

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xospata 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg gilteritinib (ως φουμαρικό).
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).
Στρογγυλό, ανοικτό κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περίπου 7,1 mm, που φέρει χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας και το «235» στην ίδια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xospata ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) με μετάλλαξη του FLT3 (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Xospata θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Πριν από τη λήψη του gilteritinib, οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ πρέπει να έχουν επιβεβαίωση της FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) μετάλλαξης (εσωτερικός συζυγής διπλασιασμός [internal tandem duplication, ITD] ή περιοχή τυροσινικής κινάσης [tyrosine kinase domain, TKD]) μέσω μίας έγκυρης δοκιμασίας.

Η θεραπεία με Xospata μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) (βλέπε Πίνακα 1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 120 mg gilteritinib (τρία δισκία των 40 mg) άπαξ ημερησίως.

Οι βιοχημικές παράμετροι του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της κρεατινοφωσφοκινάσης, πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, την ημέρα 15 και κάθε μήνα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) θα πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το gilteritinib, την ημέρα 8 και 15 του πρώτου κύκλου και πριν από την έναρξη των επόμενων τριών μηνών θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Οι γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής θα πρέπει να συμβουλευούνται να κάνουν τεστ εγκυμοσύνης εντός επτά ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Xospata (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής να μην αποκομίζει πλέον κλινικό όφελος από το Xospata ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ανταπόκριση μπορεί να

καθυστερήσει, συνεπώς, η συνέχιση της θεραπείας στη συνταγογραφούμενη δόση για έως 6 μήνες θα πρέπει να εξεταστεί προκειμένου να δοθεί χρόνος για την εμφάνιση κλινικής ανταπόκρισης.

Σε περίπτωση απουσίας ανταπόκρισης [ο ασθενής δεν πέτυχε σύνθετη πλήρη ύφεση (CRc)] μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200 mg (πέντε δισκία των 40 mg) μία φορά ημερησίως, αν είναι ανεκτή ή κλινικά αιτιολογημένη.

Τροποποιήσεις της δόσης

Πίνακας 1: Συστάσεις για την προσωρινή διακοπή, τη μείωση και την οριστική διακοπή της δόσης του Xospata σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ

Κριτήρια	Χορήγηση δόσεων Xospata
Σύνδρομο διαφοροποίησης	- Εάν πιθανολογείται σύνδρομο διαφοροποίησης, χορηγήστε κορτικοστεροειδή και ξεκινήστε αιμοδυναμική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4). - Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το gilteritinib εάν τα σοβαρά σημεία ή/και συμπτώματα εμμένουν για διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών μετά την έναρξη κορτικοστεροειδών. - Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία με το gilteritinib στην ίδια δόση όταν τα σημεία και τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 2^α ή μικρότερου.
Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με το gilteritinib.
Διάστημα QTcF >500 msec	- Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το gilteritinib. - Ξεκινήστε ξανά το gilteritinib σε μειωμένη δόση (80 mg ή 120 mg^β) όταν το διάστημα QTcF επανέλθει εντός 30 msec στην αρχική τιμή ή είναι ≤ 480 msec.
Το διάστημα QTcF αυξήθηκε κατά > 30 msec στο ΗΚΓ την ημέρα 8 του πρώτου κύκλου	- Επιβεβαίωση με ΗΚΓ την ημέρα 9. - Εάν επιβεβαιωθεί, εξετάστε τη μείωση της δόσης σε 80 mg
Παγκρεατίτιδα	- Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το gilteritinib έως ότου υποχωρήσει η παγκρεατίτιδα. - Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία με το gilteritinib σε μειωμένη δόση (80 mg ή 120 mg^β).
Άλλη τοξικότητα Βαθμού 3 ^α ή μεγαλύτερου που θεωρείται σχετιζόμενη με τη θεραπεία	- Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το gilteritinib έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει ή βελτιωθεί σε Βαθμό 1^α. - Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία με το gilteritinib σε μειωμένη δόση (80 mg ή 120 mg^β).
Προγραμματισμένη HSCT	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το gilteritinib μία εβδομάδα πριν από τη χορήγηση του σχήματος προετοιμασίας για την HSCT.

	• Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ξανά 30 ημέρες μετά την HSCT εάν η εγκατάσταση ήταν επιτυχής, ο ασθενής δεν είχε βαθμό ≥ 2 οξείας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή και ήταν σε CRc^γ.
--	--

^α. Τα συμπτώματα Βαθμού 1 είναι ήπιες μορφές, τα συμπτώματα Βαθμού 2 είναι μέτριας μορφής, τα συμπτώματα Βαθμού 3 είναι σοβαρές μορφές, τα συμπτώματα Βαθμού 4 είναι απειλητικά για τη ζωή.

^β. Η ημερήσια δόση μπορεί να μειωθεί από 120 mg σε 80 mg ή από 200 mg σε 120 mg.

^γ. Η CRc ορίζεται ως ο ρυθμός ύφεσης όλων των CR (βλέπε παράγραφο 5.1 για τον ορισμό της CR), CRp [επιτυγχανόμενη CR εκτός από την ελλιπή ανάκαμψη αιμοπεταλίων ($<100 \times 10^9 / L$)] και CRi (επιτυγχανόμενη CR εκτός από την ελλιπή αιματολογική ανάκαμψη με υπολειπόμενη ουδετεροπενία $<1 \times 10^9 / L$ με ή χωρίς πλήρη ανάκαμψη αιμοπεταλίων).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Το Xospata δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xospata σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Λόγω της *in vitro* σύνδεσης με 5HT_{2B} (βλ. παράγραφο 4.5), υπάρχει ενδεχόμενο επίδρασης στην καρδιακή ανάπτυξη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών.

