

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XOSPATA 40 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de gilteritinib (como fumarato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario (Anexo de especificaciones de producto terminado)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

XOSPATA está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con mutación FLT3 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con XOSPATA debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Antes de tomar gilteritinib, en los pacientes con LMA recidivante o refractaria, se debe confirmar la mutación de la tirosina quinasa 3 tipo FMS (FLT3), duplicación interna en tándem (ITD, por sus siglas en inglés) o en el dominio tirosina quinasa (TKD, por sus siglas en inglés), utilizando un método validado.

Se puede reiniciar XOSPATA en los pacientes tras el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (ver Tabla 1).

Posología

La dosis inicial recomendada es de 120 mg de gilteritinib (tres comprimidos de 40 mg) una vez al día.

Se deben realizar análisis sanguíneos (incluyendo creatinfosfoquinasa) antes de iniciar el tratamiento, el día 15 y mensualmente a lo largo del tratamiento.

Se debe hacer un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con gilteritinib, los días 8 y 15 del ciclo 1 y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento (ver las secciones 4.4 y 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

El tratamiento con XOSPATA debe continuar hasta que el paciente ya no obtenga beneficio clínico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable. La respuesta puede ser tardía, por lo tanto, se debe considerar la continuación del tratamiento a la dosis prescrita hasta 6 meses, para dar tiempo a la aparición de la respuesta clínica.

Si no hay respuesta al tratamiento [el paciente no consigue una remisión completa compuesta (RCc)] al cabo de 4 semanas, se puede aumentar la dosis hasta 200 mg (cinco comprimidos de 40 mg) una vez al día si el paciente lo tolera o está clínicamente justificado.

Modificaciones de dosis

Tabla 1. Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de XOSPATA en pacientes con LMA recidivante o refractaria

Criterios	Dosificación de XOSPATA
Síndrome de diferenciación	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de sospecha de síndrome de diferenciación, administrar corticosteroides e iniciar la monitorización hemodinámica (ver sección 4.4). • Interrumpir gilteritinib si los signos y/o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides. • Reanudar el tratamiento con la misma dosis de gilteritinib cuando los signos y síntomas mejoren hasta el Grado 2^a o inferior.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de gilteritinib.
Intervalo QTcF >500 mseg	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de gilteritinib. • Reanudar gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg^b) cuando el intervalo QTcF vuelva a estar dentro de los 30 mseg del nivel basal o ≤480 mseg.
Aumento del intervalo QTcF >30 mseg en el ECG del día 8 del ciclo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar mediante ECG el día 9. • Si se confirma, considerar una reducción de la dosis a 80 mg.
Pancreatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir gilteritinib hasta la resolución de la pancreatitis. • Reanudar el tratamiento con gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg^b).
Otra toxicidad de Grado 3 ^a o superior que se considere relacionada con el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir gilteritinib hasta que la toxicidad se resuelva o mejore a Grado 1^a. • Reanudar el tratamiento con gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg^b).
TCMH programado	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con gilteritinib una semana antes de la administración del régimen de acondicionamiento para el TCMH. • El tratamiento se puede reanudar 30 días después del TCMH si el injerto tiene éxito, el paciente no

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

	presenta enfermedad injerto contra huésped aguda de grado ≥ 2 y presenta RCc ^c .
--	--

- a. Grado 1 es leve, Grado 2 es moderada, Grado 3 es grave y Grado 4 es potencialmente mortal.
- b. La dosis diaria se puede reducir de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg.
- c. RCc se define como la tasa de remisión de todas las RC (ver la definición de RC en la sección 5.1), RCp [RC alcanzada excepto por la recuperación plaquetaria incompleta ($<100 \times 10^9/l$)] y RCi (alcanzados todos los criterios para RC excepto por la recuperación hematológica incompleta con neutropenia residual $<1 \times 10^9/l$, con o sin recuperación plaquetaria completa).

XOSPATA se debe administrar a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis o no se toma a la hora habitual, se debe administrar lo antes posible el mismo día, y los pacientes deben volver al horario normal al día siguiente. Si el paciente vomita después de la administración de la dosis, no debe tomar otra dosis, sino continuar con el horario normal al día siguiente.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se recomienda el uso de XOSPATA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), ya que no se ha evaluado la seguridad y la eficacia en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de XOSPATA en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Considerando la unión *in vitro* a 5HT_{2B} (ver sección 4.5), cabe la posibilidad de que afecte al desarrollo cardiaco en pacientes menores de 6 meses.

