado na urina foi o R406 N-glucuronídeo. Os principais componentes excretados nas fezes foram o R406, o O-desmetil

R406 é um metabólito produzido por bactérias intestinais a partir do metabólito O-desmetil do R406.

Populações específicas

Análises de farmacocinética populacional indicam que TAVALISSE® não é alterado com base na idade, sexo, raça/etnia. Além disso, a farmacocinética do TAVALISSE® não é alterada em pacientes com comprometimento renal (depuração de creatinina [CL_{cr}] ≥ 30 a < 50 mL/min, estimada pela equação de Cockcroft Gault e doença renal em estágio final que requer diálise) ou comprometimento hepático (Child- Pugh Classe A, B e C).

Estudos de interações medicamentosas

Não foram observadas interações significativas com o uso concomitante de TAVALISSE® com os seguintes medicamentos: metotrexato (transportadores OAT1/3), midazolam (substrato CYP3A4), microgynon (etinilestradiol e levonorgestrel), varfarina, pioglitazona (substrato CYP2C8), ranitidina (antagonista H₂ que aumenta o pH gástrico).

Efeito de outros medicamentos sobre o TAVALISSE®

Forte inibidor do CYP3A4: O uso concomitante de cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia por 3,5 dias) com uma dose única de 80 mg de TAVALISSE® (0,53 vezes a dosagem de 150 mg) aumentou a ASC do R406 em 102% e a C_{max} em 37%.

Inibidor moderado do CYP3A4: O uso concomitante de verapamil (80 mg três vezes ao dia por 4 dias) com uma dose única de 150 mg de TAVALISSE® aumentou a ASC do R406 em 39% e a C_{max} em 6%.

Indutor do CYP3A4: O uso concomitante de rifampicina (600 mg uma vez ao dia por 8 dias) com uma dose única de 150 mg de TAVALISSE® diminuiu a ASC do R406 em 75% e a C_{max} em 59%.

Efeito de TAVALISSE® sobre outros medicamentos

Substrato de CYP3A4: O uso concomitante de sinvastatina (dose única de 40 mg) com 100 mg duas vezes ao dia de TAVALISSE® aumentou a ASC da sinvastatina em 64% e a C_{max} em 113%, e a ASC do ácido sinvastatina em 64% e a C_{max} em 83%.

Substrato da BCRP: O uso concomitante de rosuvastatina (dose única de 20 mg) com 100 mg de TAVALISSE duas vezes ao dia aumentou a ASC da rosuvastatina em 95% e o C_{max} em 88%.

Substrato da P-gp: O uso concomitante de digoxina (0,25 mg uma vez ao dia) com 100 mg duas vezes ao dia de TAVALISSE® aumentou a ASC da digoxina em 37% e o C_{max} em 70%.

Estudos in vitro

TAVALISSE® é um inibidor do transportador de efluxo P-gp humano in vitro.

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

R406 é um inibidor da UGT1A1. A inibição da UGT1A1 pode resultar em aumento da bilirrubina não conjugada na ausência de outras anormalidades nos testes de função hepática.

Segurança não clínica

Toxicologia não clínica

Carcinogênese e Mutagênese

O fostamatinibe não foi carcinogênico em um estudo de 2 anos em camundongos quando administrado diariamente por gavagem oral em doses de até 500/250 mg/kg/dia, e não foi carcinogênico em ratos quando administrado por gavagem oral a 45 mg/kg/dia.

O fostamatinibe e seu principal metabólito ativo (R406) não foram mutagênicos em um ensaio in vitro de mutação reversa bacteriana (Ames) ou clastogênicos em um ensaio in vitro de aberração cromossômica em linfócitos humanos ou em um ensaio in vivo de micronúcleo em medula óssea de camundongo.

Toxicidade reprodutiva

Fertilidade

Em um estudo de fertilidade com fostamatinibe oral, todos os parâmetros de acasalamento (por exemplo, tempo até o acasalamento, proficiência reprodutiva), avaliações de esperma (por exemplo, número e motilidade) e peso do órgão (por exemplo, peso do testículo pareado) em ratos machos não foram afetados por dosagens de até 40 mg/kg/dia, o que representa 6,7 vezes o MRHD (dose humana máxima recomendada). Todos os parâmetros de acasalamento e fertilidade em ratas fêmeas não foram afetados por dosagens de até 11 mg/kg/dia (1,8 vezes o MRHD), mas uma ligeira diminuição nas taxas de gravidez e um aumento na perda pós-implantação foram observados em 25 mg/kg/dia, 4,2 vezes o MRHD.