Τρόπος χορήγησης

Το Xospata προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν πρέπει να σπάζονται ή να θρυμματίζονται.

Το Xospata θα πρέπει να χορηγείται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Εάν μία δόση παραλειφθεί ή δε ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα και οι ασθενείς θα πρέπει να επανέλθουν στο κανονικό πρόγραμμα την επόμενη ημέρα. Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση μίας δόσης, οι ασθενείς δε θα πρέπει να πάρουν άλλη δόση αλλά θα πρέπει να συνεχίσουν κανονικά την επόμενη ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σύνδρομο διαφοροποίησης

Το gilteritinib έχει συσχετιστεί με σύνδρομο διαφοροποίησης (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο διαφοροποίησης σχετίζεται με ταχύ πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μυελικών κυττάρων και

μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο εάν δεν αντιμετωπιστεί. Στα συμπτώματα και τα κλινικά ευρήματα του συνδρόμου διαφοροποίησης περιλαμβάνονται πυρετός, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, πνευμονικό οίδημα, υπόταση, ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, εξάνθημα και νεφρική δυσλειτουργία.

Εάν πιθανολογείται σύνδρομο διαφοροποίησης, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή παράλληλα με αιμοδυναμική παρακολούθηση έως την αποδρομή των συμπτωμάτων. Εάν τα σοβαρά σημεία και/ή συμπτώματα εμμένουν για διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών μετά την έναρξη των κορτικοστεροειδών, η θεραπεία με το gilteritinib θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου τα σημεία και τα συμπτώματα να μην είναι πλέον σοβαρά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να ελαττωθούν προοδευτικά μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων και θα πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον για 3 ημέρες. Τα συμπτώματα του συνδρόμου διαφοροποίησης ενδέχεται να επανεμφανιστούν κατά την πρόωρη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λάμβαναν gilteritinib (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα, όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, σύγχυση, οπτικές και νευρολογικές διαταραχές, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση και διαταραγμένη νοητική κατάσταση. Εάν πιθανολογείται PRES, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με απεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση με μαγνητική τομογραφία (MRI). Συνιστάται οριστική διακοπή της θεραπείας με το gilteritinib σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παρατεταμένο διάστημα QT

Το gilteritinib έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (διάστημα QT) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Παράταση του διαστήματος QT μπορεί να παρατηρηθεί κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας με gilteritinib. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη της θεραπείας, την ημέρα 8 και 15 του πρώτου κύκλου, και πριν από την έναρξη των επόμενων τριών μηνών θεραπείας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιστορικό καρδιοπάθειας. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT. Επομένως, η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το gilteritinib και κατά τη διάρκεια αυτής.

Η θεραπεία με το gilteritinib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που έχουν QTcF >500 msec (βλ. παράγραφο 4.2).

Η απόφαση να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία με gilteritinib μετά την εκδήλωση παράτασης του διαστήματος QT θα πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων. Εάν το gilteritinib ξεκινήσει ξανά σε μειωμένη δόση, θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ μετά από 15 ημέρες χορήγησης και πριν από την έναρξη των επόμενων τριών μηνών της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες, 12 ασθενείς είχαν QTcF >500 msec. Τρεις ασθενείς διέκοψαν και ξεκίνησαν ξανά τη θεραπεία χωρίς επανεμφάνιση παράτασης του διαστήματος QT.

Παγκρεατίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται. Η θεραπεία με το gilteritinib θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και μπορεί να ξεκινήσει ξανά με μειωμένη δόση όταν υποχωρήσουν τα σημεία και τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στο gilteritinib ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Κατά τη χορήγηση του gilteritinib οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητες (βλ. παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση επαγωγών του CYP3A/της P-gr μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο gilteritinib και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο για έλλειψη αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου, η παράλληλη χρήση του gilteritinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/της P-gr θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή κατά την παράλληλη συνταγογράφηση gilteritinib με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A, της P-gr και / ή της πρωτεΐνης ανθεκτικής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), επειδή μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στο gilteritinib. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία δεν αναστέλλουν ισχυρά τη δράση του CYP3A, της P-gr και/ή της BCRP. Σε περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές εναλλακτικές, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητες κατά τη χορήγηση του gilteritinib (βλ. παράγραφο 4.5).

Το gilteritinib μπορεί να μειώσει τις επιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που στοχεύουν τον υποδοχέα 5HT_{2B} ή μη ειδικούς υποδοχείς σίγμα. Ως εκ τούτου, η παράλληλη χρήση του gilteritinib με αυτά τα προϊόντα θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η χρήση θεωρείται απαραίτητη για τη φροντίδα του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.5).