Forma de administración

XOSPATA se administra por vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Se deben tragar enteros con agua y no se deben partir ni triturar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome de diferenciación

El uso de gilteritinib se ha asociado con el síndrome de diferenciación (ver sección 4.8). El síndrome de diferenciación está asociado a una rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides y si no se trata puede poner en riesgo la vida o ser mortal. Entre los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación se incluyen fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, aumento rápido de peso, edema periférico, erupción y disfunción renal.

Si se sospecha de síndrome de diferenciación, se debe iniciar terapia con corticosteroides junto a monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas. Si los signos y/o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides, XOSPATA se debe interrumpir hasta que los signos y síntomas dejen de ser graves (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Tras la resolución de los síntomas se pueden ir reduciendo los corticosteroides gradualmente y se deben administrar como mínimo 3 días. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer en caso de interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo XOSPATA (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico raro, reversible, que se puede presentar con síntomas de evolución rápida, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión y alteración del estado mental asociadas. Si se sospecha de SEPR, se debe confirmar mediante prueba de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender el tratamiento con XOSPATA en los pacientes que desarrollen SEPR (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Prolongación del intervalo QT

Gilteritinib puede prolongar la repolarización ventricular cardiaca (intervalo QT) (ver las secciones 4.8 y 5.1). La prolongación del intervalo QT se puede observar en los primeros tres meses de tratamiento con gilteritinib. Por lo tanto, se debe hacer un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento, los días 8 y 15 del ciclo 1 y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento. Se recomienda tener precaución en pacientes con historial cardiaco relevante. La hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, por lo que se deben corregir antes y durante el tratamiento con XOSPATA.

Se debe interrumpir el tratamiento con XOSPATA en los pacientes con un QTcF >500 mseg (ver sección 4.2).

La decisión de reinstaurar el tratamiento con gilteritinib después de un evento de prolongación del intervalo QT se debe basar en una cuidadosa consideración de los beneficios y los riesgos. Si se reinstaura XOSPATA a una dosis menor, se debe hacer un ECG después de 15 días de administración y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento. En los ensayos clínicos, 12 pacientes presentaron un QTcF >500 mseg. Tres pacientes interrumpieron y reiniciaron el tratamiento sin recurrencia de la prolongación del intervalo QT.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis. Los pacientes que desarrollan signos y síntomas indicativos de pancreatitis deben ser evaluados y supervisados. Se debe interrumpir el tratamiento con XOSPATA, pudiendo reanudarlo a una dosis menor cuando se hayan resuelto los signos y síntomas de pancreatitis (ver sección 4.2).

Interacciones

La administración simultánea de inductores de CYP3A/gp-P puede reducir la exposición a gilteritinib y, por tanto, dar lugar a un riesgo de falta de eficacia. Así pues, se debe evitar el uso concomitante de gilteritinib con inductores potentes de CYP3A4/gp-P (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente gilteritinib con medicamentos que sean inhibidores potentes de CYP3A, gp-P y/o la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (como voriconazol, itraconazol, posaconazol y claritromicina, entre otros), ya que pueden aumentar la exposición a gilteritinib. Se deben considerar otros medicamentos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A, gp-P y/o BCRP. En situaciones donde no existan alternativas terapéuticas adecuadas, durante la administración de gilteritinib se debe monitorizar cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes (ver sección 4.5).

Gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos cuyas dianas son el receptor 5HT_{2B} o receptores sigma inespecíficos. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de gilteritinib y dichos medicamentos, a no ser que su uso se considere esencial para la atención médica del paciente (ver sección 4.5).

Toxicidad embriofetal y anticoncepción

Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto (ver las secciones 4.6 y 5.3). Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se hagan una prueba de embarazo en los siete días previos al inicio del tratamiento con XOSPATA y que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con XOSPATA y al menos durante 6 meses después de finalizar el tratamiento. Las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben añadir un método anticonceptivo de barrera. Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis de XOSPATA.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Gilteritinib es metabolizado principalmente por las enzimas CYP3A, que pueden presentar inducción o inhibición por medicamentos que se administren de forma concomitante.

