

XOSPATA[®]

(hemifumarato de gilteritinibe)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos

Ltda.

comprimidos revestidos

40 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XOSPATA[®] (hemifumarato de gilteritinibe)

APRESENTAÇÕES

XOSPATA[®] é fornecido na forma de comprimidos revestidos contendo 40 mg de gilteritinibe (como hemifumarato) e está disponível nas seguintes apresentações:

- Embalagem com 84 comprimidos revestidos, inseridos em 4 cartelas blister, cada uma com 21 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- Cada comprimido revestido contém 44,2 mg de hemifumarato de gilteritinibe, equivalente a 40 mg de gilteritinibe.

Excipientes: manitol (E421), hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, estearato de magnésio, hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo (E172).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XOSPATA é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recidivada ou refratária com mutação no gene FLT3 (tirosina quinase 3 semelhante à FMS).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

LMA recidivada ou refratária

A eficácia e a segurança foram avaliadas no estudo de fase 3 com controle ativo (2215-CL-0301) e dois estudos secundários de fase 1/2 com aumento da dose (2215-CL-0101 e 2215-CL-0102).

Estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)

O estudo ADMIRAL é um estudo clínico de Fase 3, aberto, multicêntrico e randomizado de pacientes adultos com LMA recidivada ou refratária com mutação do FLT3 identificada por teste diagnóstico. Neste estudo 371 pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber gilteritinibe ou uma das seguintes quimioterapias de resgate (247 no grupo de gilteritinibe e 124 no grupo de quimioterapia de resgate).

- citarabina 20 mg duas vezes ao dia por via subcutânea (SC) ou intravenosa (IV) durante 10 dias (dias 1 a 10) (LoDAC).
- azacitidina 75 mg/m² uma vez ao dia por via SC ou IV durante 7 dias (dias 1 a 7).
- mitoxantrona 8 mg/m², etoposídeo 100 mg/m² e citarabina 1000 mg/m² uma vez ao dia por via IV durante 5 dias (dias 1 a 5) (MEC).
- fator estimulador de colônias de granulócitos 300 mcg/m² uma vez ao dia por via SC durante 5 dias (dias 1 a 5), fludarabina 30 mg/m² uma vez ao dia por via IV durante 5 dias (dias 2 a 6), citarabina 2000 mg/m² uma vez ao dia por via IV durante 5 dias (dias 2 a 6) e idarrubicina 10 mg/m² uma vez ao dia por via IV durante 3 dias (dias 2 a 4) (FLAG-Ida).

Os pacientes incluídos eram recidivados ou refratários após a terapia de primeira linha para a LMA e foram estratificados de acordo com a resposta ao tratamento prévio para LMA e quimioterapia pré-selecionada, ou seja, de alta ou baixa intensidade. Embora o estudo incluísse pacientes com várias anormalidades citogenéticas relacionadas à LMA, foram excluídos pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA relacionada à terapia.

O gilteritinibe foi administrado por via oral com uma dose inicial de 120 mg por dia até uma toxicidade inaceitável ou ausência de benefício clínico. Foram permitidas reduções da dose para 80 mg (24,4%) para controle de reações adversas e aumentos da dose para 200 mg (31,7%) para pacientes que não responderam à dose inicial de 120 mg.

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

As características demográficas e os parâmetros basais estavam bem equilibrados entre os dois grupos do tratamento. A idade mediana na randomização foi de 62 anos (entre 20 e 84 anos) no grupo de gilteritinibe e de 62 anos (entre 19 e 85 anos) no grupo de quimioterapia de resgate. No estudo, 42% dos pacientes tinham 65 anos ou mais e 12% tinham 75 anos ou mais. Cinquenta e quatro por cento dos pacientes eram mulheres. A maioria dos pacientes no estudo era de brancos (59,3%); 27,5% de asiáticos, 5,7% de negros, 4% de outras raças e 3,5% de etnias desconhecidas. A maioria dos pacientes (83,8%) apresentou uma pontuação do status de desempenho ECOG igual a 0 ou 1. Os pacientes tiveram as seguintes mutações confirmadas: FLT3-ITD apenas (88,4%), FLT3-TKD apenas (8,4%) ou FLT3-ITD e FLT3-TKD (1,9%). Doze por cento dos pacientes receberam tratamento prévio com outro inibidor de FLT3. A maioria dos pacientes tinha LMA com risco citogenético intermediário (73%), 10% tinham risco desfavorável, 1,3% risco favorável e 15,6%, risco citogenético não classificado.