Εμβρυϊκή τοξικότητα και αντισύλληψη

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Στις γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής θα πρέπει να συνιστάται να υποβληθούν σε τεστ εγκυμοσύνης εντός επτά ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με το gilteritinib και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το gilteritinib και για διάστημα 6 μηνών τουλάχιστον μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μία μέθοδο αντισύλληψης φραγμού. Στους άνδρες με γυναίκες συντρόφους που έχουν δυνατότητα αναπαραγωγής θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 4 μηνών τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του gilteritinib.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το gilteritinib μεταβολίζεται κυρίως από ένζυμα του CYP3A, τα οποία μπορεί να επάγονται ή να αναστέλλονται από μία σειρά συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Xospata

Επαγωγείς CYP3A/P-gr

Η παράλληλη χρήση του Xospata με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A/της P-gr (π.χ., φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη και υπερικόν το διάτρητο (St. John's wort)) θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του gilteritinib στο πλάσμα. Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση ριφαμπικίνης (600 mg), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A/της P-gr, σε σταθεροποιημένη κατάσταση με εφάπαξ δόση 20 mg gilteritinib μείωσε τη μέση C_{max} και τη μέση AUC_{inf} του gilteritinib κατά 27% και κατά 70%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα στα οποία χορηγήθηκε εφάπαξ δόση gilteritinib μόνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς CYP3A, P-gr και/ή αναστολείς BCRP

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A, της P-gr και/ή της BCRP (π.χ., βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, καπτοπρίλη, καρβεδιλόλη, ριτοναβίρη, αζιθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του gilteritinib στο πλάσμα. Η συγχορήγηση

εφάπαξ δόσης 10 mg gilteritinib με ιτρακοναζόλη (200 mg άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες), έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, της P-gr και του αναστολέα BCRP, σε υγιή άτομα οδήγησε σε αύξηση της μέσης C_{max} κατά 20% και αύξηση της μέσης AUC_{inf} κατά 2,2 φορές περίπου σε σύγκριση με τα άτομα στα οποία χορηγήθηκε εφάπαξ δόση gilteritinib μόνο. Η έκθεση στο gilteritinib αυξήθηκε κατά 1,5 φορές περίπου σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ όταν συγχρηγήθηκε με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, της P-gr και του αναστολέα BCRP (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις του Xospata σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το gilteritinib ως αναστολέας ή επαγωγέας

Το gilteritinib δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP3A4 ή αναστολέας του MATE1 *in vivo*. Η φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) δεν επηρεάστηκε σημαντικά (η C_{max} και η AUC αυξήθηκαν κατά 10% περίπου) μετά τη χορήγηση gilteritinib (300 mg) άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ με μετάλλαξη του FLT3. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική της κεφαλεξίνης (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του MATE1) δεν επηρεάστηκε σημαντικά (η C_{max} και η AUC μειώθηκαν κατά λιγότερο από 10%) μετά τη χορήγηση gilteritinib (200 mg) άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ με μετάλλαξη του FLT3.

Το gilteritinib είναι αναστολέας των P-gr, BCRP και OCT1 *in vitro*. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το gilteritinib θα μπορούσε να αναστέλλει αυτούς τους μεταφορείς σε μια θεραπευτική δόση. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχρηγήση του gilteritinib με υποστρώματα της P-gr (π.χ. διγοξίνη, ditigatran etexilate), της BCRP (π.χ. μιτοξαντρόνη, μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη) και του OCT1 (π.χ. μετοφομίνη).

Υποδοχέας 5HT_{2B} ή μη ειδικός υποδοχέας σίγμα

Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, το gilteritinib μπορεί να μειώσει τις επιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που στοχεύουν στον υποδοχέα 5HT_{2B} ή σε μη ειδικούς υποδοχείς σίγμα (εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης π.χ., εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, σετραλίνη). Να αποφεύγεται η παράλληλη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το gilteritinib, εκτός εάν η χρήση θεωρείται απαραίτητη για τη φροντίδα του ασθενούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται η διενέργεια τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής επτά ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το gilteritinib. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι που οδηγούν σε ποσοστό κυήσεων μικρότερο από 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 6 μηνών μετά από αυτή. Δεν είναι γνωστό εάν το gilteritinib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μία μέθοδο αντισύλληψης φραγμού. Στους άνδρες με δυνατότητα αναπαραγωγής θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του gilteritinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Το gilteritinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του gilteritinib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους έδειξαν ότι το gilteritinib προκάλεσε καταστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης, εμβρυϊκούς θανάτους και τερατογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Το gilteritinib δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το gilteritinib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του gilteritinib και των μεταβολίτων του στο ζωικό γάλα αρουραίων που θηλάζουν και κατανέμεται στους ιστούς σε μωρά αρουραίων μέσω του γάλακτος (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος σε παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το gilteritinib και για διάστημα τουλάχιστον δύο μηνών μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του gilteritinib στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το gilteritinib έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που λαμβάνουν gilteritinib και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας ενός ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Xospata αξιολογήθηκε σε 319 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση 120 mg gilteritinib.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το gilteritinib ήταν, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) (82,1%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) (80,6%), αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (68,7%), αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος (53,9%), διάρροια (35,1%), κόπωση (30,4%), ναυτία (29,8%), δυσκοιλιότητα (28,2%), βήχας (28,2%), περιφερικό οίδημα (24,1%), δύσπνοια (24,1%), ζάλη (20,4%), υπόταση (17,2%), πόνος στα άκρα (14,7%), εξασθένιση (13,8%), αρθραλγία (12,5%) και μυαλγία (12,5%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οξεία νεφρική βλάβη (6,6%), διάρροια (4,7%), αυξημένη ALT (4,1%), δύσπνοια (3,4%), αυξημένη AST (3,1%) και υπόταση (2,8%). Άλλες κλινικά σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύνδρομο διαφοροποίησης (2,2%), παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (0,9%) και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (0,6%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA και ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA Προτιμώμενος όρος	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμοί ύ ≥3 %	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Αναφυλακτική αντίδραση	1,3	1,3	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη	20,4	0,3	Πολύ συχνές
Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας	0,6	0,6	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές			
Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	8,8	2,5	Συχνές
Περικαρδιακή συλλογή	4,1	0,9	Συχνές
Περικαρδίτιδα	1,6	0	Συχνές
Καρδιακή ανεπάρκεια	1,3	1,3	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές			
Υπόταση	17,2	7,2	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Βήχας	28,2	0,3	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	24,1	4,4	Πολύ συχνές
Σύνδρομο διαφοροποίησης	3,4	2,2	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	35,1	4,1	Πολύ συχνές
Ναυτία	29,8	1,9	Πολύ συχνές
Δυσκοιλιότητα	28,2	0,6	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης* αυξημένη	82,1	12,9	Πολύ συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση* αυξημένη	80,6	10,3	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος* αυξημένη	53,9	6,3	Πολύ συχνές
Αλκαλική φωσφατάση αίματος* αυξημένη	68,7	1,6	Πολύ συχνές
Πόνος στα άκρα	14,7	0,6	Πολύ συχνές
Αρθραλγία	12,5	1,3	Πολύ συχνές
Μυαλγία	12,5	0,3	Πολύ συχνές
Μυοσκελετικός πόνος	4,1	0,3	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Οξεία νεφρική βλάβη	6,6	2,2	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση	30,4	3,1	Πολύ συχνές
Περιφερικό οίδημα	24,1	0,3	Πολύ συχνές
Εξασθένιση	13,8	2,5	Πολύ συχνές
Αίσθημα κακουχίας	4,4	0	Συχνές

