KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOSPATA 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:
Her film kaplı tablet 40 mg gilteritinibe eşdeğer 44,2 mg gilteritinib fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Aynı yüzünde firma logosu ve "235" bulunan çentikli, yuvarlak, açık sarı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XOSPATA, FLT3 mutasyonu olan yetişkin relaps veya refrakter akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının tedavisinde monoterapi olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve kullanım şekli

XOSPATA tedavisine, anti-kanser tedavilerinin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlanmalı ve tedavi, bu hekimin gözetiminde sürdürülmelidir.

Gilteritinib kullanmadan önce, relaps veya refrakter AML hastalarında valide edilmiş bir testle FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) mutasyonunun (internal tandem duplikasyonu [ITD] veya tirozin kinaz domain [TKD]) doğrulanması gerekmektedir.

XOSPATA hastalarda hematopoetik kök hücre nakli (KHN) sonrasında tekrar başlatılabilir (bkz. Tablo 1).

Pozoloji
Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 120 mg gilteritinibdir (üç adet 40 mg tablet).
Tedavi başlatılmadan önce, tedavinin 15. gününde ve tedavi süresince aylık olarak kreatin fosfokinaz dahil olmak üzere kan biyokimyası değerlendirilmelidir.

Gilteritinib tedavisi başlatılmadan önce, 1. döngünün 8. ve 15. günlerinde ve sonrasındaki üç aylık tedavi başlatılmadan önce elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Üreme potansiyeli olan kadınlara, XOSPATA tedavisine başlamadan önceki 7 gün içinde gebelik testi yaptırmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Hasta XOSPATA ile klinik olarak yarar görmeyene veya kabul edilemeyecek toksisite gelişinceye kadar tedaviye devam edilmelidir. Yanıt gecikebileceği için reçete edilen dozda tedaviye 6 aya kadar devam edilmesi, klinik yanıta zaman vermek için düşünülmelidir.

4 haftalık tedaviden sonra yanıt görülmediği durumda (hasta kompozit tam remisyona [TRc], ulaşmamışsa), tolere edilebilecekse veya klinik açıdan gerekliyse, doz günde bir kez 200 mg'a (beş adet 40 mg tablet) çıkartılabilir.

Doz değişiklikleri

Tablo 1: Relaps veya refrakter AML hastalarında XOSPATA dozlamasına ara verilmesi, dozun azaltılması veya kesilmesi

Kriterler	**XOSPATA dozu**
Diferansiyasyon (farklılaşma) sendromu	• Eğer diferansiyasyon (farklılaşma) sendromu şüphesi varsa, kortikosteroid uygulayınız ve hemodinamik monitorizasyon izleme başlatınız (bkz. Bölüm 4.4). • Kortikosteroid başlatıldıktan sonra 48 saatten daha uzun süre devam eden şiddetli bulgular ve/veya semptomlar devam ederse, gilteritinibe ara veriniz. • Bulgular ve semptomlar grade 2[a] veya daha düşük bir grade'e düşerse gilteritinibe aynı dozda devam ediniz.
Posterior geri dönüşlü (reversibl) ensefalopati sendromu	• Gilteritinibi kesiniz.
QTcF aralığı >500 milisaniye	• Gilteritinibe ara veriniz. • QTc aralığı başlangıca göre ±30 milisaniyeye dönerse veya ≤ 480 milisaniye olursa gilteritinibe azaltılmış dozda (80 mg olarak veya 120 mg[b]) devam ediniz.
QTcF aralığının 1. döngünün 8. gününde EKG'de >30 milisaniye artması	• 9. günde EKG ile doğrulayınız. • Doğrulanırsa, dozu 80 mg'a inmeyi düşününüz.
Pankreatit	• Pankreatit düzelinceye kadar gilteritinibe ara veriniz. • Gilteritinib tedavisine azaltılmış dozda (80 mg veya 120 mg[b]) devam ediniz.
Tedaviyle ilişkili olduğu düşünülen diğer grade 3[a] veya daha yüksek toksisiteler	• Toksisite düzelinceye veya grade 1'e[a] düşünceye kadar gilteritinibe ara veriniz. • Gilteritinib tedavisine azaltılmış dozda (80 mg veya 120 mg[b]) devam ediniz.
Planlı hematopoetik kök hücre nakli (KHN)	• Hematopoetik kök hücre nakli (KHN) için hazırlama rejiminin uygulanmasından bir hafta önce gilteritinib tedavisine ara veriniz. • Engrafman başarılı olduğunda, hastada Grade ≥2 graft-versus-host-hastalığı yoksa ve TRc varsa,

	hematopoetik kök hücre naklinden 30 gün sonra tedaviye devam edilebilir.[c]

a. Grade 1: Hafif, Grade 2: Orta, Grade 3: Ciddi, Grade 4: Yaşamı tehdit edicidir.
b. Günlük doz 120 mg'dan 80 mg'a veya 200 mg'dan 120 mg'a azaltılabilir.
c. TRc tüm TR'lerin (CP, TRp ve TRi) tümünün remisyon oranı olarak tanımlanır, (TR tanımı için bkz. Bölüm 5.1), TRp (trombositlerde tam düzelmenin olmadığı[<100 $x10^9$/L] TR'ye ulaşma) ve TRi'nin (trombositlerde tam düzelmenin olduğu veya olmadığı residual nötropeni <$1x10^9$/L ile birlikte hematolojik tam düzelmenin olmadığı tüm TR kriterlerine ulaşma) tümündeki remisyon oranı olarak tanımlanmaktadır.

Uygulama şekli:
XOSPATA oral kullanım içindir.

Tabletler yemekle birlikte veya yemek olmaksızın alınabilir. Tabletler suyla birlikte bütün halde yutulmalıdır ve kırılmamalı veya ezilmemelidir.