Efectos de otros medicamentos sobre XOSPATAInductores de CYP3A/gp-P

Se debe evitar el uso concomitante de XOSPATA con inductores potentes de CYP3A/gp-P (p. ej., fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan), ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gilteritinib. En sujetos sanos, la administración de rifampicina (600 mg), un potente inductor de CYP3A/gp-P, hasta estado estacionario junto a una dosis única de 20 mg de gilteritinib disminuyó la C_{máx} media de gilteritinib en un 27 % y la media del AUC_{inf} en un 70 %, en comparación con los sujetos que solo recibieron una dosis única de gilteritinib (ver sección 4.4).

Inhibidores de CYP3A, gp-P y/o BCRP

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg (GILTERINIB)

Los inhibidores potentes de CYP3A, gp-P y/o BCRP (p. ej., voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de gilteritinib. En sujetos sanos, una única dosis de 10 mg de gilteritinib administrada junto con itraconazol (200 mg una vez al día durante 28 días), un inhibidor potente de CYP3A, gp-P y BCRP, dio lugar a un aumento aproximado del 20 % en la $C_{m\acute{a}x}$ media y a un aumento de 2,2 veces en la media del AUC_{inf} , en comparación con los sujetos a los que solo se administró una dosis única de gilteritinib. La exposición a gilteritinib aumentó aproximadamente 1,5 veces en pacientes con LMA recidivante o refractaria cuando se administró junto con un inhibidor potente de CYP3A, gp-P y/o BCRP (ver la sección 4.4).

Efectos de XOSPATA en otros medicamentos

Gilteritinib como inhibidor o inductor

Gilteritinib no es inhibidor ni inductor de CYP3A4, ni es inhibidor de MATE1 *in vivo*. La farmacocinética de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) no se vio afectada significativamente (la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron aproximadamente en un 10 %) después de la administración de gilteritinib (300 mg) una vez al día durante 15 días en pacientes con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3. Además, la farmacocinética de cefalexina (un sustrato sensible de MATE1) no se vio afectada significativamente (la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC disminuyeron menos del 10 %) tras la administración de gilteritinib (200 mg) una vez al día durante 15 días en pacientes con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3.

Gilteritinib es un inhibidor *in vitro* de gp-P, BCRP y OCT1. Como no se dispone de datos clínicos, no se puede excluir que gilteritinib inhiba a estos transportadores a dosis terapéutica. Se aconseja tener precaución durante la administración simultánea de gilteritinib con sustratos de gp-P (p. ej., digoxina, dabigatran etexilato), BCRP (p. ej., mitoxantrona, metotrexato, rosuvastatina) y OCT1 (p.ej., metformina).

Receptor 5HT_{2B} o receptor sigma inespecífico

Según los datos *in vitro*, gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos cuyas dianas son el receptor 5HT_{2B} o el receptor sigma inespecífico (p. ej., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Se debe evitar el uso concomitante de estos medicamentos y XOSPATA, a no ser que su uso se considere esencial para la atención médica del paciente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se recomienda hacer una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil siete días antes de iniciar el tratamiento con XOSPATA. A las mujeres en edad fértil se les recomienda que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (métodos con tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se desconoce si gilteritinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben añadir un método anticonceptivo de barrera. Se debe aconsejar a los hombres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de XOSPATA (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

Embarazo

Gilteritinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados en relación con el uso de gilteritinib en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas han mostrado que gilteritinib causa supresión del crecimiento fetal, muerte embriofetal y teratogenicidad (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar XOSPATA durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces.

Lactancia

Se desconoce si gilteritinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que gilteritinib y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes, y se distribuyen a los tejidos en ratas recién nacidas a través de la leche materna (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con XOSPATA y al menos hasta dos meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de gilteritinib sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de gilteritinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado casos de mareo en pacientes que toman XOSPATA, y se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de XOSPATA se evaluó en 319 pacientes con LMA recidivante o refractaria que habían recibido al menos una dosis de 120 mg de gilteritinib.