* Η συχνότητα βασίζεται στις τιμές του κεντρικού εργαστηρίου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο διαφοροποίησης

Από τους 319 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xospata στις κλινικές μελέτες, 11 (3%) εμφάνισαν σύνδρομο διαφοροποίησης. Το σύνδρομο διαφοροποίησης σχετίζεται με ταχύ πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μυελικών κυττάρων και μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο εάν δεν αντιμετωπιστεί. Στα συμπτώματα και στα κλινικά ευρήματα του συνδρόμου διαφοροποίησης σε

ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xospata περιλαμβάνονται πυρετός, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, πνευμονικό οίδημα, υπόταση, ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, εξάνθημα και νεφρική δυσλειτουργία. Ορισμένοι ασθενείς είχαν ταυτόχρονη οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση. Το σύνδρομο διαφοροποίησης εμφανίστηκε σε διάστημα που κυμαινόταν από μόλις μία ημέρες και έως 82 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με Xospata και έχει παρατηρηθεί με ή χωρίς ταυτόχρονη λευκοκυττάρωση. Από τους 11 ασθενείς που εμφάνισαν σύνδρομο διαφοροποίησης, 9 (82%) ανέκαμψαν μετά από θεραπεία ή μετά την προσωρινή διακοπή των δόσεων του Xospata. Για συστάσεις σε περίπτωση πιθανολογούμενου συνδρόμου διαφοροποίησης, βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4.

PRES

Από τους 319 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xospata στις κλινικές μελέτες, 0,6% εμφάνισαν σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα, όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, σύγχυση, οπτικές και νευρολογικές διαταραχές, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.4).

Παράταση του διαστήματος QT

Από τους 317 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xospata στη δόση των 120 mg και είχαν τιμή QTc μετά την αρχική στις κλινικές μελέτες 4 ασθενείς (1%) εμφάνισαν QTcF >500 msec. Επιπλέον, σε όλες τις δόσεις, 12 ασθενείς (2,3%) με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΜΛ είχαν μέγιστο διάστημα QTcF μετά το αρχικό >500 msec (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kittrinkarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για το Xospata. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με Xospata θα πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική και

υποστηρικτική θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής που εκτιμάται σε 113 ώρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX13

Μηχανισμός δράσης

Το φουμαρικό gilteritinib είναι ένας αναστολέας των FLT3 και AXL.

Το gilteritinib αναστέλλει τη σηματοδότηση και τον πολλαπλασιασμό μέσω του υποδοχέα του FLT3 σε κύτταρα που εκφράζουν εξωγενώς το FLT3 συμπεριλαμβανομένων των FLT3-ITD, FLT3-D835Y και FLT3-ITD-D835Y, και προκαλεί απόπτωση σε λευχαιμικά κύτταρα που εκφράζουν τον FLT3-ITD.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ που λάμβαναν gilteritinib 120 mg, η σημαντική (> 90%) αναστολή της φωσφορυλίωσης του FLT3 ήταν ταχεία (εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση) και διαρκής, όπως προσδιορίστηκε μέσω μίας *ex vivo* δοκιμασίας της ανασταλτικής δράσης στο πλάσμα (PIA).