Toxicidade embriofetal

Com base nos resultados de estudos em animais e em seu mecanismo de ação, TAVALISSE® pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos de reprodução animal, a administração de fostamatinibe a ratas e coelhas prenhas durante a organogênese causou resultados adversos no desenvolvimento, incluindo mortalidade embriofetal (perda pós-implantação), alterações no crescimento (pesos fetais menores) e anormalidades estruturais (variações e malformações) em exposições maternas (ASCs) de aproximadamente 0,3 e 10 vezes a exposição humana na dose humana máxima recomendada (MRHD), respectivamente. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por pelo menos um mês após a última dose.

Dados em animais

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratas, o fostamatinibe foi administrado por via oral durante 15 dias antes do acasalamento até o Dia 7 de gravidez, o que causou uma ligeira diminuição nas taxas de gravidez e um aumento na perda pós-implantação foram observados em doses maternas aproximadamente 4,2 vezes a dose em pacientes no MRHD.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal, animais prenhas receberam fostamatinibe por via oral durante o período de organogênese em doses de até 25 e 50 mg/kg/dia em ratos e coelhos, respectivamente. Os resultados adversos do desenvolvimento incluíram um aumento na mortalidade embriofetal (perda pós-implantação), alterações no crescimento (pesos fetais menores) e anormalidades estruturais (variações e malformações). Esses efeitos ocorreram em exposições maternas (ASCs) de 3.763 ng.h/mL em ratos e 111.105 ng.h/mL em coelhos, que foram aproximadamente 0,3 e 10 vezes a exposição humana no MRHD em ratos e coelhos, respectivamente.

Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, o fostamatinibe foi administrado por via oral em doses de 2,5, 12,5 e 25 mg/kg/dia do dia 7 de gestação até o dia 20 de lactação. A dose de 25 mg/kg/dia foi associada à toxicidade materna, incluindo a diminuição do peso corporal, do ganho de peso corporal e do consumo de alimentos. Em doses tão baixas quanto 12,5 mg/kg/dia, o fostamatinibe causou aumentos na mortalidade de recém-nascidos (mortalidade neonatal), alterações no crescimento

e/ou desenvolvimento (pesos neonatais menores no pós-desmame e anormalidades estruturais [malformações]). Foi observado comprometimento funcional (atraso na maturação sexual) com 25 mg/kg/dia. Não houve evidências de defeitos neurocomportamentais (aprendizado em labirinto e esquivas da caixa de transporte) ou comprometimento imunológico (desafio de resistência do hospedeiro à influenza) na geração F1 ou efeitos adversos latentes na geração F2. As doses maternas foram aproximadamente 2,1 e 4,2 vezes a MHRD em pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há informações sobre contraindicações de TAVALISSE® até o momento.

Não utilize o medicamento caso tenha hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão

Pode ocorrer hipertensão durante o tratamento com TAVALISSE®; ocorreu crise hipertensiva em 1% dos pacientes. Os pacientes com hipertensão preexistente podem ser mais suscetíveis aos efeitos hipertensivos do TAVALISSE®.

Monitore a pressão arterial a cada 2 semanas até ficar estável, depois mensalmente e ajuste ou inicie a terapia anti-hipertensiva para garantir a manutenção do controle da pressão arterial durante a terapia com TAVALISSE®. Se o aumento da pressão arterial persistir apesar da terapia apropriada, pode ser necessária a interrupção, redução ou descontinuação de TAVALISSE® (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Hepatotoxicidade

Testes da função hepática (LFTs) com valores elevados, principalmente ALT e AST, podem ocorrer com o TAVALISSE®.

Nos estudos controlados por placebo, os exames laboratoriais mostraram níveis máximos de ALT/AST superiores a 3 vezes o limite superior do normal (ULN) em 9% dos pacientes que receberam TAVALISSE® (ver seção 9. Reações Adversas).

Na maioria dos pacientes, as transaminases voltaram aos níveis basais em 2 a 6 semanas após a modificação da dose.