Antes do tratamento com gilteritinibe, 39,4% dos pacientes tinham LMA refratária primária e a maioria desses pacientes foi classificada como refratária após 1 ciclo de quimioterapia de indução, 19,7% tinham LMA recidivada após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico e 41% tinham LMA recidivada sem TCTH alogênico.

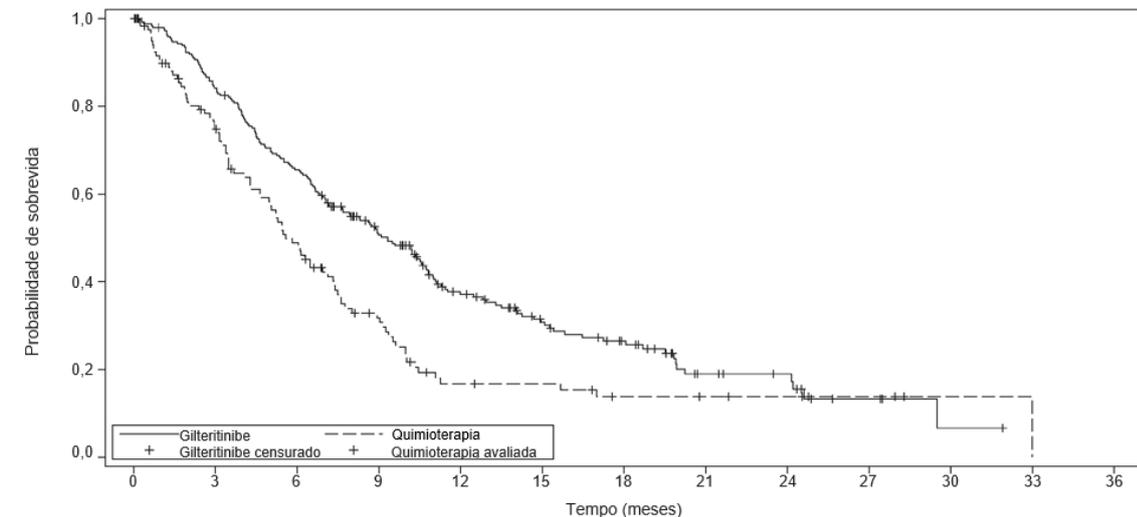
O desfecho primário de eficácia da análise final foi a sobrevida global (SG) da população ITT (intenção de tratar), mensurada desde a data da randomização até o óbito por qualquer causa (número de eventos analisados = 261). Os pacientes randomizados para o grupo de gilteritinibe apresentaram uma sobrevida consideravelmente mais longa, quando comparados ao grupo de quimioterapia (HR 0,637; IC de 95% 0,490–0,830; valor de p unilateral: 0,0004. A sobrevida global mediana foi de 9,3 meses para os pacientes que estavam recebendo gilteritinibe e de 5,6 meses para os que estavam recebendo quimioterapia (Tabela 1, Figura 1).