Παρατεταμένο διάστημα QT

Παρατηρήθηκε σχετιζόμενη με τη συγκέντρωση αύξηση του διαστήματος QTcF σε σχέση με την έναρξη σε όλες τις δόσεις gilteritinib που κυμαίνονταν από 20 έως 450 mg. Η προβλεπόμενη μέση μεταβολή του διαστήματος QTcF από την έναρξη στη μέση C_{max} (282.0 ng/mL) σε σταθεροποιημένη κατάσταση με ημερήσια δόση 120 mg ήταν 4,96 msec με ανώτερο μονόπλευρο 95% CI = 6,20 msec.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αξιολογήθηκαν στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης 3 μελέτη (2215-CL-0301).

Μελέτη ADMIRAL (2215-CL-0301)

Η μελέτη ADMIRAL είναι μία Φάσης 3, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ με μετάλλαξη του FLT3 όπως προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. Σε αυτή τη μελέτη, 371 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη gilteritinib ή μίας από τις ακόλουθες χημειοθεραπείες διάσωσης (247 στο σκέλος του gilteritinib και 124 στο σκέλος της χημειοθεραπείας διάσωσης):

- κυταραβίνη 20 mg δις ημερησίως χορηγούμενη με υποδόρια ένεση (SC) ή με ενδοφλέβια έγχυση (IV) για 10 ημέρες (ημέρες 1 έως 10) (LoDAC)
- αζακτιδίνη 75 mg/m² άπαξ ημερησίως χορηγούμενη SC ή IV για 7 ημέρες (ημέρες 1 έως 7)
- μιτοξαντρόνη 8 mg/m², ετοποσίδη 100 mg/m² και κυταραβίνη 1.000 mg/m² άπαξ ημερησίως χορηγούμενες IV για 5^η ημέρες (ημέρες 1 έως 5) (MEC)
- παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων 300 mcg/m² άπαξ ημερησίως χορηγούμενος SC για 5 ημέρες (ημέρες 1 έως 5), φλουδαραβίνη 30 mg/m² άπαξ ημερησίως χορηγούμενη IV για 5 ημέρες (ημέρες 2 έως 6), κυταραβίνη 2.000 mg/m² άπαξ ημερησίως χορηγούμενη IV για 5 ημέρες (ημέρες 2 έως 6), ιδارουβικίνη 10 mg/m² άπαξ ημερησίως χορηγούμενη IV για 3 ημέρες (ημέρες 2 έως 4) (FLAG-Ida)

Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν ήταν υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικοί μετά την θεραπεία πρώτης γραμμής για ΟΜΛ και η διαστρωμάτωση έγινε με βάση την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία ΟΜΛ και προεπιλεγμένη χημειοθεραπεία δηλ. υψηλής ή χαμηλής έντασης. Ενώ η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με διάφορες κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με ΟΜΛ, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ) ή οι ασθενείς που εμφάνισαν ΟΜΛ λόγω άλλων θεραπειών.

Δεκαέξι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν άλλα δεν έλαβαν θεραπεία στη μελέτη (1 ασθενής στο σκέλος του gilteritinib και 15 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας). Το gilteritinib χορηγήθηκε από του στόματος σε αρχική δόση 120 mg ημερησίως έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή την έλλειψη κλινικού οφέλους. Επιτρέπονταν μειώσεις της δόσης για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και αυξήσεις της δόσης για τους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική δόση των 120 mg.

Από τους ασθενείς που είχαν προεπιλεγθεί για να λάβουν χημειοθεραπεία διάσωσης, το 60,5% τυχαιοποιήθηκε σε θεραπεία υψηλής έντασης και το 39,5% σε θεραπεία χαμηλής έντασης. Τα σχήματα MEC και FLAG-Ida χορηγήθηκαν για δύο κύκλους ανάλογα με την ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο. Το σχήμα LoDAC και η αζακτιδίνη χορηγήθηκαν σε συνεχόμενους κύκλους των 4 εβδομάδων έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή την έλλειψη κλινικού οφέλους.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία στην τυχαιοποίηση ήταν 62^ο έτη (εύρος 20 έως 84 έτη) στο σκέλος του gilteritinib και 62^ο έτη (εύρος 19 έως 85 έτη) στο σκέλος της χημειοθεραπείας διάσωσης. Στη μελέτη το 42% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 12% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Πενήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών ήταν γυναίκες. Οι περισσότεροι ασθενείς στη μελέτη ήταν Καυκάσιοι (59,3%), 27,5% Ασιάτες, 5,7% Μαύροι, 4% άλλες φυλές και 3,5% άγνωστης φυλής. Η πλειοψηφία των ασθενών (83,8%) είχαν κατάσταση ικανότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Οι ασθενείς είχαν τις εξής επιβεβαιωμένες μεταλλάξεις: FLT3-ITD μόνο (88,4%), FLT3-TKD μόνο (8,4%) ή FLT3-ITD και FLT3-TKD μαζί (1,9%). Δώδεκα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με άλλον αναστολέα FLT3. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν ΟΜΛ με κυτταρογενετικό προφίλ ενδιάμεσου κινδύνου (73%), 10% είχαν δυσμενές κυτταρογενετικό προφίλ, 1,3% είχαν ευνοϊκό κυτταρογενετικό προφίλ και 15,6% είχαν αταξινόμητο κυτταρογενετικό προφίλ.

