ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1 NOME DO MEDICAMENTO

Xospata 40 mg comprimidos revestidos por película

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de gilteritinib (como fumarato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, amarelo claro, redondo, gravado com o logótipo da companhia e "235" no mesmo lado.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xospata está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) em recaída ou refratária com uma mutação FLT3 (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Xospata deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Antes de tomar gilteritinib, os doentes com LMA em recaída ou refratária devem ter a confirmação da mutação da tirosina quinase 3 tipo FMS (FLT3) (*internal tandem duplication* [ITD] ou *tyrosine kinase domain* [TKD]) através de um teste validado.

Xospata pode ser reiniciado em doentes após transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) (ver Tabela 1).

<u>Posologia</u>
A dose inicial recomendada é de 120 mg de gilteritinib (três comprimidos de 40 mg) uma vez por dia.

Deverão ser realizadas análises sanguíneas, incluindo a creatina fosfoquinase, antes do início do tratamento, no dia 15 e mensalmente ao longo de todo o tratamento.

Deverá ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento com gilteritinib, no dia 8 e 15 do ciclo 1 e antes do início dos três meses subsequentes de tratamento (ver secções 4.4 e 4.8).

O tratamento deve ser continuado até que o doente já não beneficie clinicamente de Xospata ou até serem atingidos níveis de toxicidade inaceitáveis. A resposta pode ser retardada; portanto, deve ser considerada a continuação do tratamento na dose prescrita até um período de 6 meses, para permitir a obtenção de uma resposta clínica.

Na ausência de resposta [o doente não atingiu a remissão completa composta (RCc)] após 4 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 200 mg (cinco comprimidos de 40 mg) uma vez por dia, se tolerado ou clinicamente justificado.

Modificações da dose

Tabela 1: Recomendações relacionadas com a interrupção, redução de dose e descontinuação da toma de Xospata, em doentes com LMA em recaída ou refratária

Critérios	Posologia de Xospata
Síndrome de diferenciação	• No caso de suspeita de síndrome de diferenciação, proceder à administração de corticosteroides e iniciar monitorização hemodinâmica (ver secção 4.4). • Interromper a toma de gilteritinib caso persistam sinais e/ou sintomas graves por mais de 48 horas após o início de corticosteroides. • Retomar a toma de gilteritinib na mesma dose quando os sinais e sintomas melhorarem para Grau 2[a] ou inferior.
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	• Descontinuar a toma de gilteritinib.
Intervalo QTcF > 500 mseg	• Interromper a toma de gilteritinib. • Retomar o tratamento com gilteritinib numa dose reduzida (80 mg ou 120 mg[b]) quando o intervalo QTcF retornar a 30 mseg da linha de base ou ≤480 mseg.
Intervalo QTcF aumentou por > 30 mseg no ECG no dia 8 do ciclo 1	• Confirmar com o ECG no dia 9. • Se confirmado, considerar uma redução da dose para 80 mg.
Pancreatite	• Interromper a toma de gilteritinib até que a pancreatite esteja resolvida. • Retomar o tratamento com gilteritinib numa dose reduzida (80 mg ou 120 mg[b]).
Outra toxicidade de Grau 3[a] ou superior considerada como relacionada com o tratamento.	• Interromper a toma de gilteritinib até que a toxicidade esteja resolvida ou melhore para Grau 1[a]. • O tratamento com gilteritinib poderá ser retomado numa dose reduzida (80 mg ou 120 mg[b]).
Transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) planeado	• Interromper o tratamento com gilteritinib uma semana antes da administração do regime de condicionamento do TCEH. • O tratamento poderá ser retomado 30 dias após o TCEH, caso o enxerto tenha sido bem-sucedido, o doente não apresentou doença de enxerto contra hospedeiro aguda de grau ≥2 e estava em RCc[c].

a. Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 representa perigo de vida.
b. A dose diária pode ser reduzida de 120 mg para 80 mg ou de 200 mg para 120 mg.

c. A RCc é definida como a taxa de remissão de todas as RC (ver secção 5.1 para definição de RC), RCp [RC alcançada, exceto recuperação incompleta de plaquetas (<100 x 10^9/ L)] e RCi (alcançou todos os critérios para RC, exceto recuperação hematológica incompleta com neutropenia residual <1 x 10^9/ L, com ou sem recuperação completa das plaquetas).

Xospata deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. No caso de omissão de uma dose à hora habitual, a dose deve ser administrada assim que possível no mesmo dia, e os doentes devem regressar ao esquema normal no dia seguinte. Se ocorrerem vómitos após a toma, os doentes não deverão tomar outra dose, devendo regressar ao esquema normal no dia seguinte.

Idosos
Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade ≥ a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). Xospata não está recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C), dado que a segurança e a eficácia do tratamento não foram avaliadas neste grupo de doentes (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Xospata ainda não foram estabelecidas em crianças com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis. Devido à ligação *in vitro* ao $5HT_{2B}$ (ver secção 4.5), existe um potencial impacto no desenvolvimento cardíaco nos doentes com idade inferior a 6 meses de idade.

