

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xospata 40 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' gilteritinib (b'hala fumarate).
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).
Pillola miksija b'rita tonda ta' lewn isfar ċar ta' madwar 7.1 mm, bil-logo tal-kumpanija u '235' imnaqqxin fuq l-istess naħa.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xospata huwa indikat b'hala monoterapija fit-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom lewkimja tal-mijelojde akuta (AML, acute myeloid leukemia) li rkadiet jew refrattorja b'mutazzjoni FLT3 (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Xospata għandu jinbada u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Qabel jieħdu gilteritinib, pazjenti li għandhom AML li rkadiet jew refrattorja, irid ikollhom konferma ta' mutazzjoni ta' tyrosine kinase 3 (FLT3) li qisha FMS (duplikazzjoni tandem interna [ITD, internal tandem duplication] jew dominju ta' tyrosine kinase [TKD, tyrosine kinase domain]) permezz ta' test validat.

Xospata jista' jerga' jinbada f'pazjenti wara trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation) (ara Tabella 1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 120 mg gilteritinib (tliet pilloli ta' 40 mg) darba kuljum.

Il-kimiki tad-dem, inkluz creatine phosphokinase, għandhom jiġu vvalutati qabel il-bidu tat-trattament, f'jum 15 u darba fix-xahar għat-tul tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Għandu jsir elettrokardjogram (ECG) qabel il-bidu tat-trattament b'gilteritinib, f'jum 8 u 15 ta' ċiklu 1 u qabel il-bidu tat-tliet xhur sussegwenti ta' trattament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Nisa li jista' jkollhom tfal għandhom jingħataw parir li jagħmlu test tat-tqala fis-sebat ijiem ta' qabel il-bidu tat-trattament b'Xospata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

It-trattament għandu jkompli sakemm il-pazjent ma jkunx għadu qed jibbenifika aktar klinikament minn Xospata jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli. Jista' jkun hemm dewmien fir-rispons; għalhekk il-kontinwazzjoni tat-trattament fid-doża preskritta sa 6 xhur għandha tiġi kkunsidrata biex il-pazjent ikollu żmien biżżejjed għal rispons kliniku. Fin-nuqqas ta' rispons [il-pazjent ma kisibx Remissjoni kompleta komposta (CRc)]wara 4 ġimgħat ta' trattament, id-doża tista' tiżdied għal 200 mg (hames pilloli ta' 40 mg) darba kuljum, jekk din tkun tollerata jew klinikament meħtieġa.

Modifiki tad-doża

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar l-interruzzjoni tad-doża, tnaqqis fid-doża u twaqqif ta' Xospata f'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja

Kriterji	Dożagġ ta' Xospata
Sindrome ta' differenzazzjoni	- Jekk huwa suspettat sindrome ta' differenzazzjoni, agħti l-kortikosteroidi u ibda l-monitoraġġ emodinamiku (ara sezzjoni 4.4). - Interrompi t-trattament b'gilteritinib jekk sinjali u/jew sintomi severi jippersistu għal aktar minn 48 siegħa wara l-bidu ta' kortikosteroidi. - Kompli t-trattament b'gilteritinib fl-istess doża meta s-sinjali u sintomi jitjiebu għal Grad 2^a jew inqas.
Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri	Waqf gilteritinib.
Intervall ta' QTcF >500 msec	- Interrompi t-trattament b'gilteritinib. - Kompli gilteritinib b'doża mnaqqsa (80 mg jew 120 mg^b) meta l-intervall ta' QTcF jirritorna għall-medda ta' 30 msec tal-linja bażi jew għal ≤480 msec.
L-intervall tal-QTcF żdied bi >30 msec fuq l-ECG f'jum 8 ta' ċiklu 1	- Ikkonferma b'ECG f'jum 9. - Jekk ikun hemm konferma, ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal 80 mg.
Pankreatite	- Interrompi t-trattament b'gilteritinib sakemm il-pankreatite tgħaddi. - Kompli t-trattament b'gilteritinib b' doża mnaqqsa (80 mg jew 120 mg^b).
Tossicità ta' Grad 3 ^a jew oghla oħra meqjusa li hi relatata mat-trattament.	- Interrompi t-trattament b'gilteritinib sakemm it-tossicità tgħaddi jew titjeb għal Grad 1a. - Kompli t-trattament b'gilteritinib b' doża mnaqqsa (80 mg jew 120 mg^b).
HSCT ippjanata	- Interrompi t-trattament b'gilteritinib gimgħa qabel l-ghoti tal-kors ta' kondizzjonament għal HSCT. - It-trattament jista' jtkompla 30 jum wara l-HSCT jekk it-trapjant irnexxa, il-pazjent ma kellux marda akuta tat-trapjant kontra r-riċevitur (graft versus host disease) ta' grad ≥2 u kien f'CRc^c.

- Grad 1 huwa ħafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa serju, Grad 4 huwa ta' theddida għall-ħajja.
- Id-doża ta' kuljum tista' titnaqqas minn 120 mg għal 80 mg jew minn 200 mg għal 120 mg.
- CRc), hija definita bħala r-rata ta' remissjoni ta' kull CR (ara sezzjoni 5.1 għad-definizzjoni ta' CR), CRp [inkisbet CR ħlief għal irkupru mhux komplet tal-plejtlits (<100 x 10⁹/L)] u CRi (inkisbu l-kriterji kollha għal CR ħlief għal irkupru ematologiku mhux komplet b'newtropenija residwali ta' <1 x 10⁹/L bi jew mingħajr irkupru komplet tal-plejtlits.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti f'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Xospata mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti

b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi Ċ) billi s-sigurtà u l-effikaċja ma gewx evalwati f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat jew sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xospata fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma gewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda data disponibbli. Minhabba twaħħil *in vitro* ma' 5HT_{2B} (ara sezzjoni 4.5), hemm impatt potenzjali fuq l-iżvilupp kardijaku f'pazjenti li għandhom età ta' inqas minn 6 xhur.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xospata hu għal użu orali.

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma, u m'għandhomx jinqasmu jew jifarrku.

Xospata għandu jingħata bejn wiehded u ieħor fl-istess hin kuljum. Jekk tinqabeż doża jew ma tittehidx fil-hin tas-soltu, id-doża għandha tingħata kemm jista' jkun malajr fl-istess jum, u u l-pazjenti għandhom jerggħu lura għall-iskeda normali l-jum ta' wara. Jekk il-pazjenti jirremettu wara d-dożaġġ, m'għandhomx jiehdu doża oħra iżda għandhom jirritornaw għall-iskeda normali l-jum ta' wara.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Sindrome ta' differenzazzjoni

Gilteritinib ġie assoċjat ma' sindrome ta' differenzazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Is-sindrome ta' differenzazzjoni huwa assoċjat ma' proliferazzjoni u differenzazzjoni rapida ta' ċelluli tal-mijelojdi u jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali jekk ma jiġix trattat. Is-sintomi u s-sejbiet kliniċi ta' sindrome ta' differenzazzjoni jinkludu deni, qtugħ ta' nifs, effużjoni mill-plewra, effużjoni mill-perikardju, edema pulmonari, pressjoni baxxa, żieda rapida fil-piż, edema periferali, raxx, u funzjoni ħażina tal-kliwi.

Jekk huwa suspettat sindrome ta' differenzazzjoni, terapija b'kortikosteroidi għandha tinbeda flimkien ma' monitoraġġ emodinamiku sakemm jgħaddu s-sintomi. Jekk is-sinjali u/jew sintomi severi jipersistu għal aktar minn 48 siegħa wara l-bidu tal-kortikosteroidi, gilteritinib għandu jiġi interrott sakemm is-sinjali u s-sintomi ma jibqgħux severi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Il-kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit wara li jgħaddu s-sintomi u għandhom jingħataw għal minimu ta' 3 ijiem. Is-sintomi ta' sindrome ta' differenzazzjoni jistgħu jerggħu jitfaċċaw bi twaqqif prematur tat-trattament bil-kortikosteroidi.

Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri

Kien hemm rapporti ta' sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) f'pazjenti li kienu qed jirċievu gilteritinib (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa disturb newroloġiku reversibbli rari li jista' jippreżenta sintomi li jevolvu malajr inkluż aċċessjoni, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, disturbi viżwali u newroloġiċi, bi jew mingħajr pressjoni għolja u bidla fl-istat mentali assoċjati. Jekk PRES huwa suspettat, għandu jiġi kkonfermat permezz ta' immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni b'reżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging). It-twaqqif ta' gilteritinib f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Intervall tal-QT imtawwal

Gilteritinib għe assoċjat ma' ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka mtawla (Intervall tal-QT) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). It-titwil tal-QT jista' jiġi osservat fl-ewwel tliet xhurat-ttrattament b'gilteritinib. Għalhekk, għandu jsir elettrokardjogram (ECG) qabel il-bidu tat-ttrattament, f'jum 8 u 15 ta' ċiklu 1, u qabel il-bidu tat-tliet xhur sussegwenti ta' trattament. Hija meħtieġa attenzjoni f'pazjenti bi storja kardijaka rilevanti.

Ipokalemija jew ipomanjeżemija jistgħu jżidu r-riskju ta' titwil tal-QT. Għalhekk ipokalemija jew ipomanjeżemija għandhom jiġu kkoreġuti qabel u waqt it-ttrattament b'gilteritinib.

Gilteritinib għandu jiġi interrott f'pazjenti li għandhom $QTcF > 500$ msec (ara sezzjoni 4.2).

Id-deċiżjoni li jerga' jiġi introdott mill-ġdid it-ttrattament b'gilteritinib wara avveniment ta' QT imtawwal għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċji u r-riskji. Jekk gilteritinib jiġi introdott mill-ġdid b'doża mnaqqsa, għandha ssir ECG wara 15-il jum ta' dożaġġ, u qabel ma jinbdeu it-tliet xhur sussegwenti ta' trattament li jmiss. Fi studji kliniċi, 12-il pazjent kellhom $QTcF$ ta' >500 msec. Tliet pazjent interrompew u reġgħu bdew it-ttrattament mingħajr ma kellhom rikorrenza ta' titwil tal-QT.

Pankreatite

Kien hemm rapporti ta' pankreatite. Pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi li jissuġġerixxu pankreatite għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati. Gilteritinib għandu jiġi interrott u jista' jitkompla b'doża mnaqqsa meta s-sinjali u sintomi ta' pankreatite jkunu għaddew (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi sever

L-esponiment għal gilteritinib jista' jizdied f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet waqt l-ghoti ta' gilteritinib (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet

L-ghoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A/P-gp jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal gilteritinib u konsegwentement għal riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' gilteritinib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4/P-gp għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Jeħtieġ li wieħed joqgħod attent meta jippreskrivi gilteritinib fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp u/jew proteina rezistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP) għax dawn jistgħu jżidu l-esponiment għal gilteritinib. Prodotti mediċinali alternattivi li ma jinibixxux b'mod qawwi l-attività ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRPgħandhom jiġu kkunsidrati. F'sitwazzjonijiet fejn ma jeżistux alternattivi terapewtiċi sodisfaċenti, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet waqt l-ghoti ta' gilteritinib (ara sezzjoni 4.5).

Gilteritinib jista' jnaqqas l-effetti ta' prodotti mediċinali li huma mmirati fuq riċettur ta' $5HT_{2B}$ jew riċetturi sigma mhux speċifiċi. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' gilteritinib ma' dawn il-prodotti għandu jiġi evitat sakemm l-użu mhuwiex ikkunsidrat essenzjali għall-kura tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.5).

Tossiċità embrijufetali u kontraċettivi

Nisa tqal għandhom jiġi informati dwar ir-riskju potenzjali għal fetu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Nisa li jista' jkollhom tfal għandhom jingħataw parir li jagħmlu test tat-tqala fis-sebat ijiem ta' qabel il-bidu tat-ttrattament b'gilteritinib u li jużaw kontraċettiv effettiv matul it-ttrattament b'gilteritinib u għal mill-inqas 6 xhur wara li jitwaqqaf it-ttrattament. Nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera tal-kontraċezzjoni. Irġiel li jkollhom imsieħba nisa li jista' jkollhom tfal

għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv matul it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' gilteritinib.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Gilteritinib huwa primarjament metabolizzat minn enzimi ta' CYP3A, li tista' ssirihom induzzjoni jew inibizzjoni minn numru ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.

Effetti ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq Xospata

Indutturi ta' CYP3A/P-gp

L-użu fl-istess hin ta' Xospata ma' indutturi qawwija ta' CYP3A/P-gp (eż., phenytoin, rifampin u St. John's wort) għandu jiġi evitat għax dawn jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' gilteritinib. F'individwi f'saħħithom, l-għoti flimkien ma' rifampicin (600 mg), induttur qawwi ta' CYP3A/P-gp, għal stat fiss b'doża wahda ta' 20 mg ta' gilteritinib, naqqas is- C_{max} medju ta' gilteritinib b'27% u l-AUC_{inf} medju b'70%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi li ngħataw doża wahda ta' gilteritinib wahdu (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP

Inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP (eż., voriconazole, itraconazole, posaconazole, clarithromycin, erythromycin, captopril, carvedilol, ritonavir, azithromycin) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' gilteritinib. Doża wahda ta' 10 mg ta' gilteritinib mogħtija flimkien ma' itraconazole (200 mg darba kuljum għal 28 jum), inibitur qawwi ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP, lil individwi f'saħħithom irriżultat f'żieda ta' madwar 20% fis- C_{max} medju u żieda ta' 2.2 darbiet fl-AUC_{inf} medju relattiv għal individwi mogħtija doża wahda ta' gilteritinib wahdu. L-esponiment għal gilteritinib żdied b'madwar 1.5 darbiet f'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja meta ngħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A, P-gp u/jew BCRP (ara sezzjoni 4.4).

L-effetti ta' Xospata fuq prodotti mediċinali ohrajn

Gilteritinib bħala inibitur jew induttur

Gilteritinib mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP3A4 jew inibitur ta' MATE1 *in vivo*. Il-farmakokinetika ta' midazolam (substrat sensittiv ta' CYP3A4) ma gietx affettwata b'mod sinifikanti (C_{max} u AUC żdiedu b'madwar 10%) wara l-għoti ta' darba kuljum ta' gilteritinib (300 mg) għal 15-il jum f'pazjenti b'AML b'mutazzjoni FLT3 li rkadiet jew refrattorja. Barra minn hekk, il-farmakokinetika ta' cephalixin (substrat sensittiv ta' MATE1) ma gietx affettwata b'mod sinifikanti (C_{max} u AUC naqsu b'anqas minn 10%) wara l-għoti ta' darba kuljum ta' gilteritinib (200 mg) għal 15-il jum f'pazjenti b'AML b'mutazzjoni FLT3 li rkadiet jew refrattorja.

Gilteritinib huwa inibitur ta' P-gp, BCRP u OCT1 *in vitro*. Minhabba li m'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli, ma jistax jiġi eskluż li gilteritinib jista' jjinibixxi dawn it-trasportaturi f'doża terapewtika. Kawtela hija rrakkomandata waqt l-għoti flimkien ta' gilteritinib ma' sustrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran etexilate), BCRP (eż., mitoxantrone, methotrexate, rosuvastatin) u OCT1 (eż. metformin).

