

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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, 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.

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).

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με το gilteritinib.
Διάστημα QTcF >500 msec	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Επιβεβαίωση με ΗΚΓ την ημέρα 9. Εάν επιβεβαιωθεί, εξετάστε τη μείωση της δόσης σε 80 mg
Παγκρεατίτιδα	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 CR¹.
-----------------------	---

^a Τα συμπτώματα Βαθμού 1 είναι ήπιας μορφής, τα συμπτώματα Βαθμού 2 είναι μέτριας μορφής, τα συμπτώματα Βαθμού 3 είναι σοβαρής μορφής, τα συμπτώματα Βαθμού 4 είναι απειλητικά για τη ζωή.

^b 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).

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 συνεχίσουν κανονικά 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.

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 ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 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.

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 Xospata 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 Xospata (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 Xospata 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 υπομαγνησαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT. Επομένως, η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία θα πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Xospata και κατά τη διάρκεια αυτής.

Η θεραπεία με το Xospata 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 Xospata 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 Xospata 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).

Αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A/της P-gp 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) (όπως είναι, ενδεικτικά, η βορικοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η κλαριθρομυκίνη), 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 Xospata και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xospata 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 συμβουλευθούν να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 4 μηνών τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του Xospata.

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 συγχορηγούμενων 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 συγχορηγήθηκε 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 ΟΜΑ 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 ΟΜΑ με μετάλλαξη του FLT3.

Το gilteritinib είναι αναστολέας των P-gp, 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 συγχορήγηση του gilteritinib με υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, diltiazem etexilate), της BCRP (π.χ. μιτοξαντρόνη, μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη) και του OCT1 (π.χ. μετφορμίνη).

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 (π.χ., εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, σετραλίνη). Να αποφεύγεται η παράλληλη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Xospata, 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 Xospata. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι που οδηγούν σε ποσοστό κηρίσεων 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 συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του Xospata (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Το gilteritinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Δεν 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 Xospata 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 Xospata 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 Xospata 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%), εξασθένηση (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 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

Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμοί ≥ 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
Εξασθένηση	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. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παράταση του διαστήματος QT

Από τους 317 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με gilteritinib 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. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 επισήμανσης, 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 ημέρες (ημέρες 1 έως 5) (MEC)
- παράγοντας διέγερσης αποικίων 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), ιδαρουβικίνη 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 προεπιλεχθεί 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 έτη (εύρος 20 έως 84 έτη) στο σκέλος του gilteritinib και 62 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).

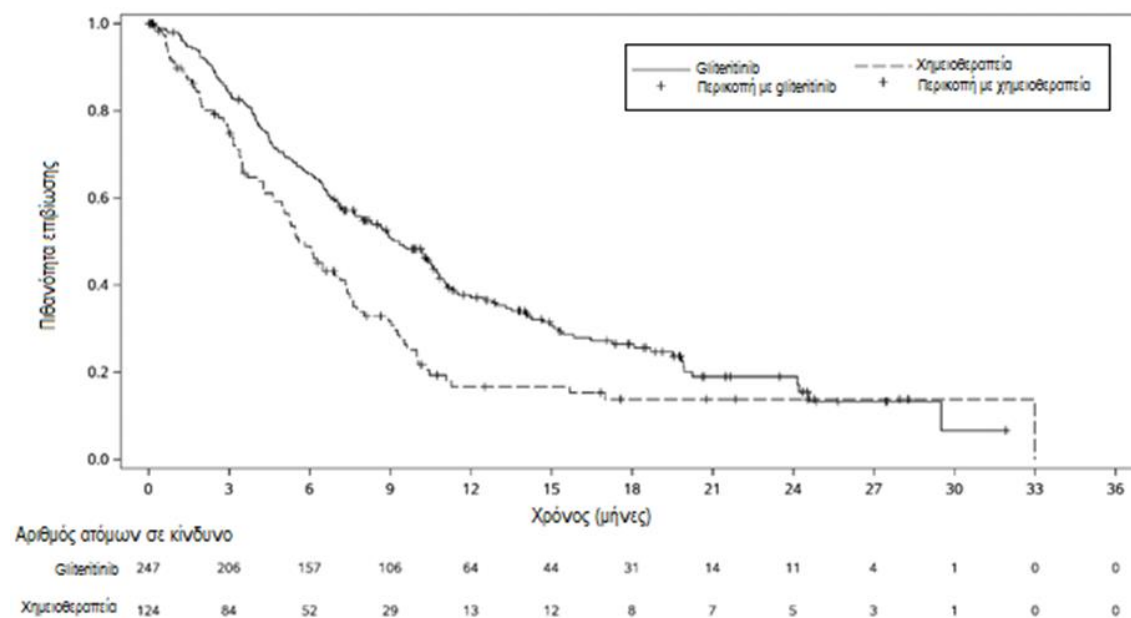
Πίνακας 3: Συνολική επιβίωση και πλήρης ύφεση σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική OMA στη μελέτη ADMIRAL