Las reacciones adversas más frecuentes con gilteritinib fueron alanina aminotransferasa (ALT) elevada (82,1 %), aspartato aminotransferasa (AST) elevada (80,6 %), fosfatasa alcalina elevada en sangre (68,7 %), creatinfosfoquinasa elevada en sangre (53,9 %), diarrea (35,1 %), fatiga (30,4 %), náuseas (29,8 %), estreñimiento (28,2 %), tos (28,2 %), edema periférico (24,1 %), disnea (24,1 %), mareo (20,4 %), hipotensión (17,2 %), dolor en una extremidad (14,7 %), astenia (13,8 %), artralgia (12,5 %) y mialgia (12,5 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron lesión renal aguda (6,6 %), diarrea (4,7 %), ALT elevada (4,1 %), disnea (3,4 %), AST elevada (3,1 %) e hipotensión (2,8 %). Otras reacciones adversas graves clínicamente significativas fueron: síndrome de diferenciación (2,2 %), intervalo QT de electrocardiografía prolongado (0,9 %) y síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,6 %).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación, por orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas

Reacción adversa debida al medicamento	Todos los grados %	Grados ≥ 3 %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción anafiláctica	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	20,4	0,3	Muy frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,6	0,6	Poco frecuente
Trastornos cardiacos			
Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	8,8	2,5	Frecuente
Derrame pericárdico	4,1	0,9	Frecuente
Pericarditis	1,6	0	Frecuente
Insuficiencia cardiaca	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión	17,2	7,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	28,2	0,3	Muy frecuente
Disnea	24,1	4,4	Muy frecuente
Síndrome de diferenciación	3,4	2,2	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	35,1	4,1	Muy frecuente
Náuseas	29,8	1,9	Muy frecuente
Estreñimiento	28,2	0,6	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares			
Alanina aminotransferasa elevada*	82,1	12,9	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada*	80,6	10,3	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Creatinfosfoquinasa elevada en sangre*	53,9	6,3	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre*	68,7	1,6	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14,7	0,6	Muy frecuente
Artralgia	12,5	1,3	Muy frecuente
Mialgia	12,5	0,3	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	4,1	0,3	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

Trastornos renales y urinarios			
Lesión renal aguda	6,6	2,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	30,4	3,1	Muy frecuente
Edema periférico	24,1	0,3	Muy frecuente
Astenia	13,8	2,5	Muy frecuente
Malestar	4,4	0	Frecuente

*La frecuencia se basa en valores analíticos centralizados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de diferenciación

De los 319 pacientes tratados con XOSPATA en los ensayos clínicos, 11 (3 %) presentaron síndrome de diferenciación. El síndrome de diferenciación está asociado a una rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides y si no se trata puede poner en riesgo la vida o ser mortal. Los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación en pacientes tratados con XOSPATA fueron fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, aumento rápido de peso, edema periférico, erupción y disfunción renal. Algunos casos presentaron dermatosis neutrofílica aguda febril concomitante. El síndrome de diferenciación apareció desde 1 hasta 82 días después del inicio de XOSPATA y se ha observado con o sin leucocitosis concomitante. De los 11 pacientes que presentaron síndrome de diferenciación, 9 (82 %) se recuperaron después del tratamiento o después de la interrupción de la dosis de XOSPATA. En caso de sospecha de síndrome de diferenciación, ver las recomendaciones incluidas en las secciones 4.2 y 4.4.

SEPR

De los 319 pacientes tratados con XOSPATA en los ensayos clínicos, el 0,6 % presentó síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). SEPR es un trastorno neurológico raro, reversible, que se puede presentar con síntomas de evolución rápida, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Los síntomas se resolvieron tras la suspensión del tratamiento (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Prolongación del intervalo QT

De los 317 pacientes tratados en los ensayos clínicos con gilteritinib a dosis de 120 mg y con un valor QTc posbasal disponible, 4 pacientes (1 %) mostraron un QTcF >500 mseg. Además, entre todas las dosis, 12 pacientes (2,3 %) con LMA recidivante/refractaria presentaron un intervalo QTcF máximo posbasal >500 mseg (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este folleto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

4.9 Sobredosis

No se conoce un antídoto específico de XOSPATA. En el caso de una sobredosis, el tratamiento con XOSPATA se debe interrumpir. Se deben controlar estrechamente los signos y síntomas de reacciones adversas de los pacientes y se debe iniciar el tratamiento sintomático y de soporte oportuno, teniendo en cuenta la semivida prolongada, estimada en 113 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EX13

Mecanismo de acción

El fumarato de gilteritinib es un inhibidor de FLT3 y AXL.