Riċettur ta' 5HT_{2B} jew riċettur sigma mhux speċifiku

Abbażi ta' *data in vitro*, gilteritinib jista' jnaqqas l-effetti ta' prodotti mediċinali li huma mmirati fuq riċettur ta' 5HT_{2B} jew riċettur sigma mhux speċifiku (inibituri tal-assorbiment mill-gdid ta' serotonin selettivi eż., escitalopram, fluoxetine, sertraline). Evita l-użu fl-istess hin ta' dawn il-prodotti mediċinali b'gilteritinib hlief jekk l-użu jkun ikkunsidrat li hu essenzjali għall-kura tal-pazjent.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Test tat-tqala huwa rakkomandat għal nisa li jista' jkollhom tfal sebat ijiem qabel jinbeda t-trattament b'gilteritinib. Huwa rakkomandat li nisa li jista' jkollhom tfal jużaw kontraċettiv effettiv (metodi li jirriżultaw f'rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) matul u sa 6 xhur wara t-trattament. Mhux magħruf jekk

gilteritinib jistax inaqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali, u għalhekk nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera ta' kontraċezzjoni. Irġiel b'potenzjal riproduttiv għandhom jingħataw parir li jużaw kontraċettiv effettiv matul it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' gilteritinib (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Gilteritinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' gilteritinib f'nisa tqal. Studji tar-riproduzzjoni fil-firien urew li gilteritinib ikkawża soppressjoni fit-tkabbir tal-fetu, mewtiet embrijufetali u teratoġenicità (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' gilteritinib mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk gilteritinib/metaboliti jiġix/jiġux eliminat/i mill-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli fl-annimali wriet l-eliminazzjoni ta' gilteritinib u l-metaboliti tiegħu fil-halib tal-annimali ta' firien li qed ireddgħu u distribuzzjoni lit-tessuti f'firien tat-twelid permezz tal-halib (ara sezzjoni 5.3).

Riskju għal- tfal li qed jiġu mreda' mhux eskluż. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b' gilteritinib u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' gilteritinib fuq il-fertilità tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Gilteritinib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jieħdu gilteritinib u dan għandu jiġi kkunsidrat waqt il-valutazzjoni tal-kapaċità ta' pazjent li jsuq jew ihaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Xospata ġiet evalwata fi 319-il pazjent b'AML li rkadiet jew refrattorja li rċivew mill-inqas doża waħda ta' 120 mg gilteritinib.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti b'gilteritinib kienu, żieda tal-alanine aminotransferase (ALT) (82.1%), żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (80.6%), żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (68.7%), żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm (53.9%), dijarea (35.1%), għeja (30.4%), dardir (29.8%), stitikezza (28.2%), sogħla (28.2%), edema periferali (24.1%), qtugħ ta' nifs (24.1%), sturdament (20.4%), pressjoni baxxa (17.2%), uġiġh fl-estremityajiet (14.7%), astenja (13.8%), artralġja (12.5%) u majalġja (12.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar frekwenti kienu ħsara akuta fil-kliewi (6.6%), dijarea (4.7%), żieda fl-ALT (4.1%), qtugħ ta' nifs (3.4%), żieda fl-AST (3.1%) u pressjoni baxxa (2.8%). Reazzjonijiet avversi serji klinikament sinifikanti ohra inkludew sindrome ta' differenzazzjoni (2.2%), titwil tal-QT fl-elettrokardjogram (0.9%) u sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (0.6%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$);

rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA Terminu Preferut	Il-Gradi Kollha %	Gradi ≥ 3 %	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni			
Reazzjoni anafilattika	1.3	1.3	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament	20.4	0.3	Komuni hafna
Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri	0.6	0.6	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb			
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	8.8	2.5	Komuni
Effużjoni mill-perikardju	4.1	0.9	Komuni
Perikardite	1.6	0	Komuni
Insuffiċjenza kardijaka	1.3	1.3	Komuni
Disturbi vaskulari			
Pressjoni baxxa	17.2	7.2	Komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Soghla	28.2	0.3	Komuni hafna
Qtugħ ta' nifs	24.1	4.4	Komuni hafna
Sindrome ta' differenzazzjoni	3.4	2.2	Komuni
Disturbi gastro-intestinali			
Dijarea	35.1	4.1	Komuni hafna
Dardir	29.8	1.9	Komuni hafna
Stitikezza	28.2	0.6	Komuni hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda fl-alanine aminotransferase*	82.1	12.9	Komuni hafna
Żieda fl-aspartate aminotransferase*	80.6	10.3	Komuni hafna
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm*	53.9	6.3	Komuni hafna
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm*	68.7	1.6	Komuni hafna
Ugħigh fl-estremittajiet	14.7	0.6	Komuni hafna
Artralġja	12.5	1.3	Komuni hafna
Mijalġja	12.5	0.3	Komuni hafna
Ugħigh muskolu-skelettriku	4.1	0.3	Komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria			
Hsara akuta fil-kliwi	6.6	2.2	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Gheja	30.4	3.1	Komuni hafna
Edema periferali	24.1	0.3	Komuni hafna
Astenja	13.8	2.5	Komuni hafna
Telqa	4.4	0	Komuni

* Il-frekwenza hija bbażata fuq valuri tal-laboratorju ċentrali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' differenzazzjoni

Minn 319-il pazjent trattati b'Xospata fl-istudji kliniċi, 11 (3%) esperjenzaw sindrome ta' differenzazzjoni. Is-sindrome ta' differenzazzjoni huwa assoċjat ma' proliferazzjoni u differenzazzjoni rapida ta' ċelluli tal-mijeloidje u jista' jkun ta' theddida għall-hajja jew fatali jekk ma jiġix trattat. Is-sintomi u s-sejbiet kliniċi ta' sindrome ta' differenzazzjoni f'pazjenti ttrattati b'Xospata inkludew deni, qtugħ ta' nifs, effużjoni mill-plewra, effużjoni mill-perikardju, edema pulmonari, pressjoni

baxxa, żieda rapida fil-piż, edema periferali, raxx, u funzjoni hażina tal-kliewi. Xi każijiet kellhom dermatożi newtrofilika bid-deni akuta fl-istess hin. Is-sindrome ta' differenzazzjoni seħħ bejn jum wieħed u sa 82 jumwara l-bidu ta' Xospata u għe osservat bi jew mingħajr lewkoċitosi fl-istess hin. Mill-11-il pazjent li esperjenzaw sindrome ta' differenzazzjoni, 9 (82%) irkupraw wara t-trattament jew wara interruzzjoni fid-doża ta' Xospata. Għal rakkomandazzjonijiet f'każ ta' sindrome ta' differenzazzjoni suspettat ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

PRES

Mit-319-il pazjent trattati b'Xospata fl-istudji kliniċi, 0.6% esperjenzaw sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES). PRES huwa disturb newroloġiku reversibbli rari, li jista' jippreżenta sintomi li jevolvu malajr inkluż aċċessjoni, uġigh ta' ras, konfużjoni, disturbi viżwali u newroloġiċi, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjati. Is-sintomi għaddew wara twaqqif tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Titwil tal-QT

Mit-317-il pazjent trattati b'Xospata f'doża ta' 120 mg b'valur tal-QTC wara l-linja bażi fl-istudji kliniċi, 4 pazjenti (1%) esperjenzaw QTcF >500 msec. Barra minn hekk, fost id-dożi kolha, 12-il pazjent (2.3%) b'AML li rkadiet/refrattorja kellhom intervall tal-QTcF wara l-linja bażi massimu ta' >500 msec (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal Xospata. F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament b'Xospata għandu jitwaqqaf. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u trattament sintomatiku u ta' appoġġ xieraq għandu jinbada, b'kunsiderazzjoni tal-half-life twila stmata li hi 113-il siegħa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: agenti antineoplastiċi, inibituri ta' proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EX13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Gilteritinib fumarate huwa inibitur ta' FLT3 u AXL.