Monitore com exames a função hepática mensalmente durante o tratamento. Se ALT ou AST aumentarem mais de 3 x ULN, gerencie a hepatotoxicidade usando a interrupção, redução ou descontinuação de TAVALISSE® (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática mensalmente.

Diarreia

A diarreia ocorreu em 31% dos pacientes tratados com TAVALISSE®. Diarreia grave ocorreu em 1% dos pacientes tratados com TAVALISSE®. Monitore os pacientes quanto ao desenvolvimento de diarreia.

Trate a diarreia usando medidas de tratamento de suporte, incluindo mudanças na dieta, hidratação e/ou medicação antidiarreica, logo após o início dos sintomas. Interrompa, reduza a dose ou descontinue o TAVALISSE® se a diarreia se tornar grave (Grau 3 ou superior) (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Neutropenia

A neutropenia ocorreu em 6% dos pacientes tratados com TAVALISSE®; a neutropenia febril ocorreu em 1% dos pacientes.

Monitore a contagem absoluta de neutrófilos mensalmente e a infecção durante o tratamento. Maneje a toxicidade com a interrupção, redução ou descontinuação do TAVALISSE® (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com fostamatinibe dissódico hexaidratado devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

Infecções

O paciente deve ser monitorado para infecções durante o tratamento. O risco-benefício de continuar a terapia durante uma infecção deve ser avaliado pelo médico.

Uso em populações especiais

Gravidez

Resumo dos riscos

Com base nos resultados de estudos em animais e no mecanismo de ação, TAVALISSE® pode causar dano fetal quando administrado a uma grávida (ver seção 3. Características farmacológicas).

Não há dados disponíveis em grávidas para informar o risco associado ao medicamento.

Todas as gestações têm um risco adjacente de defeito congênito, perda ou outros resultados adversos.

CATEGORIA D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Infertilidade

Não há dados sobre o efeito de TAVALISSE® na fertilidade humana. Com base na descoberta de taxas reduzidas de gravidez em estudos com animais, TAVALISSE® pode afetar a fertilidade feminina, vide item 3. Características farmacológicas.

Lactação

Resumo dos riscos

Não há dados sobre a presença de fostamatinibe e/ou seus metabólitos no leite humano, os efeitos sobre a criança amamentada ou sobre a produção de leite materno. Em roedores, o R406 (o principal metabólito ativo) foi detectado no leite materno em concentrações de 5 a 10 vezes maiores do que no plasma materno. Devido ao potencial de reações adversas graves em uma criança amamentada com TAVALISSE®, aconselhe uma mulher lactante a não amamentar durante o tratamento com TAVALISSE® e por pelo menos um mês após a última dose.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Teste de gravidez

Com base em estudos em animais, TAVALISSE® pode causar danos ao feto quando administrado a uma

grávida (ver seção 5. Advertências e Precauções – Uso em populações especiais). Para mulheres com potencial reprodutivo, verifique se há risco de gravidez antes de iniciar o uso de TAVALISSE®.

Contracepção

Mulheres

Com base em estudos em animais, TAVALISSE® pode causar danos ao feto quando administrado a uma grávida (ver seção 5. Advertências e Precauções – Uso em populações especiais). Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TAVALISSE® e por pelo menos um mês após a última dose.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. TAVALISSE® não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade porque foram observados efeitos adversos nos ossos em crescimento ativo em estudos não clínicos. Em estudos subcrônicos, crônicos e de carcinogenicidade do TAVALISSE®, foi observada condrodistrofia da cabeça do fêmur em roedores. Em um estudo em coelhos jovens, foi observada displasia da placa de crescimento no fêmur proximal e na articulação fêmoro-tibial, e a celularidade da medula óssea foi reduzida no fêmur e no esterno.

Uma vez demonstrado, *in vitro*, que fostamatinibe visa não só a SYK como também outras tirosinas quinases envolvidas no metabolismo ósseo (por exemplo: VEGFR, RET), quaisquer potenciais efeitos não direcionados na remodelação óssea ou formação óssea permanecem indeterminados, especialmente em pacientes com osteoporose, pacientes com fraturas ou adultos jovens onde a fusão epifisária ainda não ocorreu. Portanto, recomenda-se um monitoramento mais próximo desses pacientes. O risco-benefício de continuar a terapia durante a cura de uma fratura óssea deve ser cuidadosamente avaliado pelo médico.