Πριν από τη θεραπεία με το gilteritinib, 39,4% των ασθενών είχε πρωτοπαθής ανθεκτική ΟΜΛ, και η πλειοψηφία αυτών των ασθενών ταξινομήθηκε ως ανθεκτική μετά από 1 κύκλο χημειοθεραπείας εφόδου, 19,7% είχε υποτροπιάζουσα ΟΜΛ μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) και 41% είχε υποτροπιάζουσα ΟΜΛ χωρίς αλλογενή HSCT. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την τελική ανάλυση ήταν η OS στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), η οποία εκτιμήθηκε από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας (ο αριθμός συμβάντων που αναλύθηκαν ήταν 261). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του gilteritinib είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (HR 0,637, 95% CI 0,490 – 0,830, τιμή p: 0,0004 σε μονόπλευρο έλεγχο). Η διάμεση OS ήταν 9,3 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν gilteritinib και 5,6 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία. Η αποτελεσματικότητα υποστηρίχθηκε περαιτέρω από το ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR)/πλήρους ύφεσης με μερική αιματολογική ανάκαμψη (CRh) (Πίνακας 3 , Εικόνα 1).

Πίνακας 3: Συνολική επιβίωση και πλήρης ύφεση σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ στη μελέτη ADMIRAL

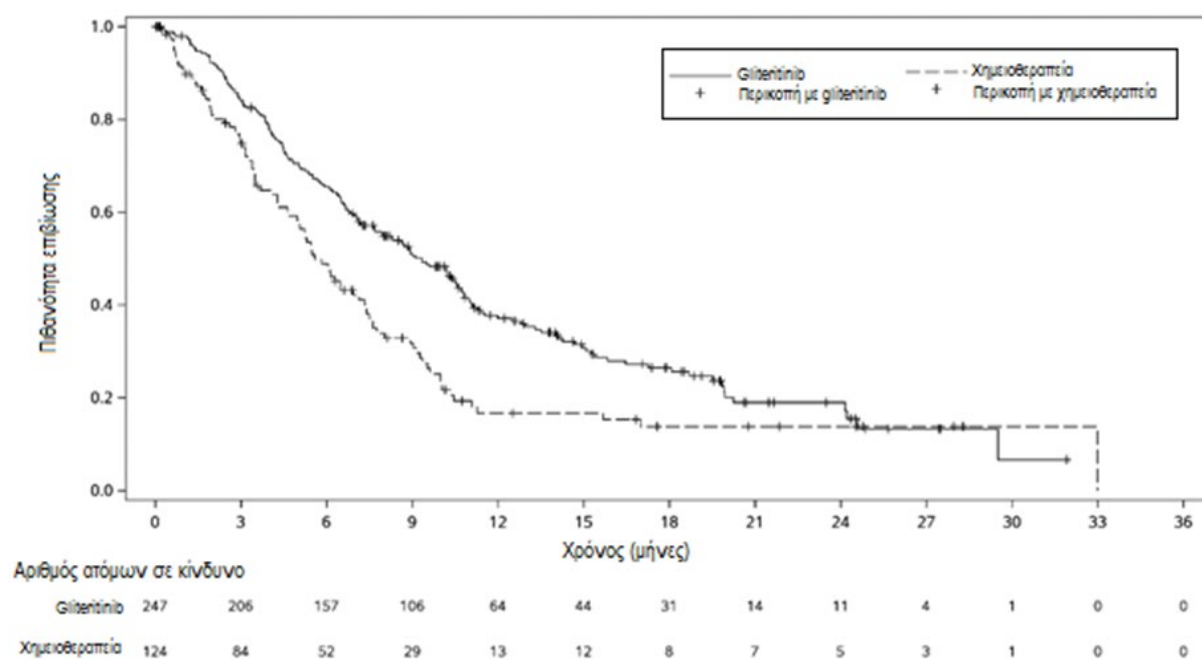
	Gilteritinib (N=247)	Χημειοθεραπεία (N=124)
Συνολική επιβίωση		
Θάνατοι, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	9,3 (7,7, 10,7)	5.6 (4,7, 7,3)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,637 (0,490, 0,830)	

Τιμή p (μονόπλευρος έλεγχος)	0,0004	
Ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος, % (95% CI)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9 ,25)
Πλήρης ύφεση		
CR ^a (95% CI ^b)	21,1% (16,1, 26,7)	10,5% (5,7, 17,3)
CRh ^γ (95% CI ^b)	13% (9, 17,8)	4,8% (1,8, 10,2)
CR/CRh (95% CI ^b)	34% (28,1, 40,3)	15,3% (9,5, 22,9)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

- α. Η CR ορίστηκε ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1,0 \times 10^9/L$, αιμοπετάλια $\geq 100 \times 10^9/L$, προσδιορισμός φυσιολογικών κυτταρικών τύπων μυελού με <5% βλάστες, ο ασθενής έπρεπε να είναι ανεξάρτητος από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και χωρίς ενδείξεις εξωμυελικής λευχαιμίας.
- β. Το ποσοστό 95% CI υπολογίστηκε με χρήση της ακριβούς μεθόδου βάσει διωνυμικής κατανομής.
- γ. Η CRh ορίστηκε ως βλάστες <5% στον μυελό, μερική αιματολογική ανάκαμψη με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 0,5 \times 10^9/L$ και αιμοπετάλια $\geq 50 \times 10^9/L$, απουσία ενδείξεων εξωμυελικής λευχαιμίας και η ανταπόκριση δεν μπορούσε να ταξινομηθεί ως CR.