Gilteritinib jinibixxi s-sinjalazzjoni u l-proliferazzjoni ta' riċettur ta' FLT3 f'ċelluli li jesprimu mutazzjonijiet FLT3 b'mod esoġenu inkluż FLT3-ITD, FLT3-D835Y, u FLT3-ITD-D835Y, u jinduċi ta' apoptożi f'ċelloli lewkemiċi li jesprimu FLT3-ITD.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja li jirċievu gilteritinib 120 mg, inibizzjoni sostanzjali (> 90%) ta' FLT3 phosphorylation kienet rapida (fi żmien 24 siegħa wara l-ewwel doża) u nżammet, kif ikkaratterizzata minn assaġġ ta' attività ta' inibizzjoni fil-plażma (PIA, plasma inhibitory activity) *ex vivo*.

Intervall tal-QT imtawwal

Żieda relatata mal-konċentrazzjoni fil-bidla mil-linja bażi ta' QTcF kienet osservata fost id-dożi ta' gilteritinib minn 20 sa 450 mg. Il-bidla medja mil-linja bażi mbassra ta' QTcF fl-istat fiss medju ta' C_{max} (282.0 ng/mL) fid-doża ta' kuljum ta' 120 mg kienet 4.96 msec b'95% CI b'naħa waħda massima = 6.20 msec.

Effikaċja klinika u sigurtà

AML li rkadiet jew refrattorja

L-effikaċja u s-sigurtà ġew evalwati fl-istudju ta' fażi 3 ikkontrollat b'mod attiv (2215-CL-0301).

Studju ADMIRAL (2215-CL-0301)

L-istudju ADMIRAL huwa studju kliniku ta' Fażi 3 fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label u multiċentrika ta' pazjenti adulti b'AML li rkadiet jew refrattorja b'mutazzjoni ta' FLT3 kif determinata mill-Assaġġ tal-Mutazzjoni FLT3 ta' LeukoStrat® CDx. F'dan l-istudju, 371 pazjent ntgħażlu b'mod każwali bi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu gilteritinib jew waħda mill-kimoterapiji ta' salvataġġ li ġejjin (247 fil-grupp ta' gilteritinib u 124 fil-grupp ta' kimoterapija ta' salvataġġ):

- cytarabine 20 mg darbtejn kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (SC, subcutaneous) jew infużjoni ġol-vini (IV, intravenous) għal 10 ijiem (jiem 1 sa 10) (LoDAC)
- azacitidine 75 mg/m² darba kuljum SC jew IV għal 7 ijiem (jiem 1 sa 7)
- mitoxantrone 8 mg/m², etoposide 100 mg/m² u cytarabine 1000 mg/m² darba kuljum IV għal 5 ijiem (jiem 1 sa 5) (MEC)
- fattur li jstimula l-kolonji ta' granulocyte 300 mcg/m² darba kuljum SC għal 5 ijiem (jiem 1 sa 5), fludarabine 30 mg/m² darba kuljum IV għal 5 ijiem (jiem 2 sa 6), cytarabine 2000 mg/m² darba kuljum IV għal 5 ijiem (jiem 2 sa 6), idarubicin 10 mg/m² darba kuljum IV għal 3 ijiem (jiem 2 sa 4) (FLAG-Ida).

Il-pazjenti inkluzi rkadew jew kienu refrattorji wara terapija għal AML tal-ewwel linja u ġew stratifikati skont ir-rispons għal trattament għal AML preċedenti u kimoterapija magħżula minn qabel, jiġifieri densità għolja jew baxxa. Filwaqt li l-istudju inkluda pazjenti b'diversi anormalitajiet ċitogenetiċi relatati mal-AML, pazjenti b'lewkimja promijeloċitika akuta (APL, acute promyelocytic leukaemia) jew AML relatata mat-terapija ġew esklużi.

Sittax-il pazjent intgħażlu b'mod każwali iżda ma ġewx ittrattati fl-istudju (pazjent wieħed fil-grupp ta' gilteritinib u 15-il pazjent fil-grupp ta' kimoterapija). Gilteritinib inġhata mill-ħalq b'doża tal-bidu ta' 120 mg kuljum sakemm kien hemm tossiċità inaċċettabbli jew nuqqas ta' benefiċċju kliniku. Tnaqqis fid-doża kien permess, biex jiġi mmanigġjati r-reazzjonijiet avversi, u żidiet fid-doża kienu permessi, għal dawk il-pazjenti li ma rrispondewx fid-doża tal-bidu ta' 120 mg.

Mill-pazjenti li ntgħażlu minn qabel biex jirċievu kimoterapija ta' salvataġġ, 60.5% intgħażlu b'mod każwali għal intensità għolja u 39.5% għal intensità baxxa. MEC u FLAG-Ida nġhataw sa żewġ ċikli skont ir-rispons fl-ewwel ċiklu. LoDAC u azacitidine nġhataw f'ċikli kontinwi ta' 4 ġimghat sakemm kien hemm tossiċità inaċċettabbli jew nuqqas ta' benefiċċju kliniku.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana fl-għażla każwali kienet ta' 62 sena (medda ta' 20 sa 84 sena) fil-grupp ta' gilteritinib u 62 sena (medda ta' 19 sa 85 sena) fil-grupp ta' kimoterapija ta' salvataġġ. Fl-istudju, 42% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar u 12% kellhom 75 sena jew aktar. Erbgħa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu nisa. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-istudju kienu Kawkasi (59.3%); 27.5% kienu Asjatiċi, 5.7% kienu Suwed, 4% razez oħra u 3.5% mhux magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (83.8%) kellhom punteġġ tal-istat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti kellhom il-mutazzjonijiet konfermati li ġejjin: FLT3-ITD biss (88.4%), FLT3-TKD biss (8.4%) jew kemm FLT3-ITD kif ukoll FLT3-TKD (1.9%). Tnax fil-mija tal-pazjenti rċiew trattament fil-passat b'inibitur ta' FLT3 ieħor. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom AML b'ċitogenetika ta' riskju intermedju (73%), 10% kellhom ċitogenetika mhux favorevoli, 1.3% favorevoli u 15.6% kellhom ċitogenetika mhux klassifikata.

Qabel it-trattament b'gilteritinib, 39.4% tal-pazjenti kellhom AML refrattorja primarja u l-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu kklassifikati bħala refrattorji wara ciklu wieħed ta' trattament ta' induzzjoni ta' kimoterapija, 19.7% kellhom AML li rkadiet wara trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT) alloġeniċi u 41% kellhom AML li rkadiet mingħajr HSCT alloġeniċi.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja għall-analiżi finali kien OS fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata, imkejjejl mid-*data* tal-għażla każwali sal-mewt minn kwalunkwe kawża (l-għadd ta' avvenimenti analizzati kien 261). Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' gilteritinib kellhom sopravivenza sinifikament itwal meta mqabbla mal-grupp ta' kimoterapija (HR 0.637; 95% CI 0.490 – 0.830; valur p b'naħa waħda: 0.0004). L-OS medjan kien 9.3 xhur għal pazjenti li rċiew gilteritinib u 5.6 xhur għal dawk li rċiew kimoterapija. L-effikaċja kienet appoġġjata aktar bir-rata ta' remissjoni kompleta (CR, complete remission)/remissjoni kompleta bi rkupru ematologiku parzjali (CRh) (Tabella 3, Figura 1).