Modo de administração
Xospata destina-se a utilização oral.
Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser partidos ou esmagados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de diferenciação
Gilteritinib foi associado a síndrome de diferenciação (ver secção 4.8). A síndrome de diferenciação está associada a rápida proliferação e diferenciação das células mieloides e pode ser potencialmente fatal ou fatal se não for tratada. Os sinais e sintomas da síndrome de diferenciação incluem febre, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensão, aumento rápido de peso, edema periférico, erupção cutânea e disfunção renal.

No caso de suspeita de síndrome de diferenciação, o tratamento com corticosteroides deverá ser iniciado juntamente com monitorização hemodinâmica até à resolução dos sintomas. Se os sinais e/ou sintomas graves persistirem por mais de 48 horas após o início dos corticosteroides, Xospata deve ser interrompido até que os sinais e sintomas deixem de ser graves (ver secções 4.2 e 4.8).

Os corticosteroides podem ser gradualmente reduzidos após a resolução dos sintomas e deverão ser administrados durante, no mínimo, 3 dias. Os sintomas da síndrome de diferenciação podem reaparecer com a descontinuação prematura do tratamento com corticosteroides.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível
Foram notificados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes a receber Xospata (ver secção 4.8). A SEPR é uma perturbação neurológica rara e reversível que se pode apresentar com sintomas de evolução rápida, incluindo convulsão, cefaleia, confusão, perturbações visuais e neurológicas, com ou sem hipertensão associada e alteração do estado mental. No caso de suspeita de SEPR, esta deverá ser confirmada por imagiologia cerebral, de preferência imagiologia de ressonância magnética (RMI). É recomendada a descontinuação de Xospata em doentes que desenvolvam SEPR (ver secções 4.2 e 4.8).

Intervalo QT prolongado
Gilteritinib foi associado a repolarização ventricular cardíaca prolongada (intervalo QT) (ver secções 4.8 e 5.1). O prolongamento do intervalo QT pode ser observado nos primeiros três meses de tratamento com gilteritinib. Consequentemente, deverá ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento, no dia 8 e 15 do ciclo 1 e antes do início dos três meses subsequentes de tratamento. É recomendada precaução em doentes com história cardíaca relevante. A hipocalemia ou hipomagnesemia podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Assim, a hipocalemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes e durante o tratamento com Xospata.

Xospata deverá ser interrompido nos doentes com um QTcF >500 mseg (ver secção 4.2).

A decisão de reintroduzir o tratamento com gilteritinib após um evento de um prolongamento do intervalo QT deve ser baseada numa cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos. Se Xospata for reintroduzido numa dose reduzida, o ECG deve ser realizado após 15 dias da dose e antes do início dos três meses subsequentes de tratamento. Em ensaios clínicos, 12 doentes apresentaram QTcF > 500 mseg. Três doentes interromperam e reiniciaram o tratamento sem recorrência do prolongamento do intervalo QT.

Pancreatite
Foram notificados casos de pancreatite. Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas que sugiram pancreatite devem ser avaliados e monitorizados. Xospata deverá ser interrompido e poderá ser retomado numa dose reduzida após a resolução dos sinais e sintomas de pancreatite (ver secção 4.2).

Compromisso renal grave
A exposição ao gilteritinib pode ser aumentada em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a toxicidades durante a administração de Xospata (ver secção 5.2).

Interações
A coadministração de indutores do CYP3A/gp-P poderá levar a uma diminuição da exposição ao gilteritinib e, consequentemente, a risco de falta de eficácia. Assim, a utilização concomitante de gilteritinib com indutores fortes do CYP3A4/gp-P deve ser evitada (ver secção 4.5).

É necessária precaução quando gilteritinib é prescrito concomitantemente com medicamentos que são inibidores fortes do CYP3A, da gp-P e/ou da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP) (nomeadamente, entre outros, voriconazol, itraconazol, posaconazol e claritromicina), uma vez que podem aumentar a exposição ao gilteritinib. Deverão ser considerados medicamentos alternativos que não sejam inibidores fortes do CYP3A, da atividade da gp-P e/ou da BCRP. Em situações em que não existam alternativas terapêuticas satisfatórias, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a toxicidades durante a administração de gilteritinib (ver secção 4.5).

Gilteritinib pode reduzir os efeitos dos medicamentos dirigidos ao recetor $5HT_{2B}$ ou recetores sigma não específicos. Consequentemente, a utilização concomitante de gilteritinib com estes medicamentos

deve ser evitada, salvo se a sua utilização for considerada essencial para o cuidado do doente (ver secção 4.5).