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη ADMIRAL



Για ασθενείς που πέτυχαν CR/CRh, το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 3,7 μήνες (εύρος 0,9 έως 10,6 μήνες) στο σκέλος του gilteritinib και 1,2 μήνες (εύρος: 1 έως 2,6 μήνες) στο σκέλος της χημειοθεραπείας διάσωσης. Το διάμεσο χρονικό διάστημα έως την καλύτερη ανταπόκριση της CR/CRh ήταν 3,8 μήνες (εύρος 0,9 έως 16 μήνες) στο σκέλος του gilteritinib και 1,2 μήνες (εύρος: 1 έως 2,6 μήνες) στο σκέλος της χημειοθεραπείας διάσωσης.

Μελέτη CHRYSALIS (2215-CL-0101)

Η υποστηρικτική μελέτη 2215-CL-0101 κλιμακούμενης δόσης Φάσης 1/2 συμπεριλάμβανε 157 ασθενείς με μετάλλαξη FLT3 OMA, που έλαβαν είτε 1 ή > 1 προηγούμενες γραμμές θεραπείας στη συνδυασμένη ομάδα δόσης (δηλ. 80 mg, 120 mg ή 200 mg). Το 31,2% έλαβε 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας και το 68,8% έλαβε > 1 προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Το ποσοστό ανταπόκρισης (CR/CRh) που παρατηρήθηκε στη μελέτη 2215-CL-0101 στους ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από 1 προηγούμενες γραμμές θεραπείας ήταν 21,4% και 15,7% για τη δόση των 120 mg και τα συνδυασμένα επίπεδα δόσης αντίστοιχα. Η διάμεση OS ήταν 7,2 μήνες και 7,1 μήνες για τη δόση των 120 mg και τα συνδυασμένα επίπεδα δόσης, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xospata σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση gilteritinib από του στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται σε διάμεσο t_{max} μεταξύ 4 και 6 ωρών περίπου σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ. Το gilteritinib υφίσταται απορρόφηση πρώτης τάξεως με εκτιμώμενο ρυθμό απορρόφησης (k_a) $0,43\text{ h}^{-1}$ με χρονική υστέρηση 0,34 ώρες βάσει μοντέλου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής. Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (C_{max}) είναι $282,0\text{ ng/mL}$ ($CV\% = 50,8$) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα στο δοσολογικό μεσοδιάστημα των 24 ωρών (AUC_{0-24}) είναι $6.180\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($CV\% = 46,4$) μετά από χορήγηση 120 mg gilteritinib άπαξ ημερησίως. Τα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών χορήγησης άπαξ ημερησίως με δεκαπλάσια συσσώρευση περίπου.

Επίδραση της τροφής

Σε υγιείς ενήλικες, η C_{max} και η AUC του gilteritinib μειώθηκαν περίπου κατά 26% και λιγότερο από 10%, αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 40 mg gilteritinib μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συγκριτικά με την έκθεση στο gilteritinib σε κατάσταση νηστείας. Ο διάμεσος t_{max} παρατάθηκε κατά 2 ώρες όταν το gilteritinib χορηγήθηκε μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος κεντρικός και περιφερικός όγκος κατανομής στον πληθυσμό ήταν 1.092 L και 1.100 L , αντίστοιχα. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι το gilteritinib κατανέμεται εκτεταμένα εκτός του πλάσματος, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η *in vivo* σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος στους ανθρώπους είναι περίπου 90% και το gilteritinib συνδέεται κυρίως στη λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση *in vitro* δεδομένα, το gilteritinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Οι κύριοι μεταβολίτες στον άνθρωπο περιλαμβάνουν τους M17 (σχηματίζεται μέσω N-απαλκυλίωσης και οξειδωσης), M16 και M10 (αμφότεροι σχηματίζονται μέσω N-απαλκυλίωσης) και παρατηρήθηκαν σε ζώα. Κανένας από αυτούς τους τρεις μεταβολίτες δεν ξεπερνούσε το 10% της συνολικής έκθεσης της μητρικής ουσίας. Η φαρμακολογική δράση των μεταβολιτών στους υποδοχείς των FLT3 και AXL δεν είναι γνωστή.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με μεταφορείς φαρμάκων

In vitro πειράματα έδειξαν ότι το gilteritinib είναι υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Το gilteritinib μπορεί δυνητικά να αναστείλει την BCRP, την P-gp καθώς και τον OCT1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόση gilteritinib σεσημασμένου με $[^{14}\text{C}]$, το gilteritinib αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα με ποσοστό 64,5% της συνολικής χορηγούμενης δόσης να ανακτάται στα κόπρανα. Περίπου το 16,4% της συνολικής δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο και μεταβολίτες. Οι συγκεντρώσεις του gilteritinib στο πλάσμα μειώθηκαν κατά διεκθετικό τρόπο με μέση εκτιμώμενη

ημίσεια ζωή στον πληθυσμό 113 ώρες. Η εκτιμώμενη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) βάσει του μοντέλου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής είναι 14,85 L/ώρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Γενικά, το gilteritinib επέδειξε γραμμική φαρμακοκινητική ανάλογη προς τη δόση μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων που κυμαίνονταν από 20 έως 450 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ.