Gilteritinib inhibe la señalización y proliferación del receptor FLT3 en células que expresan FLT3 de forma exógena (incluyendo las mutaciones FLT3-ITD, FLT3-D835Y y FLT3-ITD-D835Y) e induce apoptosis en células leucémicas que expresan FLT3-ITD.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con LMA recidivante o refractaria que recibían 120 mg de gilteritinib, la inhibición considerable (> 90 %) de la fosforilación de FLT3 fue rápida (dentro de las 24 horas siguientes a la primera dosis) y mantenida, caracterizada mediante una prueba *ex vivo* de la actividad inhibidora del plasma (PIA, por sus siglas en inglés).

Prolongación del intervalo QT

Se observó un aumento relacionado con la concentración de gilteritinib (en el intervalo de dosis de 20 mg a 450 mg) para el cambio respecto al QTcF basal. El cambio medio previsto respecto al QTcF basal con la $C_{m\acute{a}x}$ media en estado estacionario (282,0 ng/ml), utilizando la dosis de 120 mg diarios, fue de 4,96 mseg, con un límite superior del IC 95 % unilateral de 6,20 mseg.

Eficacia clínica y seguridad

LMA recidivante o refractaria

La eficacia y la seguridad se evaluaron en un estudio fase III controlado con tratamiento activo (2215-CL-0301).

Estudio ADMIRAL (2215-CL-0301)

El estudio ADMIRAL es un ensayo clínico de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, en adultos con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3 determinada mediante la prueba LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay. En este estudio, 371 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir gilteritinib o una de las siguientes quimioterapias de rescate (247 en el grupo de gilteritinib y 124 en el grupo de quimioterapia de rescate):

- Citarabina 20 mg dos veces al día por inyección subcutánea (SC) o perfusión intravenosa (IV) durante 10 días (días 1 a 10) (LoDAC)
- Azacitidina 75 mg/m² una vez al día por vía SC o IV durante 7 días (días 1 a 7)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

- Mitoxantrona 8 mg/m², etopósido 100 mg/m² y citarabina 1000 mg/m² una vez al día por vía IV durante 5 días (días 1 a 5) (MEC)
- Factor estimulante de colonias de granulocitos 300 µg/m² una vez al día por vía SC durante 5 días (días 1 a 5), fludarabina 30 mg/m² una vez al día por vía IV durante 5 días (días 2 a 6), citarabina 2000 mg/m² una vez al día por vía IV durante 5 días (días 2 a 6), e idarubicina 10 mg/m² una vez al día por vía IV durante 3 días (días 2 a 4) (FLAG-Ida).

Los pacientes incluidos presentaban enfermedad recidivante o refractaria después del tratamiento de primera línea para la LMA y se estratificaron según la respuesta al tratamiento previo para la LMA y la quimioterapia preseleccionada, es decir, de alta o baja intensidad. Aunque el estudio incluyó pacientes con diversas anomalías genéticas relacionadas con la LMA, los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) o LMA relacionada con el tratamiento fueron excluidos del estudio.

En el estudio, 16 pacientes fueron aleatorizados pero no tratados (1 paciente en el grupo de gilteritinib y 15 pacientes en el grupo de quimioterapia). Gilteritinib se administró por vía oral a una dosis inicial de 120 mg diarios, hasta toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico. Estaba permitido reducir la dosis para controlar las reacciones adversas y aumentarla en los pacientes que no respondiesen a la dosis inicial de 120 mg.

De los pacientes preseleccionados para recibir quimioterapia de rescate, el 60,5 % fueron aleatorizados al grupo de alta intensidad y el 39,5 % al grupo de baja intensidad. MEC y FLAG-Ida se administraron hasta dos ciclos, dependiendo de la respuesta al primer ciclo. LoDAC y azacitidina se administraron en ciclos continuados de 4 semanas, hasta toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico.

Las características demográficas y basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización fue de 62 años (intervalo de 20 a 84 años) en el grupo de gilteritinib y de 62 años (intervalo de 19 a 85 años) en el grupo de quimioterapia de rescate. El 42 % de los pacientes del estudio tenían 65 años o más y el 12 % tenían 75 años o más. El 54 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes del estudio eran de raza caucásica (59,3 %), el 27,5 % eran asiáticos, el 5,7 % de raza negra, el 4 % de otras razas y en el 3,5 % se desconocía la raza. La mayoría de los pacientes (83,8 %) presentaban una puntuación de estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes presentaban las siguientes mutaciones confirmadas: solo FLT3-ITD (88,4 %), solo FLT3-TKD (8,4 %) y tanto FLT3-ITD como FLT3-TKD (1,9 %). El 12 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con otro inhibidor de FLT3. La mayoría de los pacientes presentaban LMA con citogenética de riesgo intermedio (73 %), el 10 % presentaba citogenética adversa, el 1,3 % presentaba citogenética favorable y el 15,6 % se registró como citogenética sin clasificar.