XOSPATA her gün aynı zamanda uygulanmalıdır. Doz atlanırsa veya olması gereken zamanda alınmazsa, doz aynı gün içinde mümkün olan en kısa sürede alınmalı ve hastalar ertesi gün normal ilaç kullanma zamanına geri dönmelidirler. Dozdan sonra kusma olursa, hastalar başka bir doz almamalı, fakat ertesi gün normal ilaç kullanma zamanına geri dönmelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Karaciğer yetmezliği
Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta derece (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililik kanıtlanmadığı için, bu popülasyonda XOSPATA önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği
Hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda gilteritinib maruziyeti artabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon
XOSPATA'nın 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Pediatrik popülasyonda kullanıma dair veri bulunmamaktadır. $5HT_{2B}$'ye *in vitro* bağlandığı için, 6 aylıktan küçük hastaların kardiyak gelişimine potansiyel etkisi bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.5).

Geriyatrik popülasyon
65 yaş ve üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diferansiyasyon (farklılaşma) sendromu
Gilteritinib diferansiyasyon sendromuyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Diferansiyasyon sendromu miyeloid hücrelerinin hızlı proliferasyonu ve diferansiyasyonuyla ilişkilidir ve tedavi edilmezse yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir. Diferansiyasyon sendromunun semptomları ve klinik bulguları arasında ateş, dispne, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem, hipotansiyon, hızlı kilo alma, periferik ödem, döküntü ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır.

Diferansiyasyon sendromundan şüphelenilirse, semptomlar düzelene kadar hemodinamik izlem eşliğinde kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Kortikosteroid başladıktan sonra 48 saatten daha uzun süren şiddetli bulgu ve/veya belirtiler devam ederse, bulgu ve belirtilerin şiddeti azalana kadar XOSPATA tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Semptomlar ortadan kalktıktan sonra kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltılabilir. Kortikosteroid tedavisi en az 3 gün daha uygulanmalıdır. Kortikosteroid tedavisinin zamanından önce bırakıldığı durumlarda diferansiyasyon sendromu semptomları tekrar edebilir.

Posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu
XOSPATA alan hastalarda posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu (PRES) olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). PRES seyrek görülen, geri dönüşlü bir nörolojik hastalıktır ve nöbet, baş ağrısı, konfüzyon, görsel ve nörolojik bozukluklar, eşlik eden veya etmeyen ilişkili hipertansiyon ve değişken mental durum dahil olmak üzere hızla gelişen semptomlarla kendini gösterebilmektedir. PRES'ten şüphelenilirse, kraniyal görüntüleme ile tercihen manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile doğrulanmalıdır. PRES gelişen hastalarda XOSPATA'nın kesilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

QT aralığı uzaması
Gilteritinib, uzamış kardiyak ventriküler repolarizasyon (QT aralığı) ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Gilteritinib tedavisinin ilk üç ayı içinde QT uzaması gözlemlenebilir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, 1. döngünün 8. ve 15. günlerinde ve sonraki üç aylık tedavi başlamadan önce elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir. İlişkili kardiyak öyküsü olan hastalara dikkat edilmelidir. Hipopotasemi veya hipomagnezemi, QT uzaması riskini arttırabilir. Bu nedenle hipopotasemi veya hipomagnezemi XOSPATA tedavisinden önce veya tedavi sırasında düzeltilmelidir.

QTcF >500 milisaniye olan hastalarda XOSPATA tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

QT uzaması olayından sonra gilteritinib tedavisinin tekrar başlatılmasına ilişkin karar, faydalar ve riskler dikkatle değerlendirilerek verilmelidir. XOSPATA azaltılmış dozda tekrar başlatılırsa, 15 günlük doz uygulamasından sonra ve sonraki izleyen üç ay boyunca ayın başında tedavi başlatılmadan önce EKG çekilmelidir. Klinik çalışmalarda, 12 hastada QTcF >500 milisaniye görülmüştür. Üç hastada tedaviye ara verilip, tedavi tekrar başlandığında, QT uzaması tekrar etmemiştir.

Pankreatit
Pankreatit olguları bildirilmiştir. Pankreatite işaret eden bulgu ve belirtiler gelişen hastalar değerlendirilmeli ve izlenmelidir. XOSPATA'ya ara verilmeli, pankreatit bulgu ve belirtileri geçtikten sonra XOSPATA'ya azaltılmış bir dozda tekrar başlanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda gilteritinib maruziyeti artabilir. Hastalar, XOSPATA uygulaması sırasında toksisite ve QT uzaması açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Etkileşimler

CYP3A/P-gp indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması gilteritinib maruziyetinin azalmasına ve sonuç olarak etkinlik kaybı gibi bir riske yol açabilir. Bu nedenle, gilteritinibin güçlü CYP3A4/P-gp indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A, P-gp ve/veya meme kanseri direnç proteininin (BCRP) güçlü inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle birlikte gilteritinib reçete edileceği zaman dikkat edilmelidir, çünkü bu ilaçlar gilteritinib maruziyetinde artışa neden olabilir. CYP3A, P-gp ve/veya BCRP aktivitesini güçlü şekilde inhibe etmeyen alternatif tıbbi ürünler düşünülmelidir. Tatmin edici terapötik alternatiflerin bulunmadığı durumlarda, hastalar gilteritinib uygulaması sırasında toksisite açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Gilteritinib, $5HT_{2B}$ reseptörü veya sigma spesifik olmayan reseptörlerini hedef alan tıbbi ürünlerin etkilerini azaltabilir. Bu nedenle, hastanın tedavisi için gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gilteritinibin bu ürünlerle eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Embriyofetal toksisite ve kontrasepsiyon