Toxicidade embriofetal e contraceção
As mulheres grávidas devem ser informadas do potencial risco para o feto (ver secções 4.6 e 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a realizar um teste de gravidez nos sete dias anteriores ao início do tratamento com Xospata e usar contraceção eficaz durante o tratamento com Xospata e até pelo menos 6 meses após a interrupção do tratamento. Mulheres que se encontrem a utilizar contraceção hormonal devem adicionar um método de contraceção de barreira. Os homens cujas parceiras tenham potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar contraceção eficaz durante o tratamento e até pelo menos 4 meses após a última dose de Xospata.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Gilteritinib é principalmente metabolizado pelas enzimas do CYP3A, que podem ser induzidas ou inibidas por diversos medicamentos concomitantes.

Efeitos de outros medicamentos no Xospata
Indutores do CYP3A/gp-P
A utilização concomitante de Xospata com indutores fortes do CYP3A/gp-P (por ex., fenitoína, rifampicina e hipericão) deve ser evitada uma vez que estes podem diminuir as concentrações plasmáticas de gilteritinib. Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de rifampicina (600 mg), um indutor forte do CYP3A/gp-P, para o estado estacionário com uma dose única de 20 mg de gilteritinib, diminuiu a C_{max} média de gilteritinib em 27% e a AUC_{inf} média em 70%, respetivamente, em comparação com os indivíduos a quem foi administrada uma única dose de gilteritinib isolado (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP
Os inibidores fortes do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP (por ex., voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas de gilteritinib. A administração concomitante de uma dose única de 10 mg de gilteritinib e itraconazol (200 mg uma vez por dia durante 28 dias), um inibidor forte do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP, em indivíduos saudáveis resultou num aumento aproximado de 20% da C_{max} média e num aumento de 2,2 vezes da AUC_{inf} média em comparação com os indivíduos que receberam uma única dose de gilteritinib isolado. A exposição ao gilteritinib aumentou aproximadamente 1,5 vezes nos doentes com LMA em recaída ou refratária quando administrado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP (ver secção 4.4).

Efeitos de Xospata noutros medicamentos
Gilteritinib enquanto indutor ou inibidor
Gilteritinib não é um inibidor ou indutor do CYP3A4 ou um inibidor do MATE1 *in vivo*. A farmacocinética de midazolam (um substrato sensível do CYP3A4) não foi significativamente afetada (C_{max} e AUC aumentaram aproximadamente 10%) após a administração única diária de gilteritinib (300 mg) durante 15 dias em doentes com LMA em recaída ou refratária com mutação FLT3. Adicionalmente, a farmacocinética de cefalexina (um substrato sensível do MATE1) não foi significativamente afetada (C_{max} e AUC diminuíram menos de 10%) após a administração única diária de gilteritinib (200 mg) durante 15 dias em doentes com LMA em recaída ou refratária com mutação FLT3.

Gilteritinib é um inibidor *in vitro* da gp-P, da BCRP e da OCT1. Uma vez que não existem dados clínicos disponíveis, não pode ser excluída a possibilidade de gilteritinib inibir estes transportadores numa dose terapêutica. Recomenda-se precaução aquando da coadministração de gilteritinib com

substratos da gp-P (por ex., digoxina, dabigatrano etexilato), da BCRP (por ex., mitoxantrona, metotrexato, rosuvastatina) e da OCT1 (por ex., metformina).

Recetor $5HT_{2B}$ ou recetor sigma não específico
Com base nos dados *in vitro*, gilteritinib pode reduzir os efeitos dos medicamentos dirigidos ao recetor $5HT_{2B}$ ou recetores sigma não específicos (por ex., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evitar a utilização concomitante destes medicamentos com Xospata salvo se a utilização for considerada essencial para o cuidado do doente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção feminina e masculina
É recomendada a realização de um teste de gravidez às mulheres com potencial reprodutivo sete dias antes do início do tratamento com Xospata. É recomendado que as mulheres com potencial para engravidar usem contraceção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante e até 6 meses após o tratamento. É desconhecido se gilteritinib pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais e portanto, as mulheres que usem contracetivos hormonais devem adicionar um método contracetivo de barreira. Os homens com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a usar contraceção eficaz durante o tratamento e ao longo de pelo menos 4 meses após a última dose de Xospata (ver secção 4.4).

Gravidez
Gilteritinib pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de gilteritinib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos reprodutivos em ratos demonstraram que gilteritinib causou supressão do crescimento fetal, mortalidade embriofetal e teratogenicidade (ver secção 5.3). Xospata não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção eficaz.

Amamentação
Desconhece-se se gilteritinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados em animais disponíveis mostram a excreção de gilteritinib e dos seus metabolitos no leite de ratos fêmea lactantes e a distribuição nos tecidos de ratos recém-nascidos através do leite (ver secção 5.3).

O risco para crianças amamentadas não pode ser excluído. A amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Xospata e durante pelo menos dois meses após a última dose.

Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos de gilteritinib na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de gilterinitib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas tonturas em doentes a tomar Xospata e devem ser tidas em consideração ao avaliar a capacidade do doente para conduzir ou usar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
A segurança de Xospata foi avaliada em 319 doentes com LMA em recaída ou refratária que receberam pelo menos uma dose de 120 mg de gilteritinib.