Antes del tratamiento con gilteritinib, el 39,4 % de los pacientes presentaban LMA primaria refractaria al tratamiento y la mayoría de estos pacientes estaban clasificados como resistentes después de 1 ciclo de tratamiento con quimioterapia de inducción, el 19,7 % presentaba LMA recidivante después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico y el 41 % presentaba LMA recidivante sin TCMH alogénico.

La variable principal de eficacia para el análisis final fue la SG en la población del análisis por intención de tratar (ITT), medida desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa (el número de eventos analizados fue 261). Los pacientes aleatorizados al grupo de gilteritinib mostraron una supervivencia significativamente mayor que los del grupo de quimioterapia (HR: 0,637; IC 95 %: 0,490-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg (GILTERINIB)

0,830; valor p unilateral: 0,0004). La mediana de SG fue de 9,3 meses para los pacientes tratados con gilteritinib y de 5,6 meses para los que recibieron quimioterapia. La eficacia quedó respaldada por la tasa de remisión completa (RC)/remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh) (Tabla 3, Figura 1).

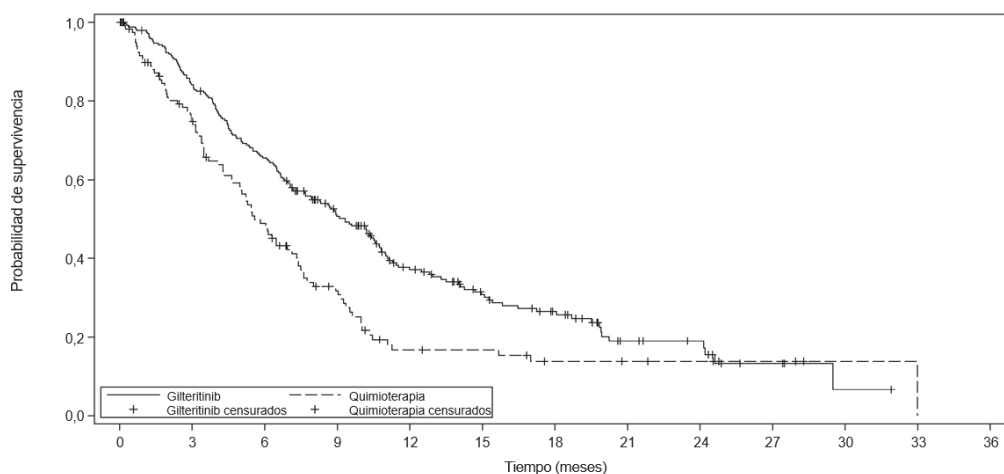
Tabla 3: Supervivencia global y remisión completa en pacientes con LMA recidivante o refractaria en el estudio ADMIRAL

	Gilteritinib (N = 247)	Quimioterapia (N = 124)
Supervivencia global		
Muertes, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana en meses (IC 95 %)	9,3 (7,7-10,7)	5,6 (4,7-7,3)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,637 (0,490-0,830)	
Valor p (unilateral)	0,0004	
Tasa de supervivencia a 1 año, % (IC 95 %)	37,1 (30,7-43,6)	16,7 (9,9-25)
Remisión 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 confianza

- RC se definió como un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, leucocitos normales en médula ósea con $< 5\%$ de blastos, independencia transfusional de hematíes y plaquetas, sin evidencia de leucemia extramedular.
- La tasa con IC 95 % se calculó utilizando el método exacto de la distribución binomial.
- RCh se definió como $< 5\%$ de blastos en médula ósea, recuperación hematológica parcial con recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$, sin evidencia de leucemia extramedular e imposible de clasificar como RC.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio ADMIRAL



Número de sujetos en riesgo

Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Quimioterapia	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

En los pacientes que alcanzaron la RC/RCh, la mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 3,7 meses (intervalo de 0,9 a 10,6 meses) en el grupo de gilteritinib y de 1,2 meses (intervalo de 1 a 2,6 meses) en el grupo de quimioterapia de rescate. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta de RC/RCh fue de 3,8 meses (intervalo de 0,9 a 16 meses) en el grupo de gilteritinib y de 1,2 meses (intervalo de 1 a 2,6 meses) en el grupo de quimioterapia de rescate.