	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

- 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.
- Το ποσοστό 95% CI υπολογίστηκε με χρήση της ακριβούς μεθόδου βάσει διωνυμικής κατανομής.
- 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 CHRYSLIS (2215-CL-0101)

Η υποστηρικτική μελέτη 2215-CL-0101 κλιμακούμενης δόσης Φάσης 1/2 συμπεριλάμβανε 157 ασθενείς με μετάλλαξη FLT3 OML, 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 OML. 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 λευκοματίνη.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση *in vitro* δεδομένα, το gilteritinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Οι κύριοι μεταβολίτες στον άνθρωπο περιλαμβάνουν τους M17 (σχηματίζεται μέσω N-απαλκυσίωσης και οξειδώσεως), M16 και M10 (αμφότεροι σχηματίζονται μέσω N-απαλκυσίωσης) 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 [¹⁴C], 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.

Ειδικοί 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 A κατά Child-Pugh) και μέτρια (Κατηγορία B 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

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη για τη νεφρική δυσλειτουργία για να αξιολογηθεί η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του gilteritinib. Η επίδραση της ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής. Η κρεατινίνη ορού, ένας δείκτης της νεφρικής λειτουργίας, προσδιορίστηκε ως στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή. Ωστόσο, η προβλεπόμενη αύξηση στην έκθεση στο gilteritinib ήταν μικρότερη από διπλάσια. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στο gilteritinib δεν έχει ερευνηθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

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 αφόδευση 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 ενήλικων 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 διοξειδίο

Σιδήρου οξειδίο 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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Xospata σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την αρμόδια εθνική αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού για τον ιατρό, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος. Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα ενσωματωθεί στη συσκευασία και το περιεχόμενο θα συμφωνηθεί ως μέρος της επισήμανσης (Παράρτημα III).

Το εκπαιδευτικό υλικό απευθύνεται σε αιματολόγους που παρακολουθούν ασθενείς με λευχαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ΟΜΛ, και σε ασθενείς με ΟΜΛ που τους έχει συνταγογραφηθεί το Xospata για την περαιτέρω ενημέρωση των συνταγογράφων και των ασθενών σχετικά με τον σημαντικό προσδιορισμό του κινδύνου του συνδρόμου διαφοροποίησης.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Xospata στους αιματολόγους που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Xospata και στους ασθενείς που αναμένεται να λάβουν το Xospata, παρέχονται τα ακόλουθα εκπαιδευτικά υλικά:

- Εκπαιδευτικό υλικό γιατρού
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Εκπαιδευτικό εργαλείο που απευθύνεται σε συνταγογράφους:
 - Πληροφορίες σχετικά με το Xospata, συμπεριλαμβανομένης της εγκεκριμένης ένδειξης σύμφωνα με την ΠΧΠ.
 - Περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων του συνδρόμου διαφοροποίησης.
 - Διαχείριση του συνδρόμου διαφοροποίησης.