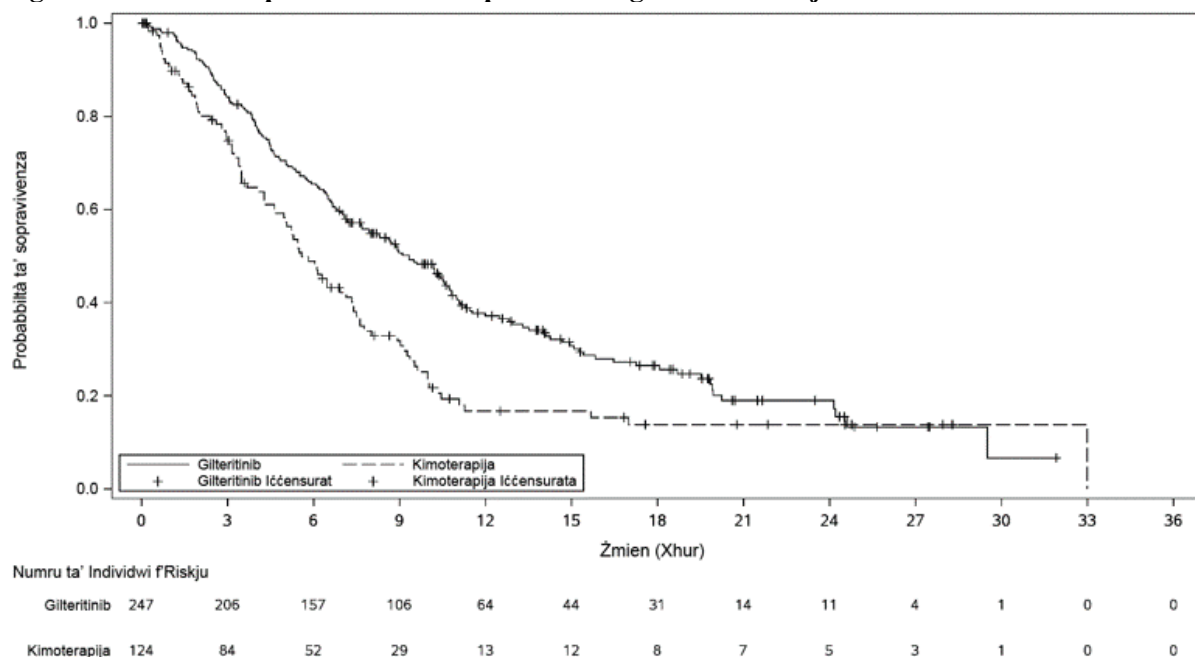
Tabella 3: Sopravivenza globali u remissjoni kompleta f'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja fl-istudju ADMIRAL

	Gilteritinib (N=247)	Kimoterapija (N=124)
Sopravivenza totali		
Imwiet, n (%)	171 (69.2)	90 (72.6)
Medjan f'xhur (95% CI)	9.3 (7.7, 10.7)	5.6 (4.7, 7.3)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.637 (0.490, 0.830)	
valur p (b'naħa waħda)	0.0004	
Rata ta' sopravivenza ta' sena, % (95% CI)	37.1 (30.7, 43.6)	16.7 (9.9, 25)
Remissjoni kompleta		
CR ^a (95% CI ^b)	21.1% (16.1, 26.7)	10.5% (5.7, 17.3)
CRh ^c (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: intervall ta' kunfidenza

- CR kienet definita bħala għadd assolut tan-newtrofili ta' $\geq 1.0 \times 10^9/L$, plejtlits $\geq 100 \times 10^9/L$, differenzjal tal-mudullun normali b'<5% blasts, jehtieg li kienu ċelluli tad-demm ħomor, indipendenti mit-trasfużjoni tal-plejtlits u ebda evidenza ta' lewkimja 'l barra mill-mudullun.
- Ir-rata ta' 95% CI kienet ikkalkolata bl-użu tal-metodu eżatt ibbażat fuq distribuzzjoni binomjali.
- CRh kienet definita bħala blasts fil-mudullun ta' <5%, għadd assolut tan-newtrofili fl-irkupru ematologiku parzjali ta' $\geq 0.5 \times 10^9/L$ u plejtlits $\geq 50 \times 10^9/L$, ebda evidenza ta' lewkimja 'l barra mill-mudullun u ma setgħetx tiġi kklassifikata bħala CR.

Figura 1: Plot ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ADMIRAL



Għal pazjenti li kisbu CR/CRh, iż-żmien medjan għall-ewwel rispons kien 3.7 xhur (medda, 0.9 sa 10.6 xhur) fil-grupp ta' gilteritinib u 1.2 xhur (medda: 1 sa 2.6 xhur) fil-grupp ta' kimoterapija ta' salvataġġ. Iż-żmien medjan għall-aħjar rispons ta' CR/CRh kien 3.8 xhur (medda, 0.9 sa 16-il xhur) fil-grupp ta' gilteritinib u 1.2 xhur (medda: 1 sa 2.6 xhur) fil-grupp ta' kimoterapija ta' salvataġġ.

L-istudju CHRYSALIS (2215-CL-0101)

L-istudju ta' appoġġ ta' Fażi 1/2 b'eskallazzjoni tad-doża 2215-CL-0101 kien jinkludi 157 pazjent b'AML b'mutazzjoni FLT3 trattati b'jew 1 jew >1 linji tat-trattament preċedenti fil-grupp tad-doża kkombinata (jigifieri, 80 mg, 120 mg jew 200 mg); 31.2% irċiew linja tat-trattament preċedenti waħda u 68.8% irċiew >1 linji tat-trattament preċedenti. Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti b'AML b'mutazzjoni

Ir-rata tar-rispons (CR/CRh) osservata fi Studju 2215-CL-0101 fil-pazjenti li rċiew aktar minn linja waħda ta' terapija preċedenti kienet 21.4% u 15.7% għal-livelli tad-doża ta' 120 mg u d-doża kombinata, rispettivament. L-OS medjan kien 7.2 xhur u 7.1 xhur għal-livelli tad-doża ta' 120 mg u d-doża kombinata, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Xospata f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' lewkimja tal-mijelojde akuta. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti mill-halq ta' gilteritinib, l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma huma osservati f' t_{max} medjan ta' madwar bejn 4 u 6 sigħat f'voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja. Gilteritinib jagħmel assorbiment tal-ewwel ordni b'rata ta' assorbiment stmata (k_a) ta' 0.43 h^{-1} b'dewmien ta' 0.34 sigħat ibbażat fuq mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Il-konċentrazzjoni massima fl-istat fiss medjana (C_{max}) hija 282.0 ng/mL (CV% = 50.8), u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma waqt intervall tad-dożaġġ ta' 24 siegħa (AUC_{0-24}) hi 6180 ng·h/mL (CV% = 46.4) wara dożaġġ ta' darba kuljum ta' 120 mg gilteritinib. Il-livelli

fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu fi żmien 15-il jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum b'akkumulazzjoni ta' madwar 10 darbiet.

L-effett tal-ikel

F'adulti f'saħħithom, gilteritinib C_{max} u AUC naqsu b'madwar 26% u inqas minn 10%, rispettivament, meta doża waħda ta' 40 mg ta' gilteritinib inghatat fl-istess hin ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham meta mqabbla ma' esponiment għal gilteritinib fi stat ta' sawm. It- t_{max} medjan ġie mdewwem b'saġhtejn meta gilteritinib inghata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham.