Estudio CHRYSALIS (2215-CL-0101)

El estudio de soporte en fase I/II de escalada de dosis 2215-CL-0101 incluyó 157 pacientes con LMA y mutación FLT3 tratados con 1 o >1 línea de tratamiento previo en el grupo de dosis combinada (es decir, 80 mg, 120 mg o 200 mg); el 31,2 % de los pacientes recibieron 1 línea de tratamiento previo y el 68,8 % recibieron >1 línea de tratamiento previo.

La tasa de respuesta (RC/RCh) observada en el estudio 2215-CL-0101 entre los pacientes que recibieron más de 1 línea de tratamiento previo fue del 21,4 % para la dosis de 120 mg y del 15,7 % para los niveles de dosis combinada. La mediana de la SG fue de 7,2 meses para la dosis de 120 mg y de 7,1 meses para los niveles de dosis combinada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con XOSPATA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de gilteritinib, la concentración plasmática máxima se observó después de una mediana de $t_{\text{máx}}$ de 4 a 6 horas aproximadamente, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con LMA recidivante o refractaria. Gilteritinib se absorbe siguiendo una cinética de primer orden, con una velocidad de absorción estimada (k_a) de $0,43 \text{ h}^{-1}$ y con un retardo de absorción (*lag time*) de 0,34 horas, de acuerdo con un modelo FC poblacional. La mediana de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en estado estacionario es de 282,0 ng/ml (CV% = 50,8) y el área bajo la curva de concentración plasmática durante un intervalo de administración de 24 horas (AUC_{0-24}) es de 6180 ng·h/ml (CV% = 46,4) después de la administración de 120 mg de gilteritinib una vez al día. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan en el plazo de 15 días tras la administración diaria, acumulándose aproximadamente unas 10 veces.

Efecto de los alimentos

En adultos sanos, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de gilteritinib disminuyeron aproximadamente un 26 % y menos del 10 %, respectivamente, cuando se administró una dosis única de 40 mg de gilteritinib junto con una comida rica en grasas, en comparación con la exposición a gilteritinib en ayunas. La mediana del $t_{\text{máx}}$ se retrasó 2 horas cuando gilteritinib se administró junto con una comida rica en grasas.

Distribución

El valor poblacional estimado del volumen de distribución central y periférico fue de 1092 l y 1100 l, respectivamente. Estos datos indican que gilteritinib se distribuye de forma extensa fuera del plasma, lo cual podría indicar una amplia distribución tisular. La unión a proteínas plasmáticas en humanos *in vivo* es de aproximadamente el 90 % y gilteritinib se une principalmente a albúmina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

Biotransformación

De acuerdo con los datos *in vitro*, gilteritinib es metabolizado principalmente a través de CYP3A4. Los principales metabolitos en humanos son M17 (formado por N-dealquilación y oxidación), M16 y M10 (ambos formados por N-dealquilación) y fueron observados en animales. Ninguno de estos tres metabolitos superó el 10 % de la exposición global a la sustancia original. No se conoce la actividad farmacológica de los metabolitos frente a los receptores de FLT3 y AXL.

Interacciones farmacológicas a través de transportadores

Los experimentos *in vitro* han demostrado que gilteritinib es un sustrato de la gp-P y BCRP. Gilteritinib podría inhibir a BCRP, gp-P y a OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 4.5).

Eliminación

Después de una única dosis de [¹⁴C]-gilteritinib, gilteritinib se elimina principalmente en las heces, recuperándose en ellas un 64,5 % de la dosis total administrada. Se excretó en orina aproximadamente un 16,4 % de la dosis total, como fármaco sin modificar y metabolitos. Las concentraciones plasmáticas de gilteritinib disminuyeron de forma biexponencial con una semivida media estimada poblacional de 113 horas. El aclaramiento aparente (CL/F) estimado basado en el modelo FC poblacional es de 14,85 l/h.

Linealidad/No linealidad

Por lo general, gilteritinib mostró una farmacocinética lineal proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas o múltiples de 20 a 450 mg en pacientes con LMA recidivante o refractaria.