Έντυπο πληροφοριών ασθενούς:

- Φυλλάδιο πληροφοριών ασθενούς
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
 - Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς:
 - Πληροφορίες για ασθενείς ότι η θεραπεία με Xospata μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο διαφοροποίησης.
 - Περιγραφή των σημείων ή των συμπτωμάτων των ζητημάτων ασφάλειας και πότε πρέπει να αναζητηθεί ιατρική περίθαλψη εάν υπάρχουν υπόνοιες για το σύνδρομο διαφοροποίησης
 - Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής λαμβάνει το Xospata.
 - Στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού που έχει συνταγογραφήσει το Xospata.
 - Πρέπει να τον συνοδεύει διαρκώς και επιδεικνύεται σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΜΕ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χospata 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
gilteritinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg gilteritinib (ως φουμαρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από του στόματος.
Μη σπάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1399/001 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xospata 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xospata 40 mg δισκία
Gilteritinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΧΟΣΠΑΤΑ (gilteritinib)

- Να έχετε **πάντοτε** μαζί σας αυτή την κάρτα, ειδικά όταν ταξιδεύετε ή όταν επισκέπτεστε άλλον ιατρό.
- Βεβαιωθείτε ότι επιδεικνύετε αυτή την κάρτα σε οποιονδήποτε ιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο για οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία ή σε οποιαδήποτε επίσκεψη στο νοσοκομείο ή την κλινική.
- Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε **αμέσως** με τον ιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ιδίως εκείνες που αναφέρονται σε αυτήν την κάρτα.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το Xospata μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου διαφοροποίησης.

Το σύνδρομο διαφοροποίησης είναι μία πάθηση που προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος και μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή να οδηγήσει στον θάνατο εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

Επικοινωνήστε **αμέσως** με τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίζετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Πυρετό
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Εξάνθημα
- Ζάλη ή τάση για λιποθυμία
- Ταχεία αύξηση σωματικού βάρους
- Πρήξιμο των άνω ή κάτω άκρων

Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας μόλις 1 ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας. Η έγκαιρη λήψη ιατρικής θεραπείας μπορεί να εμποδίσει το πρόβλημα να γίνει πιο σοβαρό.

Ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί, ενδέχεται να σταματήσει προσωρινά τη θεραπεία σας και/ή να σας δώσει ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση της κατάστασής σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον ιατρό σας.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΠΑΡΟΧΟΥΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

- Αυτός ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Xospata (gilteritinib), το οποίο μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο διαφοροποίησης.
- Στα συμπτώματα 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 Xospata θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου τα σημεία και τα συμπτώματα δεν είναι πλέον σοβαρά.

Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον Αιματολόγο/Ογκολόγο του ασθενούς για περισσότερες πληροφορίες και συμβουλευτείτε τις Πληροφορίες του Προϊόντος για το gilteritinib που διατίθενται στον δικτυακό τόπο <https://www.ema.europa.eu/>.

Το όνομά μου: _____
Ο αριθμός επικοινωνίας μου: _____
Άτομο επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης: _____
Αριθμός επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης: _____
Όνομα Αιματολόγου/Ογκολόγου/Νοσηλεύτη: _____
Αριθμός επικοινωνίας: _____
Αριθμός επικοινωνίας εκτός ωραρίου εργασίας: _____
Όνομασία του Νοσοκομείου μου: _____
Αριθμός επικοινωνίας του Νοσοκομείου μου: _____

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xospata 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία gilteritinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xospata και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xospata
3. Πώς να πάρετε το Xospata
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xospata
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xospata και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Xospata

Το Xospata ανήκει σε μία κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης. Περιέχει τη δραστική ουσία gilteritinib.