Uso geriátrico

Dos 102 pacientes com ITP que receberam TAVALISSE®, 28 (27%) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 11 (11%) tinham 75 anos de idade ou mais. Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, 6 (21%) pacientes apresentaram eventos adversos graves e 5 (18%) apresentaram eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento, enquanto em pacientes com menos de 65 anos de idade, 7 (9%) e 5 (7%) apresentaram eventos adversos graves e eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento, respectivamente. Em pacientes com 65 anos de idade ou mais que receberam TAVALISSE®, 11 (39%) pacientes apresentaram hipertensão versus 2 (18%) placebo, em comparação com 17 (23%) em pacientes com menos de 65 anos de idade versus 4 (11%) placebo. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia nesses pacientes em comparação com pacientes mais jovens.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TAVALISSE® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

Atenção: Contém manitol em quantidade que pode causar efeito laxativo.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos sobre o TAVALISSE®

Inibidores potentes de CYP3A4

O uso concomitante com inibidores potentes de CYP3A4 aumenta a exposição ao R406 (o principal

metabólito ativo), o que pode aumentar o risco de reações adversas. Monitore as toxicidades do TAVALISSE® que podem exigir redução de dose (veja Tabela 3) quando administrado concomitantemente com um inibidor forte de CYP3A4 (ver seção 8. Posologia e Modo de Usar e seção 3.Características farmacológicas - estudos de interações medicamentosas).

Indutores potentes de CYP3A4

O uso concomitante com um indutor potente de CYP3A4 reduz a exposição ao R406. O uso concomitante de TAVALISSE® com indutores potentes de CYP3A4 não é recomendado (3.Características farmacológicas - estudos de interações medicamentosas).

Efeito do TAVALISSE® sobre outros medicamentos

Substratos do CYP3A4

O uso concomitante de TAVALISSE® pode aumentar as concentrações de alguns medicamentos substratos do CYP3A4. Monitore a toxicidade do medicamento substrato do CYP3A4 que pode exigir redução da dose quando administrado concomitantemente com TAVALISSE® (ver 3. Características farmacológicas - estudos de interações medicamentosas).

Substratos de BCRP

O uso concomitante de TAVALISSE® pode aumentar as concentrações de medicamentos substratos de BCRP (por exemplo, rosuvastatina). Monitore a toxicidade do medicamento substrato de BCRP que pode exigir redução da dose quando administrado concomitantemente com TAVALISSE® (ver seção 3. Características farmacológicas - estudos de interações medicamentosas).

Substratos da glicoproteína P (P-gp)

O uso concomitante de TAVALISSE® pode aumentar as concentrações de substratos de P-gp (por exemplo, digoxina). Monitore a toxicidade do medicamento substrato da P-gp que pode exigir redução da dose quando administrado concomitantemente com TAVALISSE® (ver seção 3. Características farmacológicas - estudos de interações medicamentosas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene em temperatura ambiente, de 15° C a 30° C. Não remova os dessecantes.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 3 meses.

Características físicas e organolépticas:

TAVALISSE® está disponível como:

- Comprimidos de 100 mg: laranja, revestidos, redondos, biconvexos, gravados com "100" em um lado e "R" no verso. Disponível em frasco de 60 comprimidos com 2 dessecantes.
- Comprimidos de 150 mg: laranja, revestidos, ovais, biconvexos, gravados com "150" em um lado e "R" no verso. Disponível em frasco de 60 comprimidos com 2 dessecantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Descarte medicamentos não utilizados e/ou vencidos.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia recomendada

Iniciar TAVALISSE® a uma dose de 100 mg por via oral duas vezes ao dia. Após um mês, se a contagem de plaquetas não tiver aumentado para pelo menos $50 \times 10^9/L$, aumentar a dose de TAVALISSE® para 150 mg duas vezes ao dia (manhã e noite).

Usar a menor dose de TAVALISSE® para atingir e manter uma contagem de plaquetas de pelo menos $50 \times 10^9/L$, conforme necessário para reduzir o risco de sangramento.