As reações adversas mais frequentes com gilteritinib foram o aumento da alanina aminotransferase (ALT) (82,1%), aumento da aspartato aminotransferase (AST) (80,6%), aumento da fosfatase alcalina

no sangue (68,7%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (53,9%), diarreia (35,1%), fadiga (30,4%), náuseas (29,8%), obstipação (28,2%), tosse (28,2%), edema periférico (24,1%), dispneia (24,1%), tonturas (20,4%), hipotensão (17,2%), dor nas extremidades (14,7%), astenia (13,8%), artralgia (12,5%) e mialgia (12,5%).

As reações adversas graves mais frequentes incluíram lesão renal aguda (6,6%), diarreia (4,7%), ALT aumentada (4,1%), dispneia (3,4%), AST aumentada (3,1%) e hipotensão (2,8%). Outras reações adversas graves clinicamente significativas incluíram síndrome de diferenciação (2,2%), intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (0,9%) e síndrome de encefalopatia posterior reversível (0,6%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas durante estudos clínicos encontram-se listadas em baixo, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

Reações Adversas Medicamentosas	**Todos os Graus %**	**Graus ≥3 %**	**Categoria de frequência**
Doenças do sistema imunitário			
Reação anafilática	1,3	1,3	Frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	20,4	0,3	Muito frequentes
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	0,6	0,6	Pouco frequentes
Cardiopatias			
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma	8,8	2,5	Frequentes
Derrame Pericárdico	4,1	0,9	Frequentes
Pericardite	1,6	0	Frequentes
Insuficiência cardíaca	1,3	1,3	Frequentes
Vasculopatias			
Hipotensão	17,2	7,2	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Tosse	28,2	0,3	Muito frequentes
Dispneia	24,1	4,4	Muito frequentes
Síndrome de diferenciação	3,4	2,2	Frequentes
Doenças Gastrointestinais			
Diarreia	35,1	4,1	Muito frequentes
Náuseas	29,8	1,9	Muito frequentes
Obstipação	28,2	0,6	Muito frequentes
Afeções hepatobiliares			
Alanina aminotransferase aumentada*	82,1	12,9	Muito frequentes
Aspartato aminotransferase aumentada*	80,6	10,3	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Creatina fosfoquinase no sangue aumentada*	53,9	6,3	Muito frequentes

Fosfatase alcalina no sangue aumentada*	68,7	1,6	Muito frequentes
Dor nas extremidades	14,7	0,6	Muito frequentes
Artralgia	12,5	1,3	Muito frequentes
Mialgia	12,5	0,3	Muito frequentes
Dor musculoesquelética	4,1	0,3	Frequentes
Doenças renais e urinárias			
Lesão renal aguda	6,6	2,2	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga	30,4	3,1	Muito frequentes
Edema periférico	24,1	0,3	Muito frequentes
Astenia	13,8	2,5	Muito frequentes
Mal-estar geral	4,4	0	Frequentes

*Frequência baseada em valores laboratoriais centrais.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação

Dos 319 doentes tratados com Xospata nos ensaios clínicos, 11 (3%) apresentaram síndrome de diferenciação. A síndrome de diferenciação está associada a rápida proliferação e diferenciação das células mieloides e pode ser potencialmente fatal ou fatal se não for tratada. Os sintomas e observações clínicas da síndrome de diferenciação nos doentes tratados com Xospata incluíram febre, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensão, aumento rápido de peso, edema periférico, erupção cutânea e disfunção renal. Alguns casos apresentaram dermatose neutrofílica febril aguda concomitante. A síndrome de diferenciação ocorreu logo no primeiro dia e até 82 dias após o início do tratamento com Xospata e foi observado com ou sem leucocitose concomitante. Dos 11 doentes que apresentaram síndrome de diferenciação, 9 (82%) recuperaram após o tratamento ou após a interrupção da toma de Xospata. Para recomendações no caso de suspeita de síndrome de diferenciação, ver secções 4.2 e 4.4.

SEPR

Dos 319 doentes tratados com Xospata nos ensaios clínicos, 0,6% apresentaram síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). A SEPR é uma perturbação neurológica rara e reversível que se pode apresentar com sintomas de evolução rápida incluindo convulsões, cefaleias, confusão, perturbações visuais e neurológicas, com ou sem hipertensão associada. Os sintomas ficaram resolvidos após a descontinuação do tratamento (ver secções 4.2 e 4.4).

Prolongamento do intervalo QT

Dos 317 doentes tratados com gilteritinib com uma dose de 120 mg com um valor QTC após a linha de base nos ensaios clínicos, 4 doentes (1%) apresentaram um QTcF >500 mseg. Adicionalmente, considerando todas as doses, 12 doentes (2,3%) com LMA em recaída/refratária apresentavam um intervalo QTcF máximo após a linha de base >500 mseg (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto conhecido específico para Xospata. No caso de sobredosagem, o tratamento com Xospata deve ser interrompido. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais ou sintomas de reações adversas, devendo ser iniciado tratamento sintomático e de suporte adequado, tendo em consideração a semivida longa estimada em 113 horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01XE13

Mecanismo de ação
O fumarato de gilteritinib é um inibidor FLT3 e AXL.
O gilteritinib inibe o recetor de sinalização da FLT3 e a proliferação nas células que expressam de forma exógena a FLT3 incluindo FLT3-ITD, FLT3-D835Y e FLT3-ITD-D835Y, e induz a apoptose nas células leucémicas que expressam FLT3-ITD.