Ποια είναι η χρήση του Xospata

Το Xospata χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ), μίας μορφής καρκίνου ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων. Το Xospata χρησιμοποιείται εάν η ΟΜΛ συνδέεται με τη μεταβολή ενός γονιδίου που ονομάζεται FLT3 και χορηγείται σε ασθενείς των οποίων η νόσος έχει επανεμφανιστεί ή δεν έχει βελτιωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία.

Πώς δρα το Xospata

Στην ΟΜΛ οι ασθενείς αναπτύσσουν μεγάλο αριθμό μη φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων. Το gilteritinib αναστέλλει τη δράση ορισμένων ενζύμων (κινάσες) που είναι απαραίτητα για τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων, συνεπώς εμποδίζοντας την ανάπτυξη του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xospata

Μην πάρετε το Xospata

- σε περίπτωση αλλεργίας στο gilteritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε αμέσως στον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας:

- εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα: πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα, ζάλη ή τάση για λιποθυμία, ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια σας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο διαφοροποίησης (βλ. παράγραφο 4 – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας με το Xospata μόλις 1 ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν εμφανιστεί, ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί και μπορεί να σας δώσει ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση της κατάστασής σας. Μπορεί επίσης να αναστείλει τη θεραπεία με το Xospata έως ότου μειωθούν τα συμπτώματα. Αυτές οι πληροφορίες αναφέρονται επίσης στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας αυτήν την Κάρτα Προειδοποίησης και να την επιδεικνύετε σε οποιοδήποτε επαγγελματία υγείας επισκέπτεστε.
- εάν εμφανίσετε επιληπτική κρίση ή ταχεία επιδείνωση συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγία, μειωμένη εγρήγορση, σύγχυση, θامπή όραση ή άλλα προβλήματα όρασης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4. – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει μία εξέταση για να ελέγξει εάν έχετε αναπτύξει PRES και θα διακόψει τη θεραπεία με το Xospata εάν επιβεβαιωθεί ότι έχετε PRES.

Απευθυνθείτε στον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Xospata:

- εάν έχετε μία διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, όπως ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς ή μία κατάσταση που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4. – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).
- εάν έχετε ιστορικό χαμηλών επιπέδων αλάτων καλίου ή μαγνησίου στο αίμα σας, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- εάν έχετε σοβαρό πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα και στη μέση, ναυτία και έμετο. Αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Πρόσθετη παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xospata

Ο ιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xospata. Ο ιατρός σας θα ελέγχει επίσης τακτικά τη λειτουργία της καρδιάς σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε το Xospata σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών επειδή δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Xospata

Ενημερώστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Xospata μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν αυτά τα φάρμακα ή αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Xospata.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, όπως η ριφαμπικίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, όπως η φαινυτοΐνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των μυκητιακών λοιμώξεων, όπως η βορικοναζόλη, η ποσακοναζόλη ή η ιτρακοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη ή η αζιθρομυκίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση), όπως η καπτοπρίλη ή η καρβεδιλόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), όπως η ριτοναβίρη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, όπως η εσιταλοπράμη,
- η φλουοξετίνη ή η σετραλίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων, όπως η διγοξίνη,

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβων αίματος, όπως το dabigatran etexilate
- υπερικόν το διάτρητο (γνωστό και ως Hypericum perforatum), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης

Εάν παίρνετε συνήθως οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο ιατρός σας ενδέχεται να σας το αλλάξει και να συνταγογραφήσει ένα διαφορετικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Xospata.

Κύηση και θηλασμός

Το Xospata μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που λαμβάνουν Xospata και μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xospata και για διάστημα 6 μηνών τουλάχιστον μετά τη διακοπή του Xospata. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικό αντισυλληπτικό, θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μία μέθοδο φραγμού, όπως προφυλακτικό ή διάφραγμα. Οι άνδρες που λαμβάνουν Xospata των οποίων οι σύντροφοι μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xospata και για διάστημα 4 μηνών τουλάχιστον μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δεν είναι γνωστό εάν το Xospata περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xospata και για διάστημα 2 μηνών τουλάχιστον μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Xospata. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Xospata

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Xospata λαμβάνεται από το στόμα ως δισκία.