TAVALISSE® pode ser administrado com ou sem alimentos. No caso de esquecimento de uma dose de TAVALISSE® instruir os pacientes a administrarem a próxima dose no horário habitual.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Monitoramento

Depois de obter avaliações basais:

- Monitore os hemogramas, inclusive a contagem de plaquetas, mensalmente até atingir uma contagem estável de plaquetas (pelo menos $50 \times 10^9/L$). Depois disso, continue a monitorar os hemogramas, inclusive os neutrófilos, regularmente.
- Monitore os testes da função hepática (LFTs) (por exemplo, ALT, AST e bilirrubina) mensalmente.
- Monitore a pressão arterial a cada duas semanas até o estabelecimento de uma dose estável e, depois disso, mensalmente.

Modificação da dose para reações adversas

A modificação da dose de TAVALISSE® é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individuais. O tratamento de algumas reações adversas pode exigir interrupção, redução ou descontinuação da dose.

Um cronograma de redução de dose é fornecido na **Tabela 3**, com base na dose diária. Por exemplo, se um paciente estiver recebendo a dose máxima no momento de uma reação adversa, a primeira redução de dose seria de 300 mg/dia para 200 mg/dia.

Tabela 3 - Cronograma de redução da dose

Dose diária	Administrado como:	
	Manhã	noite
300 mg/dia	150 mg	150 mg
200 mg/dia	100 mg	100 mg
150 mg/dia	150 mg ¹	---
100 mg/dia ²	100 mg ¹	---

¹TAVALISSE® deve ser administrado uma vez ao dia pela manhã.

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

As modificações da dose recomendadas para reações adversas são fornecidas na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Modificações da dose recomendadas e tratamento de reações adversas específicas

Reação adversa	Ação recomendada
Hipertensão	

Estágio 1: sistólica entre 130-139 ou diastólica entre 80-89 mmHg	• Inicie ou aumente a dosagem da medicação anti-hipertensiva para pacientes com maior risco cardiovascular e ajuste conforme necessário até que a pressão arterial (PA) esteja controlada. • Se a meta da PA não for atingida após 8 semanas, reduza o TAVALISSE® para a próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3).
Estágio 2: sistólica de pelo menos 140 ou diastólica de pelo menos 90 mmHg	• Inicie ou aumente a dosagem da medicação anti-hipertensiva e ajuste-a conforme necessário até que a PA esteja controlada. • Se a PA permanecer em 140/90 mmHg ou mais por mais de 8 semanas, reduza o TAVALISSE® para a próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3). • Se a PA permanecer em 160/100 mmHg ou mais por mais de 4 semanas, apesar da terapia anti-hipertensiva agressiva, interrompa ou descontinue o TAVALISSE®.
Crise hipertensiva: sistólica acima de 180 e/ou diastólica acima de 120 mmHg	Interrompa ou descontinue o TAVALISSE®. • Inicie ou aumente a dosagem do medicamento anti-hipertensivo e ajuste conforme necessário até que a PA esteja controlada. Se a PA voltar a ser menor que a PA alvo, retome o TAVALISSE® na mesma dose diária Se a PA repetida for de 160/100 mmHg ou mais por mais de 4 semanas, apesar do tratamento anti-hipertensivo agressivo, descontinue o TAVALISSE®.
Hepatotoxicidade	
AST/ALT igual ou superior a 3 x ULN e inferior a 5 x ULN	Se o paciente estiver sintomático (por exemplo, náusea, vômito, dor abdominal): Interrompa o TAVALISSE®. • Verifique novamente os testes da função hepática a cada 72 horas até que os valores de ALT/AST não estejam mais elevados (abaixo de 1,5 x ULN) e a bilirrubina total permaneça abaixo de 2 x ULN. • Retome o uso de TAVALISSE® na próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3). Se o paciente for assintomático: • Verifique novamente os testes da função hepática a cada 72 horas até que a ALT/AST esteja abaixo de 1,5 x ULN e a bilirrubina total permaneça abaixo de 2 x ULN. • Considere a interrupção ou a redução da dose de TAVALISSE® se ALT/AST e a bilirrubina total permanecerem nessa categoria (AST/ALT é de 3 a 5 x ULN; e bilirrubina total permanece menor que 2 x ULN). • Se interrompido, retome TAVALISSE® na próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3) quando a ALT/AST não estiver mais elevada (abaixo de 1,5 x ULN) e a bilirrubina total permanecer abaixo de 2 x ULN.