Efeitos farmacodinâmicos
Nos doentes com LMA em recaída ou refratária a receber gilteritinib 120 mg, a inibição substancial (> 90%) da fosforilação da FLT3 foi rápida (num período de 24 horas após a primeira dose) e sustentada, tal como caracterizado por um teste *ex vivo* da atividade plasmática inibitória (PIA).

Intervalo QT prolongado
Foi observado um aumento, associado à concentração, na alteração do QTcF desde a linha de base com todas as doses de gilteritinib, de 20 a 450 mg. A alteração média prevista do QTcF desde a linha de base na C_{max} média (282,0 ng/mL) no estado estacionário com a dose de 120 mg por dia foi de 4,96 mseg com um IC unilateral superior de 95% = 6,20 mseg.

Eficácia e segurança clínicas
LMA em recaída ou refratária
A eficácia e a segurança foram avaliadas no estudo ativo controlado de Fase 3 (2215-CL-0301).

Estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)
O estudo ADMIRAL é um ensaio clínico de Fase 3, aberto, multicêntrico, aleatorizado de doentes adultos com LMA em recaída ou refratária com mutação FLT3, determinada pelo Ensaio de Mutação LeukoStrat® CDx FLT3. Neste estudo, 371 doentes foram aleatorizados numa relação 2:1 para receber gilteritinib ou uma das seguintes quimioterapias de resgate (247 no braço gilteritinib e 124 no braço da quimioterapia de resgate):

- citarabina 20 mg duas vezes por dia, por injeção subcutânea (SC) ou perfusão intravenosa (IV), durante 10 dias (dias 1 a 10) (LoDAC)
- azacitidina 75 mg/m^2 uma vez por dia, por via SC ou IV, durante 7 dias (dias 1 a 7)
- mitoxantrona 8 mg/m^2, etoposido 100 mg/m^2 e citarabina 1000 mg/m^2 uma vez por dia, por via IV, durante 5 dias (dias 1 a 5) (MEC)
- fator de estimulação das colónias de granulócitos 300 mcg/m^2 uma vez por dia, por via SC, durante 5 dias (dias 1 a 5), fludarabina 30 mg/m^2 uma vez por dia, por via IV, durante 5 dias

(dias 2 a 6), citarabina 2000 mg/m^2 uma vez por dia, por via IV, durante 5 dias (dias 2 a 6), idarrubicina 10 mg/m^2 uma vez por dia, por via IV, durante 3 dias (dias 2 a 4) (FLAG-Ida).

Os doentes incluídos estavam em recaída ou eram refratários após o tratamento de primeira linha para a LMA e foram estratificados por resposta ao tratamento prévio para a LMA e quimioterapia pré-selecionada, isto é, alta ou baixa intensidade. Enquanto o estudo incluiu doentes com várias alterações citogenéticas relacionadas com a LMA, doentes com leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA relacionada com terapêutica foram excluídos.

Dezasseis doentes foram aleatorizados, mas não tratados no estudo (1 doente no braço de gilteritinib e 15 doentes no braço de quimioterapia). Gilteritinib foi administrado por via oral na dose inicial de 120 mg por dia até ocorrer toxicidade inaceitável ou ausência de benefício clínico. Foram permitidas reduções da dose para gerir reações adversas e aumentos da dose para os doentes que não responderam à dose inicial de 120 mg.

Dos doentes que foram pré-selecionados para receber quimioterapia de resgate, 60,5% foram aleatorizados para alta intensidade e 39,5% para baixa intensidade. Foram administrados MEC e FLAG-Ida durante até dois ciclos, dependendo da resposta ao primeiro ciclo. Foram administrados LoDAC e azacitidina em ciclos contínuos de 4 semanas até ocorrer toxicidade inaceitável ou ausência de benefício clínico.

As características demográficas na linha de base estavam bem equilibradas nos dois braços de tratamento. A idade mediana no momento da aleatorização era de 62 anos (intervalo de 20 a 84 anos) no braço gilteritinib e de 62 anos (intervalo 19 a 85 anos) no braço de quimioterapia de resgate. No estudo, 42% dos doentes tinham 65 anos ou mais e 12% tinham 75 anos ou mais. Cinquenta e quatro por cento dos doentes eram do sexo feminino. A maioria dos doentes no estudo era caucasiana (59,3%); 27,5% asiática, 5,7% negra, 4% outras raças e 3,5% desconhecida. A maioria dos doentes (83,8%) apresentava uma pontuação do índice de desempenho ECOG de 0 ou 1. Os doentes apresentavam as seguintes mutações confirmadas: FLT3-ITD isolada (88,4%), FLT3-TKD isolada (8,4%) ou ambas FLT3-ITD e FLT3-TKD (1,9%). Doze por cento dos doentes receberam tratamento prévio com outro inibidor da FLT3. A maioria dos doentes apresentava LMA com risco citogenético intermédio (73%), 10% desfavorável, 1,3% favorável e 15,6% citogenética não classificada.