Ο ιατρός σας θα σας πει ποια δόση Xospata να πάρετε. Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg (τρία δισκία) μία φορά την ημέρα. Ο ιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία. Συνεχίστε τη θεραπεία στη δόση που έχει συνταγογραφηθεί από τον ιατρό σας.

Λήψη του Xospata

- Να παίρνετε το Xospata μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό.
- Μη σπάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία.
- Το Xospata μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.
- Συνεχίστε τη λήψη του Xospata για όσο χρονικό διάστημα σας λέει ο ιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xospata από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από αυτά που πρέπει, σταματήστε να παίρνετε το Xospata και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xospata

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xospata τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα και την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xospata

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο ιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον ιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές:

- **Σύνδρομο διαφοροποίησης.** Επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα, ζάλη ή τάση για λιποθυμία, ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια σας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο διαφοροποίησης (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).
- **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES).** Επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας εάν εμφανίσετε επιληπτική κρίση, πονοκέφαλο που χειροτερεύει γρήγορα, σύγχυση ή άλλα προβλήματα όρασης. Σε ασθενείς που λάμβαναν Xospata έχει αναφερθεί, όχι συχνά, μία εγκεφαλική πάθηση η οποία ονομάζεται PRES (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).
- **Προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό (παράταση του διαστήματος QT).** Επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας εάν παρουσιάσετε μεταβολή στον καρδιακό ρυθμό σας ή εάν νιώσετε ζάλη, τάση για λιποθυμία ή εάν λιποθυμήσετε. Το Xospata μπορεί να προκαλέσει ένα καρδιολογικό πρόβλημα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- κόπωση
- πρήξιμο λόγω κατακράτησης υγρών (οίδημα)
- απώλεια ενέργειας, αδυναμία (εξασθένιση)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε εξέταση αίματος: υψηλά επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος (δείκτης της λειτουργίας των μυών ή της καρδιάς), αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και/ή αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (δείκτης της ηπατικής λειτουργίας)
- πόνος στα άκρα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- βήχας
- λαχάνιασμα (δύσπνοια)
- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά, η οποία, εάν είναι σοβαρή, μπορεί να μειώσει την ικανότητα της καρδιάς να αντλεί αίμα (περικαρδιακή συλλογή)
- ένα ασαφές αίσθημα δυσφορίας, αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)

- μία σοβαρή, απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση, π.χ., πρήξιμο στο στόμα, τη γλώσσα, το πρόσωπο και τον λαιμό, φαγούρα, κνίδωση (αναφυλακτική αντίδραση)
- μυϊκή δυσκαμψία
- μειωμένη ποσότητα ούρων, πρήξιμο στα πόδια (σημεία αιφνίδιας νεφρικής βλάβης)
- φλεγμονή της καρδιάς (περικαρδίτιδα)
- καρδιακή ανεπάρκεια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xospata

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη (blister) μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xospata

- Η δραστική ουσία είναι το gilteritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg gilteritinib (ως φουμαρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη (E421), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, τάλκη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τιτανίου διοξείδιο, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Xospata και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xospata των 40 mg είναι στρογγυλά, ανοικτού κίτρινου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας και το «235» στη μία πλευρά του δισκίου.

Τα δισκία παρέχονται σε κυψέλες (blisters) και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 κυψέλες των 21 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България
Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland
Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España
Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France
Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska
Astellas d.o.o
Tel: +385 1670 0102

Ireland
Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia
Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Lietuva
Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg
Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország
Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Nederland
Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich
Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska
Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România
S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija
Astellas Pharma d.o.o
Tel: +386 14011400

Slovenská republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland
Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige
Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>