Gebe kadınlar fetüsle ilişkili potansiyel risk açısından bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3). Üreme potansiyeli olan kadınlara XOSPATA tedavisine başlamadan önceki yedi gün içinde bir gebelik testi yapmaları ve XOSPATA tedavisi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra en az 6 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir. Hormonal kontraseptif kullanan kadınlar, bariyer kontrasepsiyon metodunu da kontrasepsiyona eklemelidir. Üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkeklere XOSPATA tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 4 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gilteritinib primer olarak CYP3A enzimleri tarafından metabolize edilmektedir ve bu enzimler eş zamanlı uygulanan çeşitli tıbbi ürünler tarafından indüklenebilmekte veya inhibisyona uğratılabilmektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin XOSPATA üzerindeki etkileri

CYP3A/P-gp indükleyicileri

XOSPATA'nın güçlü CYP3A/P-gp indükleyicileriyle (örn. fenitoin, rifampin ve St. John's wort (sarı kantaron)) eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır, çünkü bu ilaçlar gilteritinibin plazma konsantrasyonlarını düşürebilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda tek doz 20 mg gilteritinib ile güçlü bir CYP3A/P-gp indükleyicisi olan rifampisinin (600 mg) eş zamanlı uygulanması, yalnızca tek doz gilteritinib uygulanan gönüllülere kıyasla gilteritinibin ortalama C_{maks} değerini % 27, ortalama EAA_{inf} değerini ise % 70 oranında azaltmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A, P-gp ve/veya BCRP inhibitörleri

Güçlü CYP3A, P-gp ve/veya BCRP inhibitörleri (örn. vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, klaritromisin, eritromisin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azitromisin) gilteritinibin plazma

konsantrasyonlarını arttırabilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde, 10 mg gilteritinib ile güçlü bir CYP3A, P-gp ve/veya BCRP inhibitörü olan itrakonazolün (28 gün boyunca günde bir kez 200 mg) eş zamanlı uygulaması, yalnızca tek doz gilteritinib uygulanan gönüllülerle karşılaştırıldığında gilteritinibin ortalama C_{maks} değerini % 20 oranında, ortalama EAA_{inf} değerini 2,2 kat arttırmıştır. Gilteritinib maruziyeti, güçlü bir CYP3A, P-gp ve/veya BCRP inhibitörüyle eş zamanlı uygulandığında relaps veya refrakter AML hastalarında yaklaşık 1,5 kat yükselmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

XOSPATA'nın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

İnhibitör veya indükleyici olarak gilteritinib
Gilteritinib *in vivo* CYP3A4 inhibitörü ya da indükleyicisi veya MATE1 inhibitörü değildir. FLT3 mutasyonu olan relaps veya refrakter AML hastalarında 15 gün boyunca günde bir kez gilteritinib ile (300 mg) eş zamanlı uygulandığında duyarlı bir CYP3A4 substratı olan midazolamın farmakokinetiği anlamlı ölçüde artmamıştır (C_{maks} ve EAA yaklaşık % 10 artmıştır). Ayrıca, FLT3 mutasyonu olan relaps veya refrakter AML hastalarında 15 gün boyunca günde bir kez gilteritinib ile (200 mg) eş zamanlı uygulandığında duyarlı bir MATE1 substratı olan sefaleksinin farmakokinetiği anlamlı ölçüde değişmemiştir (C_{maks} ve EAA % 10'dan daha az oranda azalmıştır).

Gilteritinib, *in vitro* P-gp, Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) ve Organik Katyon Taşıyıcı 1 (OCT1)'in bir inhibitörüdür. Klinik veri mevcut olmadığı için, gilteritinibin terapötik dozlarda bu taşıyıcıları inhibe etme olasılığı dışlanamamaktadır. Gilteritinibin, P-gp (örn. digoksin, dabigatran eteksilat), BCRP (örn. mitoksantron, metotreksat, rosuvastatin) ve OCT1'in (örn. metformin) substratlarıyla birlikte uygulanacağı durumlarda dikkat edilmesi önerilmektedir.

$5HT_{2B}$ reseptörü veya sigma spesifik olmayan reseptörü
İn vitro verilere göre, gilteritinib $5HT_{2B}$ reseptörü veya spesifik olmayan sigma reseptörünü hedef alan tıbbi ürünlerin (selektif serotonin geri alım inhibitörleri örn. essitalopram, fluoksetin, sertralin) etkilerini azaltabilmektedir. Hastanın tedavisi için gerekli olduğu düşünülmüyorsa, bu ürünlerin XOSPATA ile eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Üreme potansiyeli olan kadınlarda XOSPATA tedavisine başlamadan yedi gün önce gebelik testi yapılması önerilmektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aya kadar etkili kontrasepsiyon (gebe kalma oranı % 1'den düşük olan yöntemler) kullanılması tavsiye edilmektedir. Gilteritinibin hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, hormonal kontraseptif kullanan kadınlar ilave bir bariyer kontrasepsiyon metodu kullanmalıdır. Üreme potansiyeli olan erkekler XOSPATA tedavisi sırasında ve son XOSPATA dozundan sonra en az 4 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi
Gilteritinibin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir.

Gilteritinibin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri yoktur veya sınırlıdır. Sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları, gilteritinibin fetal büyümeyi baskıladığını, embriyofetal ölümlere ve teratojenisiteye yol açtığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

XOSPATA'nın gebelik döneminde ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi
Gilteritinibin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut hayvan verileri, gilteritinibin ve metabolitlerinin süt veren sıçanların sütüne geçtiğini ve süt yoluyla yavru sıçanların dokularına dağıldığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Emzirilen çocuk üzerindeki risk göz ardı edilemez. XOSPATA ile tedavi sırasında ve son XOSPATA dozundan sonraki en az iki ay boyunca emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Gilteritinibin insan fertilitesi üzerindeki etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Gilteritinibin araç ve makine kullanımı üzerinde minör bir etkisi bulunmaktadır. XOSPATA alan hastalarda baş dönmesi ve sersemlik hali rapor edilmiştir ve hastanın araç veya makine kullanma becerisi değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
XOSPATA'nın güvenliliği, en az bir doz 120 mg gilteritinib almış, 319 relaps veya refrakter AML hastasında incelenmiştir.

Gilteritinib ile en yaygın görülen advers reaksiyonlar alanin aminotranferaz düzeyinde (ALT) artış (% 82,1), aspartat aminotransferaz düzeyinde (AST) artış (% 80,6), kan alkalin fosfataz düzeyinde artış (% 68,7),kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış (% 53,9), diyare (% 35,1), yorgunluk (% 30,4), bulantı (% 29,8), kabızlık (% 28,2), öksürük (% 28,2), periferik ödem (% 24,1), dispne (% 24,1), baş dönmesi ve sersemlik hali (% 20,4), hipotansiyon (% 17,2), ekstremitelerde ağrı (% 14,7), asteni (% 13,8), artralji (% 12,5) ve miyaljidir (% 12,5).

En sık bildirilen ciddi advers reaksiyonlar akut böbrek hasarı (% 6,6), diyare (% 4,7), ALT artışı (% 4,1), dispne (% 3,4), AST artışı (% 3,1) ve hipotansiyondur (% 2,8). Klinik açıdan anlamlı diğer advers reaksiyonlar arasında diferansiyasyon sendromu (% 2,2), elektrokardiyogramda QT uzaması (% 0,9) ve posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu (% 0,6) bulunmaktadır.

Advers reaksiyonların tablosal listesi
Klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklık kategorisine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şu düzende tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000

ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilere göre tahmin edilemiyor). Advers reaksiyonlar her bir sıklık grubunda azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Tablo 2: Advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	% Tüm Seviyeler	Seviye ≥% 3	Sıklık kategorisi
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Anafilaktik reaksiyon	1,3	1,3	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Sersemlik hali	20,4	0,3	Çok yaygın
Posterior reversibl ensefalopati sendromu	0,6	0,6	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar			
Elektrokardiyogramda QT uzaması	8,8	2,5	Yaygın
Perikardiyal efüzyon	4,1	0,9	Yaygın
Perikardit	1,6	0	Yaygın
Kalp yetmezliği	1,3	1,3	Yaygın
Vasküler hastalıklar			
Hipotansiyon	17,2	7,2	Çok yaygın
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar			
Öksürük	28,2	0,3	Çok yaygın
Dispne	24,1	4,4	Çok yaygın
Diferansiyasyon sendromu	3,4	2,2	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar			
Diyare	35,1	4,1	Çok yaygın
Bulantı	29,8	1,9	Çok yaygın
Kabızlık	28,2	0,6	Çok yaygın
Hepato-bilier hastalıklar			
Alanin aminotransferaz artışı*	82,1	12,9	Çok yaygın
Aspartat aminotransferaz artışı*	80,6	10,3	Çok yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Kan kreatin fosfokinaz artışı*	53,9	6,3	Çok yaygın
Kan alkalin fosfokinaz artışı*	68,7	1,6	Çok yaygın
Ekstremitelerde ağrı	14,7	0,6	Çok yaygın
Artralji	12,5	1,3	Çok yaygın
Miyalji	12,5	0,3	Çok yaygın
Kas-iskelet ağrısı	4,1	0,3	Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Akut böbrek hasarı	6,6	2,2	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk	30,4	3,1	Çok yaygın
Periferik ödem	24,1	0,3	Çok yaygın
Asteni	13,8	2,5	Çok yaygın
Halsizlik	4,4	0	Yaygın

* Sıklık merkezi laboratuvar değerlerine göredir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Diferansiyasyon sendromu
Klinik çalışmalarda XOSPATA ile tedavi edilen 319 hastadan 11'i (% 3) diferansiyasyon sendromu yaşamıştır. Diferansiyasyon sendromu, miyeloid hücrelerinin hızlı proliferasyonu ve diferansiyasyonuyla ilişkilidir ve tedavi edilmezse yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir.

XOSPATA ile tedavi edilen hastalarda diferansiyasyon sendromunun semptomları ve klinik bulguları arasında ateş, dispne, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem, hipotansiyon, hızlı kilo alma, periferik ödem, döküntü ve böbrek disfonksiyonu bulunmaktadır. Bazı olgularda eşzamanlı akut febril nötrofilik dermatoz görülmüştür. Diferansiyasyon sendromu XOSPATA tedavisinin başlatılmasından sonraki birinci gün gibi erken bir zamandan 82. güne kadar olan zaman diliminde eşzamanlı lökositoz ile veya lökositozsuz olarak oluşmuştur. Diferansiyasyon sendromu yaşayan 11 hastadan 9'u (% 82) tedaviden veya XOSPATA'ya ara verildikten sonra iyileşmiştir. Diferansiyasyon sendromu şüphesi olan olgular için öneriler Bölüm 4.2 ve 4.4'te bulunmaktadır.

PRES
Klinik çalışmalarda XOSPATA ile tedavi edilen 319 hastadan % 0,6'sı posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu (PRES) yaşamıştır. PRES seyrek görülen, geri dönüşlü bir nörolojik hastalıktır ve nöbet, baş ağrısı, konfüzyon, görsel ve nörolojik bozukluklar, eşlik eden veya etmeyen ilişkili hipertansiyon dahil olmak üzere hızla gelişen semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

QT uzaması
Klinik çalışmalarda 120 mg gilteritinib ile tedavi edilen ve başlangıç sonrası QTc değeri olan 317 hastadan 4'ünde (% 1) QTcF >500 milisaniyeye ulaşmıştır. Buna ek olarak, tüm dozlarda, relaps/refrakter AML'si olan 12 hastada (% 2,3) başlangıç sonrası maksimum QTcF aralığı > 500 milisaniye olmuştur (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

XOSPATA'nın bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, XOSPATA ile tedavi durdurulmalıdır. Hastalar advers reaksiyon bulgu ve belirtileri açısından dikkatli biçimde izlenmelidir ve ilacın yarı ömrünün 113 saat gibi uzun bir süre olduğu göz önünde bulundurularak uygun semptomatik ve destekleyici tedaviler başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EX13

Etki mekanizması
Gilteritinib fumarat bir FLT3 ve AXL inhibitörüdür.

Gilteritinib, FLT3-ITD, FLT3-D835Y ve FLT3-ITD-D835Y dahil olmak üzere ekzojen olarak FLT3 eksprese eden hücrelerde FLT3 reseptör sinyalizasyonunu ve proliferasyonunu inhibe etmekte ve FLT3-ITD eksprese eden lösemi hücrelerinde apopitozu indüklemektedir.

Farmakodinamik etkiler
120 mg gilteritinib alan relaps veya refrakter AML hastalarında, *ex vivo* plazma inhibitör aktivitesi (PIA) tayininde karakterize edildiği gibi, FLT3 fosforilasyonunun önemli düzeydeki (>% 90) inhibisyonu hızla gerçekleşmiş (ilk dozdan sonraki 24 saat içinde) ve korunmuştur.

Uzamış QT aralığı
20 ila 450 mg aralığındaki gilteritinib dozlarında, başlangıç QTcF'deki değişimde konsantrasyona bağlı bir artış görülmüştür. Günlük 120 mg dozda ortalama kararlı durum C_{maks} değerinde (282,0 ng/mL) başlangıca göre öngörülen ortalama QTcF değişimi 4,96 milisaniye ve yukarı tek taraflı % 95 GA = 6,20 milisaniyedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Relaps veya refrakter AML

Aktif kontrollü Faz 3 çalışmasında (2215-CL-0301) etkililik ve güvenlilik değerlendirilmiştir.

ADMIRAL çalışması (2215-CL-0301)
ADMIRAL çalışması, LeukoStrat® CDx FLT3 Mutasyon Tayinine göre FLT3 mutasyonu belirlenmiş, yetişkin relaps veya refrakter AML hastalarında gerçekleştirilen bir açık etiketli, çok merkezli, randomize bir faz 3 klinik çalışmadır. Bu çalışmada, 371 hasta 2:1 oranında gilteritinib veya aşağıdaki kurtarma kemoterapilerinden birine randomize edilmiştir (gilteritinib kolunda 247, kurtarma kemoterapisi kolunda 124 hasta):

- 10 gün boyunca subkütan (SC) veya intravenöz (IV infüzyon) yoluyla günde iki kez 20 mg sitarabin (1. günden 10. güne kadar) (LoDAC)
- 7 gün boyunca SC veya IV yoldan günde bir kez 75 mg/m^2 azasitidin (1. günden 7. güne kadar)
- 5 gün boyunca IV yoldan günde bir kez 8 mg/m^2 mitoksantron, 100 mg/m^2 etoposid ve 1000 mg/m^2 sitarabin (1. günden 5. güne kadar) (MEC)
- 5 gün boyunca SC yoldan günde bir kez granülosit koloni uyarıcı faktör 300 microgram/m^2 (1. günden 5. güne kadar), 5 gün boyunca IV yoldan günde bir kez 30 mg/m^2 fludarabin (2. günden 6. güne kadar), 5 gün boyunca IV yoldan günde bir kez 2000 mg/m^2 sitarabin (2. günden 6. güne kadar), 3 gün boyunca IV yoldan günde bir kez 10 mg/m^2 idarubisin (2. günden 4. güne kadar) (FLAG-Ida).

Dahil edilen hastalar birinci basamak AML tedavisinden sonra relaps veya refrakter hastalardır ve geçmiş AML tedavisine ve önceden seçilen kemoterapiye (yani yüksek veya düşük yoğunlukta) verdikleri yanıta göre sınıflandırılmıştır. Çalışmaya çeşitli AML ile ilişkili sitogenetik anomalileri olan hastalar dahil edilmişse de, akut promiyelositik lösemi (APL) veya tedaviyle ilişkili AML hastaları hariç tutulmuştur.

On altı hasta çalışmaya randomize edilmiş, ancak çalışmada tedavi edilmemiştir (gilteritinib kolunda 1 hasta, kemoterapi kolunda 15 hasta). Gilteritinib kabul edilemez toksisite veya klinik fayda görülmeyene kadar günde bir kez oral yoldan 120 mg başlangıç dozunda verilmiştir. Advers reaksiyon yönetimi için dozun azaltılmasına, 120 mg başlangıç dozuna yanıt vermeyen hastalar için ise doz artışlarına izin verilmiştir.

Kurtarma kemoterapisi almak üzere önceden seçilmiş hastaların % 60,5'i yüksek yoğunluk, % 39,5'i düşük yoğunluk kollarına randomize edilmiştir. İlk döngüde verilen yanıta bağlı olarak iki döngüye kadar MEC ve FLAG-Ida verilmiştir. Kabul edilemez toksisite veya klinik fayda görülmeyene kadar sürekli 4 haftalık döngülerle LoDAC ve azasitidin verilmiştir.

Demografik ve başlangıç özellikleri her iki tedavi kolu arasında dengelidir. Randomizasyondaki medyan yaş gilteritinib kolunda 62 yaş (aralık 20 ila 84 yaş), kurtarma kemoterapisi kolunda ise, 62 yaştır (aralık 19 ila 85 yaş). Çalışmada hastaların % 42'si 65 yaşında veya daha yaşlıdır ve % 12'si 75 yaşında veya daha yaşlıdır. Hastaların % 54'ü kadındır. Çalışmadaki hastaların çoğunluğu beyazdır (% 59,3), % 27,5'i Asyalı, % 5,7's Siyahidir, % 4'ü diğer ırklardandır ve % 3,5'inin ise ırkı bilinmemektedir. Hastaların çoğunluğunun (% 83,8) ECOG performans skoru 0 veya 1'dir. Hastalarda teyit edilmiş mutasyonlar şunlardır: Tek başına FLT3-ITD (% 88,4), tek başına FLT-TKD (% 8,4) veya hem FLT3-ITD hem de FLT3-TKD (% 1,9). Hastaların % 12'si geçmişte başka bir FLT3 inhibitörüyle tedavi görmüştür. Hastaların çoğunluğunda orta dereceli risk sitogenetiği olan AML (% 73), % 10'unda kötü, % 1,3'ünde iyi, % 15,6'sında sınıflandırılmamış sitogenetiğe sahip AML bulunmaktadır.

Gilteritinib tedavisinden önce, hastaların % 39,4'ünde birincil refrakter AML vardı ve bu hastaların büyük bölümü 1döngü kemoterapi indüksiyon tedavisinden sonra refrakter olarak sınıflandırılmıştır; % 19,7'si allojeneik hematopoetik kök hücre naklinden (KHN) sonra relaps AML geliştirmiştir ve % 41 ise, allojeneik kök hücre nakli (KHN) görülmeden relaps olan AML geliştirmiştir.

Final analizin birincil etkililik sonlanım noktası, tedavi amaçlı popülasyonda (ITT) randomizasyondan itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen genel sağkalımdır (OS) (analiz edilen olay sayısı 261'dir). Gilteritinib koluna randomize edilen hastaların genel sağkalımı kemoterapi koluyla karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur (HR 0,637; % 95 GA 0,490 – 0,830; tek taraflı p değeri: 0,0004). Medyan OS gilteritinib alan hastalar için 9,3 ay iken, kemoterapi alan hastalar için 5,6 aydır. Etkililiği tam remisyon (TR)/kısmi hematolojik düzelme ile tam remisyon (TRh) oranı da desteklemektedir (bkz. Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 3: ADMIRAL çalışmasında relaps veya refrakter AML hastalarındaki genel sağkalım ve tam remisyon

	Gilteritinib (N=247)	**Kemoterapi (N=124)**
Genel sağkalım		
Ölüm, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Medyan ay sayısı (% 95 GA)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Tehlike oranı (% 95 GA)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-değeri (tek taraflı)	0,0004	
1 yıllık sağkalım oranı, % (% 95 GA)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Tam remisyon		
TR[a] (% 95 GA[b])	% 21,1 (16,1; 26,7)	% 10,5 (5,7; 17,3)
TRh[c] (% 95 GA[b])	% 13 (9; 17,8)	% 4,8 (1,8; 10,2)
TR/TRh (% 95 GA[b])	% 34 (28,1; 40,3)	% 15,3 (9,5; 22,9)

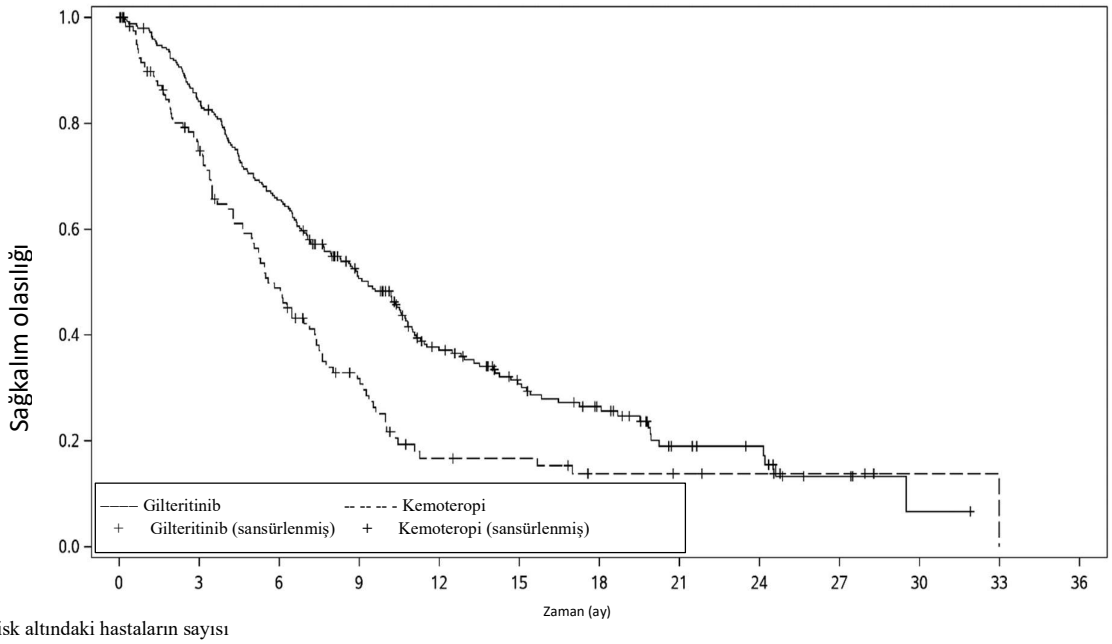
GA: güven aralığı

a. TR, mutlak nötrofil sayımı ≥1.0 x 10^9/L, trombosit ≥100 x 10^9/L, <% 5 blast ile normal kemik iliği sayımı, kırmızı kan hücresi, trombosit transfüzyonundan bağımsız olması ve ekstramedüller lösemi bulgusu olmaması olarak tanımlanmıştır.

b. % 95 GA oranı, binom dağılımına dayanan aynı metot kullanılarak hesaplanmıştır.

c. TRh, <% 5 ilik blastı, kısmi hematolojik iyileşme ile mutlak nötrofil sayımı ≥0,5x10^9/L ve trombosit ≥50x10^9/L, ekstramedüller lösemi bulgusu yok ve TR olarak sınıflandırılamayan olarak tanımlanmıştır.

Şekil 1: ADMIRAL çalışmasında genel sağkalım için [final analize ait] Kaplan-Meier eğrileri



Risk altındaki hastaların sayısı

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

TR/TRh'ye ulaşan hastalar için, ilk yanıta kadar geçen medyan zaman gilteritinib kolunda 3,7 ay (aralık 0,9 ila 10,6 ay), kurtarma kemoterapisi kolunda 1,2 aydır (aralık1 ila 2,6 ay). En iyi TR/TRh yanıtına kadar geçen medyan zaman gilteritinib kolunda 3,8 ay (aralık 0,9 ila 16 ay), kurtarma kemoterapisi kolunda 1,2 aydır (aralık: 1 ila 2,6 ay).

CHRYSALIS çalışması (2215-CL-0101)
Destekleyici Faz 1/2 doz arttırma çalışması 2215-CL-0101'e, kombinasyon doz grubunda (yani 80 mg, 120 mg veya 200 mg) daha önce 1 veya >1 basamak tedavi görmüş, FLT3 mutasyonu olan 157 AML hastası dahil edilmiştir; % 31,2'si önceden 1 basamak, % 68,8'i ise önceden >1 basamak tedavi görmüştür.

2215-CL-0101 çalışmasında önceden 1 basamaktan fazla tedavi görmüş olan hastalarda yanıt oranı (TR/TRh) 120 mg dozu için % 21,4, kombinasyon doz düzeyleri için % 15,7 olarak gözlenmiştir. Medyan OS ise, 120 mg dozu için 7,2 ay iken, kombinasyon doz düzeyleri için 7,1 ay idi.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Oral gilteritinib uygulamasından sonra, pik plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülerde ve relaps veya refrakter AML hastalarında yaklaşık 4 ve 6 saat aralığındaki medyan t_{maks} süresinde gözlemlenmiştir. Popülasyon FK modellemesine göre, gilteritinib 0,34 saatlik gecikme süresiyle birlikte tahmini 0,43 h^{-1} absorpsiyon hızında (k_a) birinci derece absorpsiyondan geçmektedir. Günde bir kez 120 mg'lık gilteritinib doz uygulamasından sonra medyan kararlı durum maksimum konsantrasyonu (C_{maks}) 282,0 ng/mL (% Varyasyon Katsayısı = 50,8), 24

saatlik doz aralığında plazma konsantrasyon eğrisi altındaki alan (EAA_{0-24}) 6180 ng.h/mL'dir (% Varyasyon Katsayısı = 46,4). Kararlı durum plazma düzeylerine günde bir kez dozlama ile 15 gün içinde yaklaşık 10 kat birikim ile ulaşılmaktadır.

Gıda etkisi
Sağlıklı yetişkinlerde, tek doz 40 mg gilteritinib yağ oranı yüksek bir öğünle birlikte uygulandığında, açlık durumundaki gilteritinib maruziyetiyle kıyasla gilteritinib C_{maks} % 26, EAA ise % 10'dan daha az oranda düşmüştür. Gilteritinib yağ oranı yüksek bir öğünle birlikte uygulandığında medyan t_{maks} 2 saat gecikmiştir.

Dağılım:
Merkezi ve periferik dağılım hacmi için popülasyon tahmini sırasıyla 1092 L ve 1100 L'dir. Bu verilere göre, gilteritinib plazma dışında yaygın olarak dağılım göstermektedir ve bu da yaygın doku dağılımı olduğuna işaret edebilir. İnsanlarda *in vivo* plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 90'dır ve gilteritinib esas olarak albümine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:
İn vitro verilere göre, gilteritinib esas olarak CYP3A4 aracılığı ile metabolize edilmektedir. İnsanlardaki birincil metabolitler arasında M17 (N-dealkilasyon ve oksidasyon ile oluşur), M16 ve M10 (ikisi de N-dealkilasyon ile oluşmaktadır) bulunmaktadır ve bu metabolitler hayvanlarda gözlemlenmiştir. Bu üç metabolitin hiçbiri toplam ana maruziyetin % 10'unu aşmamıştır. Metabolitlerin FLT3 ve AXL reseptörlerine karşı farmakolojik aktivitesi bilinmemektedir.

Taşıcıyı ilaç-ilaç etkileşimleri
İn vitro deneylerde, gilteritinibin bir P-gp substratı olduğu ve BCRP ve P-gp'yi, karaciğer OCT1'i klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda inhibisyona uğratma potansiyeli olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:
Tek doz [^{14}C]-gilteritinib uygulamasından sonra, gilteritinib esas olarak feçesle atılmaktadır ve uygulanan toplam dozun % 64,5'i feçeste geri kazanılmaktadır. Toplam dozun yaklaşık % 16,4'ü idrarda değişmemiş ilaç ve metabolitleri olarak atılmaktadır. Gilteritinib popülasyonda tahmini ortalama yarı ömrü 113 saat olacak şekilde bi-exponensiyel olarak azalmıştır. Popülasyon FK modeline göre, tahmini belirgin klirens (CL/F) 14,85 L/saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Genel olarak, gilteritinib relaps veya refrakter AML hastalarında 20 ila 450 mg doz aralığında tek ve çoklu doz uygulamasından sonra doğrusal, doz ile orantılı farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Relaps veya refrakter AML hastalarında gilteritinibin öngörülen maruziyetine yönelik intrinsik ve ekstrinsik kovaryansların etkisini değerlendirmek için bir popülasyon farmakokinetik analizi gerçekleştirilmiştir. Kovaryans analizi, yaş (20 ila 90) ve vücut ağırlığının (36 kg ila 157 kg) istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu göstermiştir; ancak gilteritinib maruziyetinde öngörülen değişim 2 kattan daha küçüktür.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin gilteritinibin farmakokinetiği üzerindeki etkileri hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta dereceli (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliğinde incelenmiştir. Sonuçlar hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde bağlanmamış gilteritinib maruziyetinin normal karaciğer işlevi olan gönüllülerde gözlemlenenlere benzer olduğuna