Antes do tratamento com gilteritinib, 39,4% dos doentes apresentavam LMA refratária primária e a maior parte destes doentes foram classificados como refratários após o ciclo 1 do tratamento de indução com quimioterapia, 19,7% com LMA em recaída após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) e 41% com LMA em recaída sem TCEH alogénico.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia para a análise final foi a OS na população com intenção de tratar (ITT), medida a partir da data de aleatorização até à morte por qualquer causa (número de eventos analisados foi de 261). Os doentes aleatorizados para o braço gilteritinib apresentavam uma sobrevivência significativamente mais longa em comparação com o braço da quimioterapia (HR 0,637; IC 95% 0,490 – 0,830; valor p unilateral: 0,0004). A OS mediana foi de 9,3 meses para os doentes a receber gilteritinib e de 5,6 meses para os doentes a receber quimioterapia. A eficácia foi suportada adicionalmente pela taxa de remissão completa (RC)/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh) (Tabela 3, Figura 1).

Tabela 3: Sobrevivência global e remissão completa no estudo ADMIRAL, em doentes com LMA em recaída ou refratária.

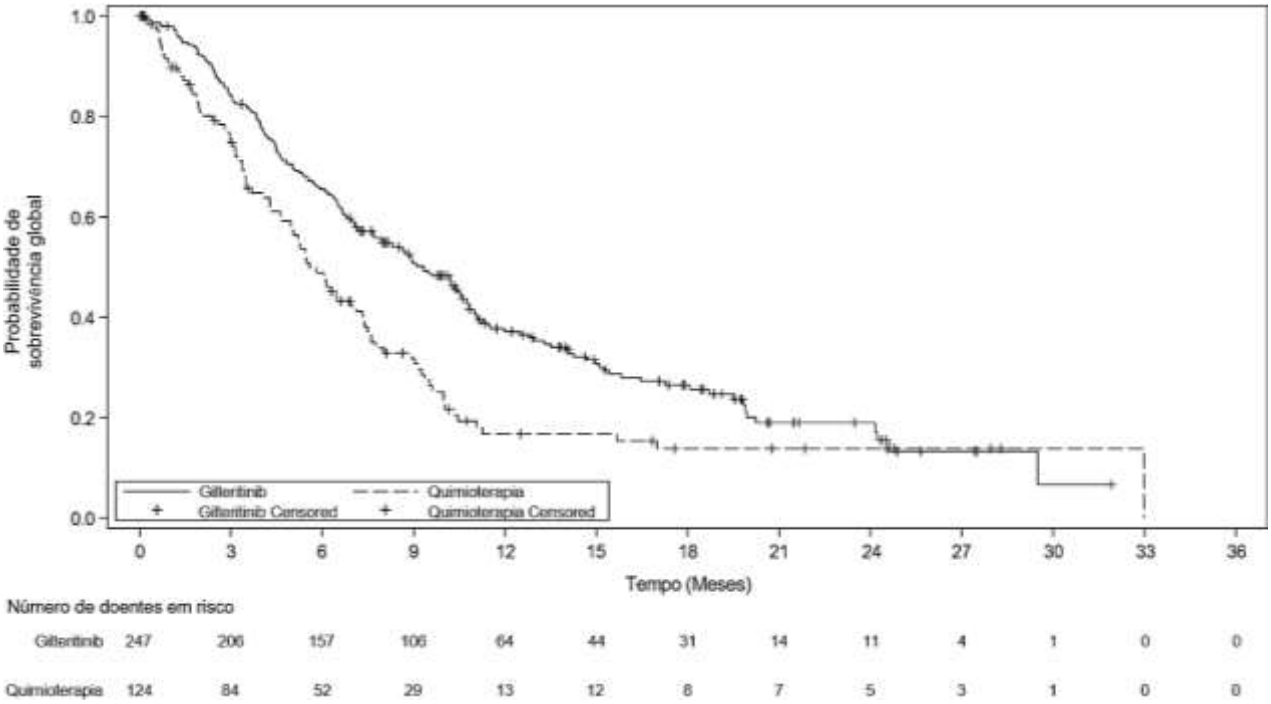
	Gilteritinib (N=247)	**Quimioterapia (N=124)**
Sobrevivência Global		
Mortes, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)

Mediana em meses (IC 95%)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Taxa de risco (IC 95%)	0,637 (0,490; 0,830)	
Valor P (unilateral)	0,0004	
Taxa de sobrevivência a 1 ano, % (IC 95%)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Remissão completa		
RC[a] (IC 95%[b])	21,1% (16,1; 26,7)	10,5% (5,7; 17,3)
RCh[c] (IC 95%[b])	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
RC/RCh (IC 95%[b])	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)