AST/ALT igual ou superior a 5 x ULN e bilirrubina total inferior a 2 x ULN	Interromper Tavalisse. Verifique novamente os testes da função hepática a cada 72 horas: Se o AST e a ALT diminuïrem, verifique novamente até que os valores de ALT e AST não estejam mais elevados (abaixo de 1,5 x ULN) e a bilirrubina total permaneça abaixo de 2 x ULN; retome TAVALISSE® na próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3). Se os valores de AST/ALT persistirem em 5 x ULN ou mais por 2 semanas ou mais, interrompa o TAVALISSE®.
AST/ALT igual ou superior a 3 x ULN e BL total superior a 2 x ULN	Descontinue o uso do TAVALISSE®.
BL não conjugada (indireta) elevada na ausência de outras anormalidades de LFT	Continue com TAVALISSE® com monitoramento frequente, pois o aumento isolado da BL não conjugada (indireta) pode ser devido à inibição da UGT1A1.
Diarreia	
Diarreia	- Trate a diarreia usando medidas de suporte (por exemplo, mudanças na dieta, hidratação e/ou medicação antidiarreica) logo após o início até que os sintomas tenham se resolvido. - Se o(s) sintoma(s) se tornar(em) severo(s) (Grau 3 ou acima), interrompa temporariamente o TAVALISSE®. - Se a diarreia melhorar para leve (Grau 1), retome o TAVALISSE® na próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3).
Neutropenia	
Neutropenia	- Se a contagem absoluta de neutrófilos diminuir (valor menor que $1,0 \times 10^9 / L$) e permanecer baixa após 72 horas, interrompa temporariamente o TAVALISSE® até que se resolva (valor maior que $1,5 \times 10^9 / L$). - Retome o uso de TAVALISSE® na próxima dose diária mais baixa (consulte a Tabela 3).

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; PA = pressão arterial; BL = bilirrubina; ULN = limite superior do normal; LFT = testes da função hepática (AST, ALT, BL total e caso esteja elevada, avaliar bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina); AST/ALT = AST ou ALT; TBL = bilirrubina total..

Modificação da dose para interações medicamentosas

O uso concomitante com um inibidor potente de CYP3A4 aumenta a exposição ao R406 (o principal metabólito ativo). Monitore as toxicidades de TAVALISSE® que podem exigir modificações na dose de TAVALISSE® (veja **Tabela 3**) quando administrado concomitantemente com um inibidor potente de CYP3A4 (ver seção 6. Interações Medicamentosas).

Descontinuação

Descontinue o TAVALISSE® após 12 semanas de tratamento se a contagem de plaquetas não aumentar a um nível suficiente para evitar sangramento clinicamente importante (ver seção 2. Resultados de Eficácia).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos – reações adversas

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática. TAVALISSE® foi estudado em dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com desenho idêntico. Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao TAVALISSE® em 102 pacientes com ITP crônica que haviam recebido um ou mais tratamentos anteriores para ITP. Os grupos foram estratificados com relação à esplenectomia e à gravidade da trombocitopenia.

Os pacientes randomizados para o braço do TAVALISSE® receberam 100 mg por via oral duas vezes ao dia. Com base na contagem de plaquetas e na tolerabilidade, se a contagem de plaquetas de um paciente não aumentasse para pelo menos $50 \times 10^9 /L$, a dose de TAVALISSE® poderia ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após um mês. Nos estudos controlados por placebo, a duração mediana da exposição ao TAVALISSE® nesses estudos foi de 86 dias (intervalo de 8 a 183).

As frequências das reações adversas são definidas como:

Muito comum	($\geq 1/10$)
Comum	($\geq 1/100, <1/10$)
Incomum	($\geq 1/1.000, <1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000, <1/1.000$)
Muito raras	($< 1/10.000$)
Desconhecido	(não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas apresentadas na Tabela 5 foram observadas nos estudos clínicos controlados por placebo e organizadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos (SOC) para cada termo preferido (PT) conforme a terminologia do MedDRA. As reações adversas são classificadas por frequência dentro de cada SOC e apresentadas em ordem decrescente de severidade.