Tabela 1. Estudo ADMIRAL - Sobrevida global em pacientes com LMA recidivada ou refratária

	Gilteritinibe (N=247)	Quimioterapia (N=124)
Óbitos, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana em meses (IC de 95%)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Razão de risco (IC de 95%)	0,637 (0,490, 0,830)	
valor de p (unilateral)	0,0004	

Taxa de sobrevida de 1 ano, % (IC de 95%)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
---	-------------------	----------------

Figura 1. Método de Kaplan-Meier de sobrevida global no Estudo ADMIRAL



Número de pacientes em risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinibe	24	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Quimioterapia	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

Uma análise modificada da sobrevida livre de eventos (SLE), definida como falha para a obtenção de remissão completa composta (RCc) com falhas designadas como um evento no Dia 1 do estudo, recidiva ou óbito decorrente de qualquer causa, incluindo eventos e início de novos tratamentos para leucemia relatados em um acompanhamento de longo prazo, mostrou uma melhora com mediana de 2,3 meses para o XOSPATA versus 0,7 mês para a quimioterapia de resgate HR 0,499 (IC de 95% 0,387, 0,643) e valor de p unilateral <0,0001.

A eficácia foi respaldada pela taxa de remissão completa (RC)/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh), duração de RC/RCh (DOR) (Tabela 2) e taxa de conversão da dependência de transfusão para a independência de transfusão.

Tabela 2. Resultados de eficácia em pacientes com LMA recidivada ou refratária (Estudo ADMIRAL)

Taxa de remissão	Gilteritinibe (120 mg por dia) N=247	Quimioterapia (N=124)
RC ^a n/N (%)	52/247 (21,1)	13/124 (10,5)
IC de 95% ^b	16,1, 26,7	5,7, 17,3
DOR ^c mediana (meses)	NR	1,8
IC de 95% ^e	11, NR	NE, NE
RCh ^d n/N (%)	32/247 (13)	6/124 (4,8)
IC de 95% ^b	9, 17,8	1,8, 10,2

DOR ^c mediana (meses)	4	NE
IC de 95% ^e	2,1, 5,3	NE, NE
RC/RCh n/N (%)	84/247 (34)	19/124 (15,3)
IC de 95% ^b	28,1, 40,3	9,5, 22,9
DOR ^c mediana (meses)	11	1,8
IC de 95% ^e	4,6, NR	NE, NE

IC: intervalo de confiança; NE: não estimável

- RC foi definida como contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, contagem diferencial normal da medula com $< 5\%$ de blastos, independência de transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas e nenhuma evidência de leucemia extramedular.
- A taxa de IC de 95% foi calculada com o uso do método exato, com base na distribuição binomial.
- DOR foi definida como o tempo desde a data da primeira RC ou RCh até a data de uma recidiva documentada de qualquer tipo.
- RCh foi definida como blastos da medula $< 5\%$, recuperação hematológica parcial, contagem absoluta de neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, nenhuma evidência de leucemia extramedular e não poderia ter sido classificada como RC.
- Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

Para os pacientes que obtiveram RC/RCh, o tempo mediano até a primeira resposta foi de 3,7 meses (intervalo: 0,9 a 10,6 meses) no grupo de gilteritinibe e de 1,2 mês (intervalo: 1 a 2,6 meses) no grupo da quimioterapia de resgate. O tempo mediano até a melhor resposta de RC/RCh foi de 3,8 meses (intervalo: 0,9 a 16 meses) no grupo de gilteritinibe e de 1,2 mês (intervalo: 1 a 2,6 meses) no grupo da quimioterapia de resgate.

Entre os 197 pacientes que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas no período basal, 68 (34,5%) tornaram-se independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas durante qualquer período de 56 dias pós-período basal. Para os 49 pacientes que eram independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas no período basal, 29 (59,2%) continuaram independentes de transfusão durante qualquer período de 56 dias pós-período basal.

Estudo CHRYSALIS (2215-CL-0101)

O estudo CHRYSALIS é um estudo clínico aberto, multicêntrico e com escalonamento de dose que investiga a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica da terapia com gilteritinibe em pacientes com LMA recidivada ou refratária com mutação no gene FLT3. As mutações no gene FLT3 foram identificadas por resultados locais.