Ειδιοί πληθυσμοί

Διεξήχθη μία ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής για να αξιολογηθεί η επίδραση των ενδογενών και εξωγενών συµμεταβλητών στην προβλεπόμενη έκθεση στο gilteritinib σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ. Η ανάλυση των συµμεταβλητών έδειξε ότι η ηλικία (20 έως 90 ετών) και το σωματικό βάρος (36 kg έως 157 kg) ήταν στατιστικά σημαντικά. Ωστόσο, η προβλεπόμενη μεταβολή στην έκθεση στο gilteritinib ήταν μικρότερη από διπλάσια.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του gilteritinib μελετήθηκε σε άτομα με ήπια (Κατηγορία Α κατά Child-Pugh) και μέτρια (Κατηγορία Β κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η έκθεση στο μη δεσμευμένο gilteritinib στα άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η επίδραση της ήπιας ηπατικής δυσλειτουργίας [οριζόμενη βάσει των κριτηρίων του NCI-ODWG] στην έκθεση στο gilteritinib αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το μοντέλο πληθυσμιακής PK και τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μικρή διαφορά στην προβλεπόμενη έκθεση στο gilteritinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με έναν τυπικό ασθενή με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ και φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Το gilteritinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του gilteritinib αξιολογήθηκε σε πέντε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 15 - <30mL/min) και σε τέσσερα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCL <15 mL/min). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου παρατηρήθηκε μια αύξηση 1,4 φορές στη μέση C_{max} και 1,5 φορές στη μέση AUC_{inf} του gilteritinib σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (n=8) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα (φαρμακολογική ασφάλεια/τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων) σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Φαρμακολογική ασφάλεια

Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη ούρηση σε δόση 30 mg/kg και υψηλότερη και μειωμένη απόδευση σε δόση 100 mg/kg. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν λανθάνουσα αιμορραγία στα κόπρανα σε δόση 10 mg/kg και υψηλότερη, μείωση της συγκέντρωσης ασβεστίου στο αίμα σε δόση 30 mg/kg και σιελόρροια και μία αύξηση, ακολουθούμενη από μείωση, της συγκέντρωσης ασβεστίου στο αίμα σε δόση 100 mg/kg. Αυτές οι αλλαγές παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα παρόμοια ή χαμηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης. Η πιθανή κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, τα όργανα-στόχος της τοξικότητας ήταν ο γαστρεντερικός σωλήνας (αιμορραγία σε σκύλους), το λεμφοαιμοποιητικό σύστημα (λεμφοκυτταρική νέκρωση και υποκυτταρικός μυελός των οστών με μεταβολές στις αιματολογικές παραμέτρους), ο οφθαλμός (φλεγμονή και θολερότητα φακού στους αρουραίους, μεταβολή του χρώματος του βυθού στους σκύλους, σχηματισμός κενотоπιών στον αμφιβληστροειδή), ο πνεύμονας (διάμεση πνευμονία σε αρουραίους και φλεγμονή σε σκύλους), ο νεφρός (μεταβολές των νεφρικών σωληναρίων με θετική αντίδραση λανθάνουσας αιμορραγίας στα ούρα) και το ήπαρ (σχηματισμός κενотоπιών σε ηπατοκύτταρα), η ουροδόχος κύστη (σχηματισμός κενотоπιών στο επιθήλιο), ο επιθηλιακός ιστός (εξέλκωση και φλεγμονή) και φωσφολιπίδωση (στον πνεύμονα και στον νεφρό σε αρουραίους). Αναστρεψιμότητα των περισσότερων μεταβολών καταδείχθηκε έως το τέλος της περιόδου ανάκαμψης διάρκειας 4 εβδομάδων. Η πιθανή κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Γονοτοξικότητα

Το gilteritinib δεν προκάλεσε γονιδιακή μετάλλαξη ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες *in vitro*. Η *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία έδειξε ότι το gilteritinib έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει το σχηματισμό μικροπυρήνων σε ποντικούς.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το gilteritinib επέδειξε καταστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης και προκάλεσε εμβρυϊκούς θανάτους και τερατογένεση σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης που διεξήχθησαν σε αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης. Η μεταφορά του gilteritinib στον πλακούντα παρουσιάστηκε στον αρουραίο με αποτέλεσμα τη μεταφορά της ραδιενέργειας στο έμβρυο παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο μητρικό πλάσμα.

Το gilteritinib απεκκρίνεται στο γάλα των γαλακτοφόρων αρουραίων με συγκέντρωση γάλακτος υψηλότερη από το μητρικό πλάσμα. Το gilteritinib διανεμήθηκε μέσω του μητρικού γάλακτος σε διαφορετικούς ιστούς, εκτός από τον εγκέφαλο, θηλαζόντων αρουραίων.

Μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα

Στη μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, το ελάχιστο επίπεδο θανατηφόρας δόσης (2,5 mg/kg ημερησίως) ήταν πολύ χαμηλότερο από αυτό των ενήλικων αρουραίων (20 mg/kg ημερησίως). Ο γαστρεντερικός σωλήνας ταυτοποιήθηκε ως ένα από τα όργανα-στόχος παρόμοια με αυτά των ενηλίκων αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τιτανίου διοξείδιο
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) OPA/αλουμινίου/PVC/αλουμινίου που περιέχουν 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε συσκευασία περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1399/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Οκτωβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Ιουνίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27 Ιουνίου 2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.