işaret etmektedir. Hafif karaciğer yetmezliğinin [NCI-ODWG'ye göre tanımlanmış] gilteritinib maruziyeti üzerindeki etkisi bir popülasyon FK modeli kullanılarak incelenmiştir ve sonuçlar normal karaciğer işlevine sahip tipik relaps veya refrakter AML hastasına göre öngörülen kararlı durum gilteritinib maruziyetinde çok az fark olduğunu göstermiştir.

Gilteritinib ağır (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Gilteritinibin farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL 15 - <30 mL/dk.) olan beş hastada ve son evre böbrek hastalığı (CrCL <15 mL/dk.) olan dört hastada değerlendirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla (n= 8) karşılaştırıldığında, şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda gilteritinibin ortalama C_{maks} değerinde 1,4 kat ve ortalama EAA_{inf} değerinde ise 1,5 kat bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda advers reaksiyonlar gözlemlenmemiştir fakat hayvanlarda klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerinde görülmüştür (güvenlilik farmakolojisi/tekrarlanan doz toksisitesi) ve klinik kullanımla olası ilişkileri aşağıdaki gibidir:

Güvenlilik farmakolojisi
Sıçanlarda, 30 mg/kg ve daha yüksek dozlarda idrar azalışı, 100 mg/kg dozunda ise dışkılamada azalma görülmüştür. Köpeklerde, 10 mg/kg ve daha yüksek dozlarda feçeste pozitif gizli kan sonucu, 30 mg/kg dozunda kan kalsiyum konsantrasyonunda düşüş, 100 mg/kg dozunda salivasyon ve kan kalsiyum konsantrasyonunda artış ve ardından düşüş görülmüştür. Bu değişiklikler klinik maruziyet düzeylerine benzer veya daha düşük plazma maruziyet düzeylerinde gözlemlenmiştir. Bu bulguların olası klinik önemi bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisitesi
Sıçanlar ve köpeklerde yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, toksisitenin hedef organları gastrointestinal kanal (köpeklerde hemoraji), lenfohematopoetik sistem (lenfosit nekrozu ve hematolojik parametrelerde değişimlerle birlikte kemik iliği hiposelüleritesi), göz (sıçanlarda enflamasyon ve lens opasitesi ve köpeklerde fundus renk değişimi, retinal vakuolizasyon), akciğer (sıçanlarda interstisyel pnömoni ve köpeklerde enflamasyon), böbrek (idrarda gizli kan pozitif reaksiyonuyla birlikte renal tübül değişimleri) ve karaciğer (hepatosit vakuolizasyon), mesane (epitel vakuolizasyon), epitelyal doku (ülser ve enflamasyon) ve fosfolipidoz (sıçanlarda akciğer ve böbreklerde) görülmüştür. Bu değişiklikler klinik maruziyet düzeylerine benzer veya daha düşük plazma maruziyet düzeylerinde gözlemlenmiştir. 4 haftalık iyileşme döneminin sonunda çoğu değişimin geri dönüşlü olduğu görülmüştür. Bu bulguların olası klinik önemi bilinmemektedir.
Genotoksisite
Gilteritinib *in vitro* gen mutasyonu veya kromozomal aberasyonu indüklememiştir. *İn vivo* mikronükleus testinde gilteritinibin farelerde mikronükleusları indükleme potansiyeli olduğu görülmüştür.

Üreme toksisitesi
Klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerindeki sıçanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarında gilteritinib fetal büyümede baskılama göstermiş, embriyofetal ölümlere ve teratojeniteye yol açmıştır. Sıçanlarda gilteritinibin plasenta yoluyla transfer edildiği ve bunun sonucuna maternal plazmada gözlemlenene benzer biçimde radyoaktivitenin fetüse geçtiği görülmüştür.

Gilteritinib emziren sıçanların sütüne geçmiştir ve maternal plazmadan daha yüksek süt konsantrasyonları görülmüştür. Gilteritinib süt emen sıçanlarda süt yoluyla beyin haricinde farklı dokulara dağılmıştır.

Jüvenil hayvan toksisitesi çalışması
Sıçanlarda yapılan jüvenil hayvan toksisitesi çalışmalarında, öldürücü en düşük doz düzeyi (2,5 mg/kg/gün) erişkin sıçanlara göre (20 mg/kg/gün) çok daha düşüktür. Erişkin sıçanlara benzer biçimde, gastrointestinal kanalın hedef organlardan biri olduğu belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz, düşük substitüsyon
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Talk
Makrogol
Titanyum dioksit
Demir oksit sarı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

21 film kaplı tablet içeren OPA/alüminyum/PVC/alüminyum blister.

Her ambalajda 84 film kaplı tablet bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.
Esentepe Mah. Bahar Sk.
Özdilek River Plaza Vyndham Grand Blok
No:13 İç Kapı No:39
34394 Şişli, İstanbul
Tel: 0212 440 08 00
Faks: 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

2021/393

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.10.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