Distribuzzjoni

L-istima tal-popolazzjoni tal-volum ċentrali u periferali ta' distribuzzjoni kienu 1092 L u 1100 L, rispettivament. Din id-*data* tindika li gilteritinib jiġi distribwit b'mod estensiv barra mill-plażma, li tista' tindika distribuzzjoni estensiva fit-tessut. It-twaħħil tal-proteina tal-plażma *in vivo* fil-bnedmin hu madwar 90% u gilteritinib primarjament jehel ma' albumin.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' *data in vitro*, gilteritinib huwa primarjament metabolizzat permezz ta' CYP3A4. Il-metaboliti primarji fil-bnedmin jinkludu M17 (iffurmat permezz ta' N-dealkylation u ossidazzjoni), M16 u M10 (it-tnejn iffurmati permezz ta' N-dealkylation) u ġew osservati fl-annimali. L-ebda minn dawn it-tliet metaboliti ma qabeż l-10% tal-esponiment originali globali. L-attività farmakoloġika tal-metaboliti kontra riċetturi ta' FLT3 u AXL mhix magħrufa.

Interazzjonijiet bejn medicina trasportatur u medicina oħra

Esperimenti *in vitro* wrew li gilteritinib huwa substrat ta' P-gp u BCRP. Gilteritinib jista' potenzjalment jinibixxi BCRP, P-gp, OATP1B1, u OCT1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' [^{14}C] -gilteritinib, gilteritinib huwa primarjament eliminat mal-ippurgar b' 64.5% tad-doża mogħtija totali rkuprata fl-ippurgar. Madwar 16.4% tad-doża totali ġiet eliminata fl-awrina bħala medicina mhux mibdula u metaboliti. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' gilteritinib naqsu b'mod bi-esponenzjali b'half-life stmata medja tal-popolazzjoni ta' 113-il siegħa. It-tneħħija apparenti stmata (CL/F) bbażata fuq il-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni hija 14.85 L/h.

Linearità/nuqqas ta' linearità

B'mod ġenerali, gilteritinib wera farmakokinetika lineari u proporzjonali għad-doża wara l-ġħoti ta' doża waħda u doži multipli f'doži li jvarjaw minn 20 sa 450 mg f'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja.

Popolazzjonijiet speċjali

Saret analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni biex jiġi evalwat l-impatt ta' kovarjanti intrinsiċi u estrinsiċi fuq l-esponiment imbassar ta' gilteritinib f'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja. Analizi tal-kovarjanti indikat li l-età (20 sena sa 90 sena), u l-piż tal-ġisem (36 kg sa 157 kg) kienu statistikament sinifikanti; madankollu, il-bidla mbassra fl-esponiment għal gilteritinib kienet inqas minn darbtejn.

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' gilteritinib ġie studjat f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A) u moderat (Child-Pugh Klassi B). Ir-riżultati jindikaw li l-esponiment għal gilteritinib mhux imwaħħal f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat huwa kumparabbli għal dak osservat f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-effett ta'

indeboliment tal-fwied hafif [kif definit minn NCI-ODWG] fuq l-esponiment għal gilteritinib kien ivvalutat ukoll bil-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni u r-riżultati juru ftit li xejn differenza fl-esponiment imbassar għal gilteritinib fl-istat fiss relattiv għal pazjent tipiku b' AML li rkadiet jew refrattorja u funzjoni tal-fwied normali.

Gilteritinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi Ċ).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' gilteritinib ġiet evalwata f'ħames individwi b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL 15 - < 30 mL/min) u f'erba' individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCL < 15 mL/min). Ġiet osservata zieda ta' 1.4 darbiet fis- C_{max} medja u ta' 1.5 darbiet fl-AUC_{inf} medja ta' gilteritinib f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (n=8) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'animali (sigurtà farmakoloġika/tossiċità minn doži ripetuti) f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat:

Sigurtà farmakoloġika

Fil-firien, tnaqqis fl-awrina fi 30 mg/kg u ppurgar oġhla u mnaqqas f' 100 mg/kg kienu osservati. Fil-klieb, demm mohbi fl-ippurgar pożittiv f' 10 mg/kg u oġhla, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-calcium fid-demm fi 30 mg/kg, u fformar ta' bżieq u zieda segwita minn tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' calcium fid-demm f' 100 mg/kg kienu osservati. Dawn il-bidliet ġew ossevati f'livelli ta' esponiment fil-plażma simili għal jew inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku. Rilevanza klinika possibbli ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Tossiċità minn doži ripetuti

Fl-istudji tat-tossiċità minn doži ripetuti fil-firien u l-klieb, l-organi fil-mira tat-tossiċità kienu l-passaġġ gastrointestinali (emorraġija fil-klieb), is-sistema limfoematopojetika (nekrozi tal-limfoċiti u ipoċellularità fil-mudullun b'bidliet fil-parametri ematoloġiċi), l-għajn (infjammazzjoni u opaċità tal-lenti fil-firien, tibdil fil-kulur tal-fundus fil-klieb, vakwolazzjoni retinali), il-pulmun (pulmonite interstizjali fil-firien u infjammazzjoni fil-klieb), il-kliewi (tibdil fit-tubi żgħar tal-kliewi b'reazzjoni pożittiva tad-demm mohbi fl-awrina) u l-fwied (vakwolazzjoni epatoċita), il-bużżeġa tal-awrina (vakwolazzjoni epiteljali), it-tessut epiteljali (ulċera u infjammazzjoni), u fosfolipidoži (pulmun u kliewi fil-firien). Dawn il-bidliet ġew ossevati f'livelli ta' esponiment fil-plażma simili għal jew inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku. Ir-riversibbiltà tal-biċċa l-kbira tal-bidliet kienet indikata sat-tmiem tal-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat. Rilevanza klinika possibbli ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Gilteritinib ma kienx induttur ta' mutazzjoni fil-ġeni jew aberrazzjonijiet kromożomali *in vitro*. It-test tal-mikronukleu *in vivo* wera li gilteritinib għandu potenzjal li jkun induttur ta' mikronuklei fil-ġrieden.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Gilteritinib wera soppressjoni fit-tkabbir tal-fetu, u wassal għal imwiet embrijufetali u teratogeneċità fl-istudji tal-iżvilupp embrijufetali fil-firien f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku. It-trasferiment mill-plaċenta ta' gilteritinib intwera fil-far li jirriżulta fi trasferiment tar-radjoattività lill-fetu simili għal dak osservat fil-plażma tal-omm.

Gilteritinib ġie eliminat fil-halib ta' firien li kienu qed ireddgħu bil-konċentrazzjonijiet fil-halib ikunu oghla milli fil-plażma tal-omm. Gilteritinib ġie distribwit minn ġol-halib tas-sider għal tessut differenti, hlief għall-moħħ, ta' firien li kienu qed jitreddgħu.

Studji dwar it-tossiċità f'annimali ġuvenili

Fl-istudju dwar it-tossiċità ġuvenili fil-firien, il-livell minimu ta' doża letali (2.5 mg/kg/jum) kien hafna inqas minn dik ta' firien adulti (20 mg/kg/jum). Il-passaġġ gastrointestinali kien identifikat bħala wiehed mill-organi fil-mira simili bħal f'firien adulti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, sostitut baxx
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Talc
Macrogol
Titanium dioxide
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali għat-temperatura. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-OPA/aluminium/PVC/aluminium li fihom 21 pillola miksija b'rita.

Kull pakkett fih 84 pilloli miksija b'rita.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1399/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Ottubru 2019

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Xospata f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv għat-tobba, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali. Il-kartuna ta' twissija tal-pazjent se tiġi integrata fil-pakkett u l-kontenut se jkun maqbul bħala parti mit-tikkettar (Anness III).