Poblaciones especiales

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar el impacto de covariables intrínsecas y extrínsecas sobre la exposición prevista de gilteritinib en pacientes con LMA recidivante o refractaria. El análisis de las covariables indicó que la edad (de 20 a 90 años) y el peso corporal (de 36 kg a 157 kg) eran estadísticamente significativos, aunque el cambio previsto en la exposición a gilteritinib fue inferior al doble.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de gilteritinib se estudió en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh). Los resultados indican que la exposición a gilteritinib libre en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada es comparable a la observada en sujetos con función hepática normal. El efecto de la insuficiencia hepática leve (según la definición del NCI-ODWG) sobre la exposición a gilteritinib también se evaluó utilizando el modelo de FC poblacional y los resultados demuestran poca diferencia en la exposición prevista de gilteritinib en estado estacionario en comparación con un paciente tipo con LMA recidivante o refractaria y función hepática normal.

Gilteritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio específico sobre insuficiencia renal para evaluar su efecto sobre la farmacocinética de gilteritinib. El efecto de la insuficiencia renal leve o moderada se evaluó utilizando un modelo de análisis farmacocinético poblacional. La creatinina sérica (un marcador de la función renal) se identificó como covariable estadísticamente significativa. Sin embargo, el aumento previsto de la exposición a gilteritinib fue inferior al doble. No se ha investigado el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la exposición a gilteritinib (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales (seguridad farmacológica/toxicidad a dosis repetidas) con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Seguridad farmacológica

En ratas se observó reducción de la micción a dosis de 30 mg/kg y superiores, y reducción de la defecación a dosis de 100 mg/kg. En perros, con dosis de 10 mg/kg y superiores se observó sangre oculta en heces, con dosis de 30 mg/kg se observó una disminución de la concentración de calcio en sangre y con dosis de 100 mg/kg se observó salivación y un aumento de la concentración de calcio en sangre seguido de una reducción posterior. Estos cambios se observaron en niveles de exposición plasmáticos similares o menores que los niveles de exposición clínica. Se desconoce la posible relevancia clínica de estos hallazgos.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, los órganos diana fueron el tracto gastrointestinal (hemorragia en perros), el sistema linfohematopoyético (necrosis linfocítica e hipocelularidad en médula ósea con cambios en los parámetros hematológicos), el ojo (inflamación y opacidad del cristalino en ratas, cambios en el color del fondo en perros, vacuolización de la retina), el pulmón (neumonía intersticial en ratas e inflamación en perros), el riñón (cambios en los túbulos renales con reacción de sangre oculta en orina positiva), el hígado (vacuolización de los hepatocitos), la vejiga urinaria (vacuolización epitelial), el tejido epitelial (úlceras e inflamación) y la fosfolipidosis (en pulmón y riñón de ratas). Estos cambios se observaron en niveles de exposición plasmática similares o menores que los niveles de exposición clínica. La mayoría de los cambios mostraron su reversibilidad al final del periodo de recuperación de 4 semanas. Se desconoce la posible relevancia clínica de estos hallazgos.

Genotoxicidad

Gilteritinib no indujo mutación genética ni aberraciones cromosómicas *in vitro*. El análisis de micronúcleos *in vivo* mostró que gilteritinib tiene potencial para inducir micronúcleos en ratones.

Toxicidad para la reproducción

Gilteritinib mostró supresión del crecimiento fetal e indujo muertes embriofetales y teratogenicidad en los estudios de desarrollo embriofetal en ratas, a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínicos. En ratas, se observó transferencia de gilteritinib a través de la placenta, lo que dio lugar a una transferencia de radioactividad al feto similar a la observada en el plasma materno.

Gilteritinib se excretó en la leche de ratas lactantes a una concentración mayor que la observada en el plasma materno. Gilteritinib se distribuyó a través de la leche materna a diferentes tejidos de ratas lactantes, excepto al cerebro.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOSPATA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg
(GILTERINIB)**

Estudios de toxicidad en crías de animales

En el estudio de toxicidad en crías de ratas, la dosis letal mínima (2,5 mg/kg/día) fue muy inferior a la de ratas adultas (20 mg/kg/día). El tracto gastrointestinal se identificó como uno de los órganos diana, de forma similar a las ratas adultas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Conservar a no más de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO