

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xospata 40 mg pilloli miksija b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' gilteritinib (bħala 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, bil-logo tal-kumpanija u '235' imnaqqxin fuq l-istess naħa.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Xospata huwa indikat bħala monoterapija fit-ttrattament 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-ttrattament b'Xospata għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Qabel jiehdu 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' jinbeda 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, inkluż creatine phosphokinase, għandhom jiġu vvalutati qabel il-bidu tat-ttrattament, f'jum 15 u darba fix-xahar għat-tul tat-ttrattament.

Għandu jsir elettrokardjogram (ECG) qabel il-bidu tat-ttrattament 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).

It-ttrattament 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	Dożaġġ ta' Xospata
Sindrome ta' differenzazzjoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk huwa suspettat sindrome ta' differenzazzjoni, aġti l-kortikosteroidi u ibda l-monitoraġġ emodinamiku (ara sezzjoni 4.4).</li> <li>Interrompi t-trattament b'gilteritinib jekk sinjali u/jew sintomi severi jippersistu għal aktar minn 48 siegħa wara l-bidu ta' kortikosteroidi.</li> <li>Kompli t-trattament b'gilteritinib fl-istess doża meta s-sinjali u sintomi jitjiebu għal Grad 2<sup>a</sup> jew inqas.</li> </ul>
Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri	Waqqaf gilteritinib.
Intervall ta' QTcF >500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompi t-trattament b'gilteritinib.</li> <li>Kompli gilteritinib b'doża mnaqqsa (80 mg jew 120 mg<sup>b</sup>) meta l-intervall ta' QTcF jirritorna għall-medda ta' 30 msec tal-linja bażi jew għal ≤480 msec.</li> </ul>
L-intervall tal-QTcF żdied bi >30 msec fuq l-ECG f'jum 8 ta' ċiklu 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ikkonferma b'ECG f'jum 9.</li> <li>Jekk ikun hemm konferma, ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal 80 mg.</li> </ul>
Pankreatite	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompi t-trattament b'gilteritinib sakemm il-pankreatite tghaddi.</li> <li>Kompli t-trattament b'gilteritinib b' doża mnaqqsa (80 mg jew 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Tossiċità ta' Grad 3 <sup>a</sup> jew oġġla oħra meqjusa li hi relatata mat-trattament.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompi t-trattament b'gilteritinib sakemm it-tossiċità tghaddi jew titjeb għal Grad 1<sup>a</sup>.</li> <li>Kompli t-trattament b'gilteritinib b' doża mnaqqsa (80 mg jew 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
HSCT ippjanata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompi t-trattament b'gilteritinib ġimgħa qabel l-għoti tal-kors ta' kondizzjonament għal HSCT.</li> <li>It-trattament jista' jitkompla 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<sup>c</sup>.</li> </ul>

- 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 b'ħala 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 10<sup>9</sup>/L)] u CRi (inkisbu l-kriterji kollha għal CR ħlief għal irkupru ematoloġiku mhux komplet b'newtropenija residwali ta' <1 x 10<sup>9</sup>/L bi jew mingħajr irkupru komplet tal-plejtlits.

Xospata għandu jingħata bejn wiehded u ieħor fl-istess hin kuljum. Jekk tinqabeż doża jew ma titteħidx fil-hin tas-soltu, id-doża għandha tingħata kemm jista' jkun malajr fl-istess jum, u u l-pazjenti

għandhom jergġghu lura għall-iskeda normali l-jum ta' wara. Jekk il-pazjenti jirremettu wara d-dożaġġ, m'għandhomx jieħdu doża oħra iżda għandhom jirritornaw għall-iskeda normali l-jum ta' wara.

#### *Anzjani*

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

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (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 C) billi s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx evalwati f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi 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 għewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Minhabba twaħħil *in vitro* ma' 5HT<sub>2B</sub> (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 jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma, u m'għandhomx jinqasmu jew jifarrku.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet 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-mijelojde 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-kliewi.

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, Xospata 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 jergġghu 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 kien qed jirċievu Xospata (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-mohħ, preferibbilment immaġni b'reżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging).

It-twaqqif ta' Xospata f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Intervall tal-QT imtawwal

Gilteritinib gie 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 kkorreguti qabel u waqt it-ttrattament b'Xospata.

Xospata 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 Xospata 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. Xospata 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-għoti ta' Xospata (ara sezzjoni 5.2).

#### Interazzjonijiet

L-għoti 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 wiehed joqgħod attent meta jippreskrivi gilteritinib fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A, P-gp u/jew proteina rezistenti għall-kancer tas-sider (BCRP) (bħal, iżda mhux limitati għal, voriconazole, itraconazole, posaconazole u clarithromycin) 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 sodisfacenti, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċitajiet waqt l-għoti ta' gilteritinib (ara sezzjoni 4.5).

Gilteritinib jista' jnaqqas l-effetti ta' prodotti mediċinali li huma mmirati fuq riċettur ta' 5HT<sub>2B</sub> 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'Xospata u li jużaw kontraċettiv effettiv matul it-ttrattament b'Xospata u għal mill-inqas 6 xhur wara li jitwaqqaf it-ttrattament. Nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera tal-kontraċezzjoni. Irgiel li jkollhom imsieħba nisa li jista' jkollhom tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv matul it-ttrattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Xospata.

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

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

##### Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq Xospata

###### *Indutturi ta' CYP3A/P-gp*

L-użu fl-istess ħin 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 waħda ta' 20 mg ta' gilteritinib, naqqas is- $C_{max}$  medju ta' gilteritinib b'27% u l-AUC<sub>inf</sub> medju b'70%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi li ngħataw doża waħda ta' gilteritinib waħdu (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 waħda 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<sub>inf</sub> medju relattiv għal individwi mogħtija doża waħda ta' gilteritinib waħdu. 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 oħrajn

###### *Gilteritinib bhala inibitur jew induttur*

Gilteritinib mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP3A4 jew inibitur ta' MATE1 *in vivo*. Il-farmakokinetika ta' midazolam (substrat sensitiv 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' cephalexin (substrat sensitiv 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*. Minħabba li m'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli, ma jistax jiġi eskluż li gilteritinib jista' jninibixxi dawn it-trasportaturi f'doża terapewtika. Kawtela hija rakkomandata 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<sub>2B</sub> 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<sub>2B</sub> jew riċettur sigma mhux speċifiku (eż., escitalopram, fluoxetine, sertraline). Evita l-użu fl-istess ħin ta' dawn il-prodotti mediċinali b'Xospata ħlief 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-ttrattament b'Xospata. 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-ttrattament. Mhux magħruf jekk gilteritinib jistax inaqqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali, u għalhekk nisa li jkun qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera ta' kontraċezzjoni. Irġiel b'potenzjal riproduttiv għandhom jingħataw parir li jużaw kontraċettiv effettiv matul it-ttrattament u għal

mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Xospata (ara sezzjoni 4.4).

#### Tqala

Gilteritinib jista' jikkawża hsara 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 teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Xospata mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi.

#### Treddigh

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

Riskju għal- tfal li qed jiġu mreda' mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b' Xospata 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 Xospata u dan għandu jiġi kkunsidrat waqt il-valutazzjoni tal-kapaċità ta' pazjent li jsuq jew iħaddem 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, zieda tal-alanine aminotransferase (ALT) (82.1%), zieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (80.6%), zieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm (68.7%), zieda tal-creatine phosphokinase fid-demmm (53.9%), dijarea (35.1%), għeja (30.4%), dardir (29.8%), stitikezza (28.2%), sogħla (28.2%), edema periferali (24.1%), qtugh ta' nifs (24.1%), sturdament (20.4%), pressjoni baxxa (17.2%), uġigh fl-estremitàjiet (14.7%), astenja (13.8%), artralġja (12.5%) u majalġja (12.5%).

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

#### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati hawn taħt skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (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**

Reazzjoni avversa tal-medicina	Il-Gradi Kollha %	Gradi $\geq 3$ %	Kategorija ta' frekwenza
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>			
Reazzjoni anafilattika	1.3	1.3	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>			
Sturdament	20.4	0.3	Komuni hafna
Sindrome ta' encefalopatija reversibbli posterjuri	0.6	0.6	Mhux komuni
<b>Disturbi fil-qalb</b>			
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	8.8	2.5	Komuni
Effużjoni mill-perikardju	4.1	0.9	Komuni
Perikardite	1.6	0	Komuni
Insufficjenza kardijaka	1.3	1.3	Komuni
<b>Disturbi vaskulari</b>			
Pressjoni baxxa	17.2	7.2	Komuni hafna
<b>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</b>			
Soghla	28.2	0.3	Komuni hafna
Qtugh ta' nifs	24.1	4.4	Komuni hafna
Sindrome ta' differenzazzjoni	3.4	2.2	Komuni
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>			
Dijarea	35.1	4.1	Komuni hafna
Dardir	29.8	1.9	Komuni hafna
Stitikezza	28.2	0.6	Komuni hafna
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			
Żieda fl-alanine aminotransferase*	82.1	12.9	Komuni hafna
Żieda fl-aspartate aminotransferase*	80.6	10.3	Komuni hafna
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm*	53.9	6.3	Komuni hafna
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm*	68.7	1.6	Komuni hafna
Ugħigh fl-estremitàjiet	14.7	0.6	Komuni hafna
Artralġja	12.5	1.3	Komuni hafna
Mijalġija	12.5	0.3	Komuni hafna
Ugħigh muskolu-skeletriku	4.1	0.3	Komuni
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>			
Hsara akuta fil-kliewi	6.6	2.2	Komuni
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>			
Għeja	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-ħajja jew fatali jekk ma jiġix trattat. Is-sintomi u s-sejbiet kliniċi ta' sindrome ta' differenzazzjoni f'pazjenti trattati b'Xospata inkludew deni, qtugh 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 dermatozi newtrofilika bid-deni akuta fl-istess hin. Is-sindrome ta' differenzazzjoni seħħ bejn jum wiehed u sa 82 jumwara l-bidu ta' Xospata u gie 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' jipprezenta sintomi li jevolvu malajr inkluż aċċessjoni, uġigħ ta' ras, konfużjoni, disturbi viżwali u newroloġiċi, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjati. Is-sintomi għaddeu wara twaqqif tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Titwil tal-QT*

Mit-317-il pazjent trattati b'gilteritinib 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 rrapportati 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 jirrapportaw 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 jinbeda, b'kunsiderazzjoni tal-half-life twila stmata li hi 113-il siegħa.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti 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-koncentrazzjoni 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<sub>max</sub> (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<sup>®</sup> 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/m<sup>2</sup> darba kuljum SC jew IV għal 7 ijiem (jiem 1 sa 7)
- mitoxantrone 8 mg/m<sup>2</sup>, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> u cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum IV għal 5 ijiem (jiem 1 sa 5) (MEC)
- fattur li jstimula l-kolonji ta' granulocyte 300 mcg/m<sup>2</sup> darba kuljum SC għal 5 ijiem (jiem 1 sa 5), fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum IV għal 5 ijiem (jiem 2 sa 6), cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum IV għal 5 ijiem (jiem 2 sa 6), idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum IV għal 3 ijiem (jiem 2 sa 4) (FLAG-Ida).

Il-pazjenti inklużi 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 anomalitajiet 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 wiehed fil-grupp ta' gilteritinib u 15-il pazjent fil-grupp ta' kimoterapija). Gilteritinib ingħata mill-halq b'doża tal-bidu ta' 120 mg kuljum sakemm kien hemm tossiċità inaċċettabbli jew nuqqas ta' benefiċċju kliniku. Tnaqqis fid-doża kien permess, biex jiġu mmaniġġjati 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 ngħataw sa żewġ ċikli skont ir-rispons fl-ewwel ċiklu. LoDAC u azacitidine ngħataw f'ċikli kontinwi ta' 4 ġimgħat 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 ċiklu wiehed 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, imkejjeġ 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' kimoterapja (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 kimoterapja. L-effikaċja kienet appoġġjata aktar bir-rata ta' remissjoni kompleta (CR, complete remission)/remissjoni kompleta bi rkupru ematologiku parzjali (CRh) (Tabella 3, Figura 1).

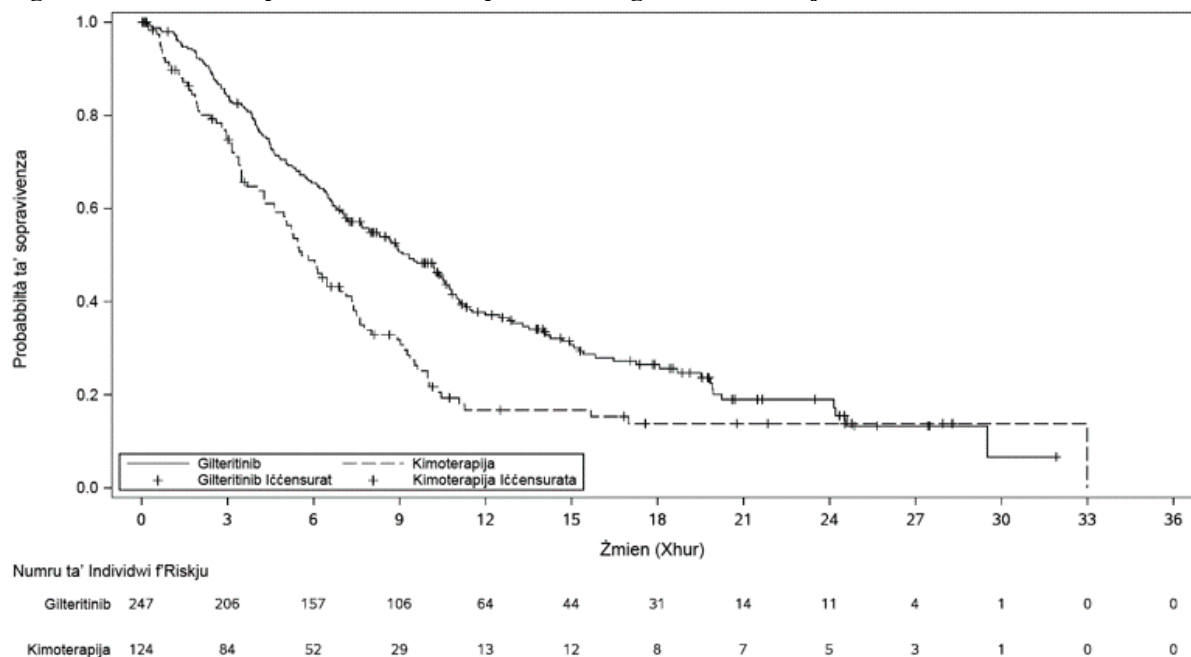
**Tabella 3: Sopravivenza globali u remissjoni kompleta f'pazjenti b'AML li rkadiet jew refrattorja fl-istudju ADMIRAL**

	<b>Gilteritinib (N=247)</b>	<b>Kimoterapja (N=124)</b>
<b>Sopravivenza totali</b>		
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)
<b>Remissjoni kompleta</b>		
CR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	21.1% (16.1, 26.7)	10.5% (5.7, 17.3)
CRh <sup>c</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	13% (9, 17.8)	4.8% (1.8, 10.2)
CR/CRh (95% CI <sup>b</sup> )	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, jeħtieġ li kienu ċelluli tad-demmm 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' kimoterapja ta' salvataġġ. Iż-żmien medjan għall-aħjar rispons ta' CR/CRh kien 3.8 xhur

(medda, 0.9 sa 16-il xahar) fil-grupp ta' gilteritinib u 1.2 xhur (medda: 1 sa 2.6 xhur) fil-grupp ta' kimoterapja 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 (jiġifieri, 80 mg, 120 mg jew 200 mg); 31.2% irċievew linja tat-trattament preċedenti waħda u 68.8% irċievew >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 rċievew aktar minn linja waħda ta' terapja 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-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xospata f'wiehed 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-għoti mill-ħalq ta' gilteritinib, l-oġġla 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'  $0.43 \text{ h}^{-1}$  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 inġhatat fl-istess hin ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam meta mqabbla ma' esponiment għal gilteritinib fi stat ta' sawm. It- $t_{max}$  medjan ġie mdewwem b'saħħtejn meta gilteritinib inġhata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam.

### 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 jeħel 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 oriġinali 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'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5).

### Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' [<sup>14</sup>C] -gilteritinib, gilteritinib hu primarjament eliminat mal-ippurgar b' 64.5% tad-doża mogħtija totali rkuprata fl-ippurgar. Madwar 16.4% tad-doża totali giet eliminata fl-awrina bhala mediċina mhux mibdula u metaboliti. Il-konċentrazzjonijiet 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-għoti 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 intrinżiċi u estrinżiċi 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 gie 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 ħafif [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 C).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' gilteritinib giet 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). Giet osservata zieda ta' 1.4 darbiet fis-C<sub>max</sub> medja u ta' 1.5 darbiet fl-AUC<sub>inf</sub> 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 dehru f'animali (sigurtà farmakoloġika/tossicità minn doži repetuti) 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 oghla u mnaqqas f' 100 mg/kg kienu osservati. Fil-klieb, demm moħbi fl-ippurgar pożittiv f' 10 mg/kg u oghla, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-calcium fid-demm fi 30 mg/kg, u fformar ta' bzieq 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.

### Tossicità minn doži ripetuti

Fl-istudji tat-tossicità minn doži ripetuti fil-firien u l-klieb, l-organi fil-mira tat-tossicità 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 žgħar tal-kliewi b'reazzjoni

pożittiva tad-demm moħbi fl-awrina) u l-fwied (vakwolazzjoni epatoċita), il-bużżieqa tal-awrina (vakwolazzjoni epiteljali), it-tessut epiteljali (ulċera u infjammazzjoni), u fosfolipidożi (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-ħalib ta' firien li kienu qed ireddgħu bil-konċentrazzjonijiet fil-ħalib ikunu oġħla milli fil-plażma tal-omm. Gilteritinib ġie distribwit minn ġol-ħalib 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 Prekawzjonijiet 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 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet 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

#### **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>.

## **ANNEX 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 pprezentati 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.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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 (farmakoviġilanza 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 dawk 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-ttrament 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.

**ANNES 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**

84 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Taqsamx jew tfarrakx il-pilloli.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif 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. PREKAWZJONIJIET 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 inkluz.

**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 **imedjatament**, 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-demem tiegħek u tista' tkun ta' periklu għall-hajja jew twassal għall-mewt jekk ma tiġix ittrattata fil-hin.

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

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

Is-sindrome ta' differenzazzjoni jista' jsehħ 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 medičina 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 tiegħi:** \_\_\_\_\_  
**Kuntatt ta' emerġenza:** \_\_\_\_\_  
**Numru tal-kuntatt ta' emerġenza:** \_\_\_\_\_  
**Isem l-Ematologu/Onkologu/Infermier tal-Onkologija:** \_\_\_\_\_  
**Numru ta' kuntatt:** \_\_\_\_\_  
**Numru ta' kuntatt għal wara s-sighat tax-xogħol:** \_\_\_\_\_  
**Isem l-Isptar tiegħi:** \_\_\_\_\_  
**Numru ta' kuntatt tal-Isptar tiegħi:** \_\_\_\_\_

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Xospata 40 mg pilloli miksija b'rita gilteritinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina 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, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

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

#### **1. X'inhu Xospata u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Xospata**

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

##### **Għalxiex jintuża Xospata**

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

##### **Kif jaħdem Xospata**

Fl-AML, il-pazjenti jiżviluppaw numri kbar ta' ċelluli tad-demem 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 tieħu Xospata**

##### **Tihux Xospata**

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

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

- jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi: deni, problemi biex tieħu n-nifs, raxx, sturdament jew mejt, zieda 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 zmien matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament b'Xospata minn wara biss jum wara li tibda t-trattament. Jekk isehh, it-tabib tieghek ser jimmonitorjak u jista' jaghtik medicina biex titratta l-kundizzjoni tieghek. Huwa jew hija jista' jwaqqaf/tista' twaqqaf ukoll it-trattament b'Xospata ghal ftit zmien sakemm jitnaqqsu s-sintomi. Din l-informazzjoni tista' ssibha wkoll fil-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li hija inkluza fil-pakkett. Huwa importanti li zzomm din il-Kartuna ta' Twissija fuqek u turiha lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-sahha li tara.

- jekk ikollok accessjoni jew sintomi li jmorru ghall-aghar malajr bhal ugigh ta' ras, tnaqqis fl-attenzjoni, konfużjoni, vista mcajpra jew problemi ohra biex tara. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' kundizzjoni maghrufa bhala PRES (ara sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli). It-tabib tieghek jista' jaghmillek test biex jiccekkja jekk inti zviluppajtx PRES u se jwaqqaf it-trattament b'Xospata jekk jigi kkonfermat li ghandek PRES.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu Xospata:

- jekk ghandek disturb fir-ritmu tal-qalb, bhal tahbit tal-qalb irregolari jew kundizzjoni maghrufa bhala titwil tal-QT (ara sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli).
- jekk ghandek storja medika ta' livelli baxxi tal-impluha potassium jew magnesium fid-dem, ghax dan jista' jzid ir-riskju ta' ritmu tal-qalb mhux normali.
- jekk ghandek ugigh qawwi fil-parti ta' fuq taz-zaqq u d-dahar, dardir u rimettar. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).

### **Monitoragg addizzjonali waqt it-trattament b'Xospata**

It-tabib tieghek se jaghmillek testijiet tad-dem demm regolari qabel u waqt it-trattament b'Xospata. Barra minn hekk it-tabib tieghek se jiccekkjalek il-funzjoni tal-qalb regolarment qabel u waqt it-trattament.

### **Tfal u adolexxenti**

Taghtix Xospata lil tfal u adolexxenti li ghandhom inqas minn 18-il sena ghax mhuwiex maghruf jekk hux sigur u effettiv f'dan il-grupp ta' eta.

### **Medicini ohra u Xospata**

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Xospata jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu dawn il-medicini, jew dawn il-medicini jistghu jaffettwaw il-mod kif jahdem Xospata.

B'mod partikulari, ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li gejjin:

- medicini li jintuzaw ghall-kura tat-tuberkulozi - bhal rifampicin;
- medicini li jintuzaw ghall-kura tal-epilessija, bhal phenytoin;
- medicini li jintuzaw ghall-kura ta' nfezzjonijiet fungali bhal voriconazole, posaconazole jew itraconazole;
- medicini li jintuzaw ghall-kura ta' infezzjonijiet batterjali bhal erythromycin, clarithromycin jew azithromycin;
- medicini li jintuzaw ghall-kura ta' pressjoni tad-dem gholja (ipertensjoni) bhal captopril jew carvedilol;
- medicini li jintuzaw ghall-kura ta' infezzjonijiet bil-virus tal-immunodeficjenza umana (HIV) bhal ritonavir;
- medicini li jintuzaw ghall-kura tad-depressjoni bhal escitalopram, fluoxetine jew sertraline;
- medicini uzati biex jittrattaw problemi tal-qalb, bhal digoxin;
- medicini uzati biex jipprevjenu emboli tad-dem, bhal dabigatran etexilate;
- St. John's wort (maghrufa wkoll bhala *Hypericum perforatum*), medicina li gejja mill-hxejjex li tintuza biex tittratta depressjoni.

Jekk normalment tiehu xi wahda minn dawn il-medicini, it-tabib tieghek jista' jibdilha u jippreskrivilek medicina differenti matul it-trattament b'Xospata.

### **Tqala u treddigh**

Xospata jista' jikkawza hsara lit-tarbija li ghadha ma twelditx tieghek u m'ghandux jintuza 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 tieħu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' thossok sturdut wara li tieħu Xospata. Jekk jiġri dan, issuqx u thaddimx magni.

### **3. Kif għandek tieħu Xospata**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina 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 tieħu. 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.

#### **Tieħu 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 tieħu Xospata aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Xospata**

Jekk tinsa tieħu 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-gurnata ta' wara. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

#### **Jekk tieqaf tieħu Xospata**

Tiqafx tieħu din il-mediċina hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Xi effetti sekondarji possibbli jistghu jkunu serji:**

- **Sindrome ta' differenzazzjoni.** Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjament 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 bhala sindrome ta' differenzazzjoni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni).
- **Sindrome ta' encefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)** Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjament jekk ikollok accessjoni, ughigh ta' ras li taqleb għall-agħar malajr, konfużjoni, jew problemi oħra bil-vista. Kien hemm rapporti mhux komuni ta' kundizzjoni li tinvolvi l-moħħ, f' pazjenti trattati b' Xospata, maghrufa bhala PRES (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna).
- **Problemi bir-ritmu tal-qalb (titwil tal-QT)** Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjament jekk ikollok tibdil fir-ritmu tal-qalb tieghek, jew jekk thossok sturdut, ikollok mejt, jew thossok ħażin. Xospata jista' jikkawża problema tal-qalb maghrufa bhala 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
- għeja
- 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)
- ugigh fir-rigħel jew fid-driegħ
- ugigh fil-gogi (artralġja)
- ugigh fil-muskoli (mijalġja)
- sogħla
- qtugh 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-kliewi f' daqqa)
- infjammazzjoni tal-qalb (perikardite)
- insuffiċjenza tal-qalb

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri 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 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

#### Lietuva

Biocodex UAB  
Tel.: +37 408 681

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

#### Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**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>