Il-materjal edukattiv huwa mmirat lejn ematologi li jittrattaw pazjenti b'lewkimja inkluż AML, u pazjenti b'AML li jiġu preskritti Xospata sabiex jinforma ahjar lil daww li jagħtu l-preskrizzjonijiet u lill-pazjenti rigward ir-riskju identifikat importanti ta' sindrome ta' differenzazzjoni.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Xospata jkun fis-suq, l-ematologi kollha li huma mistennija li jippreskrivu Xospata, u pazjenti li huma mistennija li jużaw Xospata jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tobba

- Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent

Materjal edukattiv għat-tobba:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Ghodda edukattiva mmirata lejn dawk li jippreskrivu:
 - Ghodda edukattiva mmirata lejn dawk li jippreskrivu:
 - Informazzjoni dwar Xospata, inkluża l-indikazzjoni approvata skont l-SmPC.
 - Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ta' sindrome ta' differenzazzjoni.
 - Immaniġġjar tas-sindrome ta' differenzazzjoni.

Il-pakkett tal-informazzjoni tal-pazjent:

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent
 - Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent:
 - Informazzjoni għall-pazjenti li t-trattament b'Xospata jista' jikkawża sindrome ta' differenzazzjoni.
 - Deskrizzjoni tas-sinjali jew sintomi tat-tħassib għas-sigurtà u meta għandek tiġi mfittxija kura medika jekk ikun suspettat sindrome ta' differenzazzjoni
 - Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent ikun qed juża Xospata.
 - Id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li qed jittratta 'l-pazjent li ppreskriva Xospata.
 - Jeħtieġ li tingarr il-hin kollu u tiġi pprezentata lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xospata 40 mg pilloli miksija b'rita
gilteritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' gilteritinib (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Taqsamx jew tfarrakx il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1399/001 84 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xospata 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xospata 40 mg pilloli
Gilteritinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

KARTUNA TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT

XOSPATA (gilteritinib)

- Gorr din il-kartuna **dejjem** mieghek, speċjalment meta tivvjaġġa jew tara tabib iehor.
- Jekk jogħġbok kun ċert li turi din il-kartuna lil kwalunkwe tabib, spiżjar jew infermier għal kwalunkwe trattament mediku jew matul kwalunkwe żjara fl-isptar jew fi klinika.
- Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament**, jekk tiżviluppa kwalunkwe effetti sekondarji, b'mod partikolari dawk imniżżla fuq din il-kartuna.

INFORMAZZJONI IMPORTANTI DWAR IS-SIGURTÀ GHALL-PAZJENTI

Xospata jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inkluż is-sindrome ta' differenzazzjoni.

Is-sindrome ta' differenzazzjoni huwa kundizzjoni li taffettwa ċ-ċelluli tad-demm tiegħek u tista' tkun ta' periklu għall-hajja jew twassal għall-mewt jekk ma tigix ittrattata fil-hin.

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek **immedjatament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- Deni
- Problemi biex Tiehu n-Nifs
- Raxx
- Sturdament jew mejt
- Żieda rapida fil-piż
- Nefha f'dirġhajk jew f'riġlejk

Is-sindrome ta' differenzazzjoni jista' jsehh fi kwalunkwe żmien matul l-ewwel 3 xhur tat-trattament sa minn jum wiehed wara li jinbada t-trattament. Jekk wiehed jikseb trattament mediku kmieni, dan jista' jevita li l-problema ssir aktar serja.

It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak, jista' jwaqqaf it-trattament tiegħek għal ftit żmien u/jew jista' jagħtik mediċina biex titratta l-kundizzjoni tiegħek.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

INFORMAZZJONI IMPORTANTI GHALL-FORNITURI TAL-KURA TAS-SAHHA

- Dan il-pazjent qed jiġi ttrattat b'Xospata (gilteritinib), li jista' jikkawża sindrome ta' differenzazzjoni.
- Is-sintomi jinkludu deni, qtugħ ta' nifs, effużjoni mill-plewra, effużjoni mill-perikardju, edema pulmonari, pressjoni baxxa, żieda rapida fil-piż, edema periferali, raxx, u funzjoni hażina tal-kliewi.
- Jekk jiġi ssuspettat is-sindrome ta' differenzazzjoni, għandha tinbada t-terapija bil-kortikosteroidi flimkien ma' monitoraġġ emodinamiku sakemm ifiequ s-sintomi.
- Jekk is-sinjali u/jew sintomi severi jippersistu għal aktar minn 48 siegħa wara l-bidu tal-kortikosteroidi, Xospata għandu jiġi interrott sakemm is-sinjali u s-sintomi ma jibqgħux severi.

Jekk jogħġbok ikkuntattja lill-Ematologu/Onkologu tal-pazjent għal aktar informazzjoni u kkonsulta l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott għal gilteritinib disponibbli fuq <https://www.ema.europa.eu/>.

Ismi: _____
In-numru ta' kuntatt tieghi: _____
Kuntatt ta' emergenza: _____
Numru tal-kuntatt ta' emergenza: _____
Isem l-Ematologu/Onkologu/Infermier tal-Onkologija: _____
Numru ta' kuntatt: _____
Numru ta' kuntatt għal wara s-sighat tax-xogħol: _____
Isem l-Isptar tieghi: _____
Numru ta' kuntatt tal-Isptar tieghi: _____

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xospata 40 mg pilloli miksija b'rita gilteritinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Xospata u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xospata
3. Kif għandek tiehu Xospata
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xospata
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xospata u għalxiex jintuża

X'inhum Xospata

Xospata huwa parti minn klassi ta' medicini għall-kanċer magħrufa bħala inibituri tal-proteina kinase. Fih is-sustanza attiva gilteritinib.

Għalxiex jintuża Xospata

Xospata jintuża biex jiġi trattati adulti b'lewkimja tal-mijelojde akuta (AML, acute myeloid leukemia), kanċer ta' ċerti ċelluli tad-demm bojod. Xospata jintuża jekk l-AML tkun marbuta ma' alterazzjoni tal-gene msejja FLT3, u jingħata lil pazjenti li l-marda tagħhom terġa' titfaċċa jew ma tkunx tjebet wara trattament fil-passat.

Kif jahdem Xospata

Fl-AML, il-pazjenti jiżviluppaw numri kbar ta' ċelluli tad-demm bojod mhux normali. Gilteritinib jimblokka l-azzjoni ta' ċerti enzimi (kinases) meħtieġa biex iċ-ċelluli mhux normali jimmultiplikaw u jikbru, u b'hekk jipprevjeni l-kanċer milli jikber.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xospata

Tihux Xospata

- jekk inti allergiku għal gilteritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament:

- jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi: deni, problemi biex tiehu n-nifs, raxx, sturdament jew mejt, żieda rapida fil-piż, nefha f'dirgħajk jew riġlejk. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni magħrufa bħala sindrome ta' differenzazzjoni (ara sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli). Is-sindrome ta' differenzazzjoni jista' jsehh fi kwalunkwe żmien matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament b'Xospata minn wara biss jum wara li tibda t-trattament. Jekk issehh, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja u jista' jagħtik medicina biex titratta l-kundizzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf ukoll it-trattament b'Xospata għal ftit żmien sakemm jitnaqqsu s-

sintomi. Din l-informazzjoni tista' ssibha wkoll fil-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li hija inkluża fil-pakkett. Huwa importanti li żżomm din il-Kartuna ta' Twissija fuqek u turiha lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li tara.

- jekk ikollok aċċessjoni jew sintomi li jmorru għall-aġar malajr bħal uġiġħ ta' ras, tnaqqis fl-attenzjoni, konfużjoni, vista mċajpra jew problemi oħra biex tara. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni magħrufa bħala PRES (ara sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli). It-tabib tiegħek jista' jagħmillek test biex jiċċekkja jekk inti żviluppajt PRES u se jwaqqaf it-trattament b'Xospata jekk jiġi kkonfermat li għandek PRES.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiegħu Xospata:

- jekk għandek disturb fir-ritmu tal-qalb, bħal taħbit tal-qalb irregolari jew kundizzjoni magħrufa bħala titwil tal-QT (ara sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli).
- jekk għandek storja medika ta' livelli baxxi tal-imluħa potassium jew magnesium fid-demm, għax dan jista' jżid ir-riskju ta' ritmu tal-qalb mhux normali.
- jekk għandek uġiġħ qawwi fil-parti ta' fuq taż-żaq u d-dahar, dardir u rimettar. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).

Monitoraġġ addizzjonali waqt it-trattament b'Xospata

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm regolari qabel u waqt it-trattament b'Xospata. Barra minn hekk it-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-qalb regolarment qabel u waqt it-trattament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Xospata lil tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għax mhuwiex magħruf jekk hux sigur u effettiv f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Xospata

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Xospata jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu dawn il-mediċini, jew dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Xospata.

B'mod partikulari, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini li jintużaw għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer bħal mitoxantrone jew methotrexate;
- mediċini li jintużaw għall-kura tat-tuberkulożi - bħal rifampicin;
- mediċini li jintużaw għall-kura tal-epilessija, bħal phenytoin;
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' nfezzjonijiet fungali bħal voriconazole, posaconazole jew itraconazole;
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali bħal erythromycin, clarithromycin jew azithromycin;
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni) bħal captopril jew carvedilol;
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm (iperglicemija) bħal metformin;
- mediċini li jintużaw għat-tnaqqis tal-livelli tal-kolesterol bħal rosuvastatin;
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) bħal ritonavir;
- mediċini li jintużaw għall-kura tad-depressjoni bħal escitalopram, fluoxetine jew sertraline;
- mediċini użati biex jittrattaw problemi tal-qalb, bħal digoxin;
- mediċini użati biex jipprevjenu emboli tad-demm, bħal dabigatran etexilate;
- St. John's wort (magħrufa wkoll bħala *Hypericum perforatum*), mediċina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża biex tittratta depressjoni.

Jekk normalment tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jibdilha u jippreskrivilek mediċina differenti matul it-trattament b'Xospata.

Tqala u treddiġh

Xospata jista' jikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx tiegħek u m'għandux jintuża waqt

it-tqala. Nisa li qed jiehdu Xospata u li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt it-trattament b'Xospata u għal mill-inqas 6 xhur wara li jwaqqfu Xospata. Jekk inti tuża kontraċettiv ormonali, għandek tuża wkoll metodu barriera, bħal kondom jew dijaframma. Irġiel li jiehdu Xospata li jkollhom imsieħba li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt it-trattament b'Xospata u għal mill-inqas 4 xhur wara li twaqqaf it-trattament.

Mhux magħruf jekk Xospata jgħaddix fil-ħalib tas-sider u jekk jistax jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'Xospata u għal mill-inqas xahrejn wara li twaqqaf it-trattament.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok sturdut wara li tiehu Xospata. Jekk jigri dan, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif għandek tiehu Xospata

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Xospata jittiehed mill-ħalq bħala pilloli.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek x'doża ta' Xospata għandek tiehu. Id-doża rakkomandata hija ta' 120 mg (tliet pilloli) darba kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jzidlek jew inaqqaslek id-doża jew li temporanjament iwaqqaf it-trattament. Komplu t-trattament fid-doża li għaliha tak riċetta t-tabib tiegħek.

Tiehu Xospata

- Hu Xospata darba kuljum fl-istess ħin kuljum.
- Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma.
- Taqsamx jew tfarrakx il-pilloli.
- Xospata jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Komplu hu Xospata għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Xospata aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, ieqaf hu Xospata u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Xospata

Jekk tinsa tiehu Xospata fil-ħin tas-soltu, hu d-doża tas-soltu hekk kif tiftakar fl-istess jum u hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu l-għurnata ta' wara. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Xospata

Tiqafx tiehu din il-medicina hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Jista' jkun hemm dewmien fir-rispons; għalhekk, kompli hu Xospata għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji possibbli jistghu jkunu serji:

- **Sindrome ta' differenzazzjoni.** Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatement jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi: deni, problemi biex tiehu n-nifs, raxx, sturdament jew mejt, zieda rapida fil-piż, nefha f'dirghajk jew riglej. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' kundizzjoni maghrufa b'halha sindrome ta' differenzazzjoni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni).
- **Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)** Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatement jekk ikollok aċċessjoni, ugiġh ta' ras li taqleb għall-aġar malajr, konfużjoni, jew problemi oħra bil-vista. Kien hemm rapporti mhux komuni ta' kundizzjoni li tinvolvi l-moħħ, f'pazjenti trattati b'Xospata, maghrufa b'halha PRES (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna).
- **Problemi bir-ritmu tal-qalb (titwil tal-QT)** Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatement jekk ikollok tibdil fir-ritmu tal-qalb tieghek, jew jekk thossok sturdut, ikollok mejt, jew thossok hażin. Xospata jista' jikkawża problema tal-qalb maghrufa b'halha titwil tal-QT (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni).

Effetti sekondarji oħrajn possibbli

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- dijarea
- dardir
- stitikezza
- gheja
- nefha minhabba żamma ta' fluwidu (edema)
- telf ta' enerġija, dgħufija (astenja)
- riżultati ta' testijiet tad-demem mhux normali: livelli għoljin tal-creatine phosphokinase fid-demem (li jindikaw il-funzjoni tal-muskoli jew tal-qalb), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) u/jew alkaline phosphatase fid-demem (li jindikaw il-funzjoni tal-fwied)
- ugiġh fir-rigħel jew fid-driegħ
- ugiġh fil-ġogi (artralġja)
- ugiġh fil-muskoli (mijalġja)
- sogħla
- qtugħ ta' nifs (dispneja)
- sturdament
- pressjoni tad-demem baxxa (ipotensjoni)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb, li, jekk ikun sever, jista' jnaqqas il-kapaċità tal-qalb li tippompja d-demem (effużjoni mill-perikardju)
- sens vag ta' skonfort, ma thossoks sew (telqa)
- reazzjoni allergika severa ta' theddida għall-ħajja, eż., nefha fil-ħalq, ilsien, wiċċ u gerżuma, ħakk, urtikarja (reazzjoni anafilattika)
- ebusija tal-muskoli
- tgħaddi inqas awrina, nefha f'riglej (sinjali ta' ħsara fil-kliwi f'daqqa)
- infjammazzjoni tal-qalb (perikardite)
- insuffiċjenza tal-qalb

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xospata

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xospata

- Is-sustanza attiva hi gilteritinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' gilteritinib (bħala fumarate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: mannitol (E421), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa, magnesium stearate, hypromellose, talc, macrogol, titanium dioxide, iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Xospata u l-kontenut tal-pakkett

Xospata 40 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma pilloli miksija b'rita tondi ta' lewn isfar ċar, bil-logo tal-kumpanija u '235' imnaqqxin fuq naħa waħda tal-pillola.

Il-pilloli jiġu pprovduti f'folji u huma disponibbli f'pakketti li fihom 84 pillola miksija b'rita (4 -folji ta' 21 pillola miksija b'rita).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
In-Netherlands

Manifattur

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +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

Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Tel: +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 4401300

România

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>