IC: intervalo de confiança

a. RC foi definida como uma contagem absoluta de neutrófilos ≥1,0 x 10^9/L, plaquetas ≥100 x 10^9/L, diferencial da medula normal com <5% de blastos, tinham que ser independentes da transfusão de plaquetas e eritrócitos e sem evidência de leucemia extramedular.
b. A taxa de IC 95% foi calculada usando o método exato com base na distribuição binomial.
c. RCh foi definida como blastos da medula <5%, recuperação hematológica parcial, contagem absoluta de neutrófilos ≥0,5 x 10^9/L e plaquetas ≥50 x 10^9/L, sem evidência de leucemia extramedular e não podia ter sido classificada como RC.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier sobre a sobrevivência global no estudo ADMIRAL



Para os doentes que atingiram uma RC/RCh, o tempo mediano até à primeira resposta foi de 3,7 meses (intervalo, 0,9 a 10,6 meses) no braço gilteritinib e 1,2 meses (intervalo: 1 a 2,6 meses) no braço da quimioterapia de resgate. O tempo mediano até à melhor resposta da RC/RCh foi de 3,8 meses (intervalo, 0,9 a 16 meses) no braço gilteritinib e 1,2 meses (intervalo: 1 a 2,6 meses) no braço da quimioterapia de resgate.

Estudo CHRYSALIS (2215-CL-0101)
O estudo de suporte de escalonamento de dose de Fase 1/2 2215-CL-0101, incluiu 157 doentes com LMA com mutação FLT3 tratados com 1 ou > 1 linhas de tratamento anteriores no grupo da dose combinada (isto é, 80 mg, 120 mg ou 200 mg); 31,2% receberam 1 linha de tratamento prévia e 68,8% receberam > 1 linha de tratamento prévia.

A taxa de resposta (RC/RCh) observada no estudo 2215-CL-0101 nos doentes que receberam mais de 1 linha de tratamento anterior foi de 21,4% e 15,7% para a dose de 120 mg e para níveis de dose

combinados, respetivamente. A OS mediana foi de 7,2 meses e 7,1 meses para a dose de 120 mg e para níveis de dose combinados, respetivamente.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos prorrogou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xospata em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da leucemia mieloide aguda (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração oral de gilteritinib, as concentrações plasmáticas máximas são observadas num t_{max} mediano de aproximadamente entre 4 e 6 horas em voluntários saudáveis e doentes com LMA em recaída ou refratária. Gilteritinib sofre absorção de primeira ordem com uma taxa de absorção estimada (k_a) de 0,43 h^{-1} com um desfasamento de 0,34 horas com base no modelo farmacocinético da população. A concentração máxima mediana no estado estacionário (C_{max}) é de 282,0 ng/mL (CV% = 50,8), e a área sob a curva da concentração plasmática durante o intervalo entre doses de 24 horas (AUC_{0-24}) é de 6180 ng·h/mL (CV% = 46,4) após uma dose diária única de 120 mg de gilteritinib. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos num período de 15 dias após a dosagem única diária com uma acumulação aproximada de 10 vezes.

Efeito dos alimentos
Em adultos saudáveis, a C_{max} e a AUC de gilteritinib diminuíram em aproximadamente 26% e menos de 10%, respetivamente, com a administração de uma dose única de 40 mg de gilteritinib com uma refeição rica em gordura, em comparação com a exposição a gilteritinib em jejum. O t_{max} mediano foi adiado 2 horas quando gilteritinib foi administrado com uma refeição rica em gordura.

Distribuição
A estimativa do volume de distribuição central e periférico na população foi de 1092 L e 1100 L, respetivamente. Estes dados indicam que gilteritinib distribui-se extensamente fora do plasma, o que pode indicar uma distribuição extensa nos tecidos. A ligação *in vivo* às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 90% e gilteritinib liga-se principalmente à albumina.

Biotransformação
Com base nos dados *in vitro*, gilteritinib é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Os metabolitos primários em humanos incluem M17 (formado via N-desalquilação e oxidação), M16 e M10 (ambos formados via N-desalquilação) e foram observados em animais. Nenhum destes três metabolitos ultrapassa os 10% da exposição global do fármaco. A atividade farmacológica dos metabolitos em relação aos recetores FLT3 e AXL é desconhecida.

Interações medicamentosas com o transportador
As experiências *in vitro* demonstraram que gilteritinib é um substrato da gp-P e da BCRP. O gilteritinib pode potencialmente inibir a BCRP, a gp-P e a OCT1 em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.5).

Eliminação
Após uma dose única de [^{14}C]-gilteritinib, gilteritinib é principalmente excretado nas fezes com 64,5% da dose total administrada recuperada nas fezes. Aproximadamente 16,4% da dose total foi excretada na urina como fármaco inalterado e metabolitos. As concentrações plasmáticas de gilteritinib diminuíram de forma bi-exponencial, com uma semivida média estimada na população de 113 horas. A depuração aparente estimada (CL/F) com base no modelo farmacocinético da população é de 14,85 L/h.