Tabela 5 - Reações adversas encontradas nos estudos clínicos

Classes de sistemas e órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Comum	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório, bronquite, infecção do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório superior
	Incomum	Pneumonia
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Comum	Neutropenia, neutropenia febril
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Tontura
	Comum	Disgeusia, dores de cabeça
Distúrbios vasculares	Muito comum	Hipertensão
	Incomum	Crises hipertensivas
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia, náuseas, movimentos intestinais frequentes
	Comum	Dor abdominal superior, dor abdominal

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Comum	Dor no peito, fadiga, doença semelhante à gripe.
Exames laboratoriais e clínicos	Muito comum	Aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase (tabela 7), aumento da pressão arterial (PA), pressão arterial diastólica anormal, pressão diastólica aumentada, pressão sistólica aumentada, aumento de enzimas hepáticas (tabela 7), teste de função renal anormal
	Comum	Diminuição da contagem de neutrófilos

Nos estudos duplo-cegos de ITP, as reações adversas graves ao medicamento foram neutropenia febril, diarreia, pneumonia e crise hipertensiva, que ocorreram em 1% dos pacientes que receberam TAVALISSE®. Além disso, as reações adversas severas observadas em pacientes que receberam TAVALISSE® incluíram dispneia e hipertensão (ambas em 2%); e neutropenia, artralgia, dor torácica, diarreia, tontura, nefrolitíase, dor nas extremidades, dor de dente, síncope e hipóxia (todas em 1%) (ver seção 5. Advertências e precauções). A **Tabela 6** apresenta as reações adversas comuns desses estudos.

Tabela 6 - Incidência de reações adversas comuns (≥ 5%) de estudos clínicos duplo- cegos (FIT 1 e FIT 2)

Reação adversa	TAVALISSE® (N=102)				Placebo (N=48)			
	Leve %	Moderado %	Grave %	TOTAL %	Leve %	Moderado %	Grave %	TOTAL %
Diarreia ¹	21	10	1	31	13	2	0	15
Hipertensão ²	17	9	2	28	10	0	2	13
Náusea	16	3	0	19	8	0	0	8
Tontura	8	2	1	11	6	2	0	8
ALT elevada	5	6	0	11	0	0	0	0
AST elevado	5	4	0	9	0	0	0	0
Infecção respiratória ³	7	4	0	11	6	0	0	6
Erupção cutânea ⁴	8	1	0	9	2	0	0	2
Dor abdominal ⁵	5	1	0	6	2	0	0	2
Fadiga	4	2	0	6	0	2	0	2
Dor no peito	2	3	1	6	2	0	0	2
Neutropenia ⁶	3	2	1	6	0	0	0	0

ALT = Alanina aminotransferase AST = Aspartato aminotransferase

Observação: Reações adversas comuns definidas como todas as reações adversas que ocorrem em uma taxa de ≥ 5% dos pacientes no grupo

TAVALISSE® e maior que a taxa do placebo.

¹ Inclui diarreia e evacuações frequentes.

² Inclui hipertensão, pressão arterial (PA) elevada, PA diastólica anormal e PA diastólica elevada.

³ Inclui infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório, infecção do trato respiratório inferior e infecção viral do trato respiratório superior.

⁴ Inclui erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa e erupção cutânea macular.

⁵ Inclui dor abdominal e dor abdominal superior.

⁶ Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

Tabela 7 - Elevações nas transaminases hepáticas durante estudos clínicos controlados por placebo

Enzima	Nível máximo de elevação	Número de pacientes (%)	
		TAVALISSE® (N=102)	Placebo (N=48)
Alanina aminotransferase (ALT) e/ou Aspartato aminotransferase (AST)	>3 e ≤5 x ULN	3 (3)	0
	>5 e ≤10 x ULN	5 (5)	0
	≥10 x ULN	1 (1)	0

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto específico para sobredosagem com TAVALISSE®, e a quantidade de R406 (o metabólito farmacologicamente ativo do fostamatinibe) eliminada por diálise não é significativa. No caso de sobredosagem, monitore rigorosamente o paciente quanto a sinais e sintomas de reações adversas e trate as reações com tratamento de suporte (ver seção 5. Advertências e Precauções).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III -DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2576.0043

Importado e Registrado por:

United Medical Ltda.

São Paulo - SP

CNPJ: 68.949.239/0001-46

Produzido por:

Patheon, Inc. – Whitby, Canadá.

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC):

0800-770-5180

sac.brasil@knighttx.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/05/2026.

Knight é uma marca registrada da Knight Therapeutics Inc.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/07/2026	Gerado somente após o protocolo	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2024	0261570/24-3	12248 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) - via de desenvolvimento completo	07/05/2026	Inclusão inicial	VPS	100 MG /150 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60