Linearidade/não linearidade
De um modo geral, gilteritinib apresentou uma farmacocinética linear e proporcional à dose após a administração em dose única ou doses múltiplas, em doses entre 20 e 450 mg em doentes com LMA em recaída ou refratária.

Populações Especiais
Uma análise farmacocinética populacional foi realizada para avaliar o impacto de covariáveis intrínsecas e extrínsecas na exposição prevista ao gilteritinib em doentes com LMA em recaída ou refratária. A análise de covariância indicou que a idade (20 a 90 anos), e o peso corporal (36 kg a 157 kg) foram estatisticamente significativos; no entanto, a alteração prevista na exposição ao gilteritinib foi inferior a duas vezes.

Compromisso hepático
O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de gilteritinib foi estudado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) e moderado (Child-Pugh Classe B). Os resultados indicam uma exposição ao gilteritinib livre nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado comparável à observada nos indivíduos com função hepática normal. O efeito do compromisso hepático ligeiro [como definido pelo NCI-ODWG] na exposição ao gilteritinib também foi avaliado no modelo farmacocinético da população e os resultados demonstraram pouca diferença em termos da exposição ao gilteritinib prevista no estado estacionário em comparação com o doente típico com LMA em recaída ou refratária e função hepática normal.

Gilteritinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C).

Compromisso renal
A farmacocinética de gilteritinib foi avaliada em cinco indivíduos com compromisso renal grave (CrCL 15 - <30 ml/min) e em quatro indivíduos com doença renal em fase terminal (CrCL <15 ml/min). Foi observado um aumento de 1,4 vezes na C_{max} média e um aumento de 1,5 vezes na AUC_{inf} média de gilteritinib em indivíduos com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal em comparação com indivíduos com função renal normal (n=8) (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas em animais (farmacologia de segurança/toxicidade de dose repetida) sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Farmacologia de segurança
Em ratos, foram observadas uma diminuição da micção com doses de 30 mg/kg e superiores e uma diminuição da defecação com 100 mg/kg. Em cães, o resultado positivo de sangue oculto nas fezes foi observado com doses de 10 mg/kg e superiores, uma diminuição da concentração de cálcio no sangue com 30 mg/kg, e salivação e um aumento seguido de uma diminuição da concentração de cálcio no sangue com 100 mg/kg. Estas alterações foram observadas em níveis de exposição plasmática semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica. A possível relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

Toxicidade de dose repetida
Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os órgãos alvo de toxicidade foram o trato gastrointestinal (hemorragia em cães), sistema linfático e hematopoiético (necrose de linfócitos e hipocelularidade da medula óssea com alterações dos parâmetros hematológicos), visão (inflamação e opacidade da lente em ratos, alteração da cor do fundo do olho em cães, vacuolização da retina), pulmão (pneumonia intersticial em ratos e inflamação em cães), rins (alterações dos túbulos renais com uma reação positiva de sangue oculto na urina) e fígado (vacuolização de hepatócitos), bexiga (vacuolização epitelial), tecido epitelial (úlcera e inflamação), e fosfolipidose (pulmão e rins em ratos).

Estas alterações foram observadas em níveis de exposição plasmática semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica. A reversibilidade da maioria das alterações foi indicada no final do período de recuperação de 4 semanas. A possível relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

Genotoxicidade
Gilteritinib não induziu mutações genéticas ou anomalias cromossómicas *in vitro*. O teste do micronúcleo *in vivo* mostrou que gilteritinib tem potencial para induzir micronúcleos em ratinhos.

Toxicidade reprodutiva
Gilteritinib mostrou supressão do crescimento fetal, e induziu morte embriofetal e teratogenicidade em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica. Foi verificado que gilteritinib atravessa a barreira placentária nos ratos, resultando na transferência de radioatividade para o feto semelhante ao observado no plasma materno.

Gilteritinib foi excretado no leite de ratos lactantes com concentrações superiores às do plasma materno. Gilteritinib foi distribuído através do leite materno para os diferentes tecidos em ratos lactentes, exceto o cérebro.

Estudo de toxicidade em animais juvenis
No estudo de toxicidade em animais juvenis realizado em ratos, a dose letal mínima (2,5 mg/kg por dia) foi muito menor do que a de ratos adultos (20 mg/kg por dia). O trato gastrointestinal foi identificado como um dos órgãos alvo, tal como nos ratos adultos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Manitol (E421)
Hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose, de baixa substituição
Estearato de magnésio

Revestimento da película
Hipromelose
Talco
Macrogol
Dióxido de titânio
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições de temperatura especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem ao abrigo da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

OPA/alumínio/PVC/blisters de alumínio contendo 21 comprimidos revestidos por película.

Cada embalagem contém 84 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1399/001

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de outubro de 2019

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentoshttp://www.ema.europa.eu