Os pacientes foram incluídos em uma de sete coortes de escalonamento de dose ou expansão de dose, atribuídos para receber gilteritinibe uma vez ao dia em um dos níveis de doses a seguir: 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 200 mg, 300 mg ou 450 mg. Os pacientes foram avaliados quanto à expansão da coorte com base na segurança e tolerabilidade, inibição de FLT3 em estudos de correlação e atividade antileucêmica. Neste estudo, 12 pacientes e 56 pacientes receberam gilteritinibe em um nível de dose

diária de 80 mg e 120 mg, respectivamente. Os resultados de eficácia são apresentados de acordo com a dose aprovada.

No grupo de dose diária de 80 mg, a idade mediana dos pacientes era de 53 anos (intervalo: 21 a 71 anos), a maioria dos pacientes apresentava uma pontuação do status de desempenho ECOG de 0 ou 1 (58,3%) e a maioria dos pacientes apresentava mutações FLT3-ITD (83,3%); 8,3% apresentavam apenas a mutação FLT3-TKD e 8,3% apresentavam as mutações FLT3-ITD e FLT3-TKD. Dos pacientes com informações de raça, 75% eram caucasianos. No estudo, 58% eram do sexo feminino e 58,3% receberam três ou mais regimes antineoplásicos anteriores. No grupo de dose diária de 120 mg, a idade mediana dos pacientes era de 59 anos (intervalo: 23 a 87 anos), a maioria dos pacientes apresentava uma pontuação do status de desempenho ECOG de 0 ou 1 (73,2%) e a maioria dos pacientes apresentava mutações FLT3-ITD (83,9%); 10,7% apresentavam apenas a mutação FLT3-TKD e 5,4% apresentavam as mutações FLT3-ITD e FLT3-TKD. Dos pacientes com informações de raça, 87,5% eram caucasianos. No estudo, 54% eram do sexo feminino e 42,9% receberam três ou mais regimes antineoplásicos anteriores.

A eficácia foi respaldada pela taxa de remissão completa (RC)/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh), duração de RC/RCh (DOR) e taxa de conversão da dependência de transfusão para a independência de transfusão. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de Eficácia em Pacientes com LMA Recidivada ou Refratária (Estudo CHRYSALIS)

Taxa de Remissão	XOSPATA (80 mg por dia) N=12	XOSPATA (120 mg por dia) N=56
RC^a n/N (%)	2/12 (16,7)	7/56 (12,5)
IC de 95% ^b	2,1, 48,4	5,2, 24,1
DOR mediana ^c (meses)	NA	NR
IC de 95% ^e	NA	2,8, NE
RCh^d n/N (%)	1/12 (8,3)	6/56 (10,7)
IC de 95% ^b	0,2, 38,5	4, 21,9
DOR mediana ^c (meses)	NA	2,1
IC de 95% ^e	NA	0,6, 2,8
RC/RCh n/N (%)	3/12 (25)	13/56 (23,2)
IC de 95% ^b	5,5, 57,2	13, 36,4
DOR mediana ^c (meses)	NA	10,1
IC de 95% ^e	NA	1,8, NE

IC: intervalo de confiança; NE: não estimável; NR: não alcançado; NA: não disponível

-
- a. RC foi definida como contagem absoluta de neutrófilos $> 1,0 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, contagem diferencial normal da medula com $< 5\%$ de blastos, independência de transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas e nenhuma evidência de leucemia extramedular.
 - b. A taxa de IC de 95% foi calculada com o uso do método exato, com base na distribuição binomial.
 - c. DOR foi definida como o tempo desde a data da primeira RC ou RCh até a data de uma recidiva documentada de qualquer tipo.
 - d. RCh foi definida como blastos da medula $< 5\%$, recuperação hematológica parcial, contagem absoluta de neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, nenhuma evidência de leucemia extramedular e não poderia ter sido classificada como RC.
 - e. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

Para os pacientes que obtiveram RC/RCh, o tempo mediano até a primeira resposta de RC/RCh foi de 1,9 meses (intervalo: 0,9 a 4,6 meses) no grupo de 80 mg e 1,9 meses (intervalo: 1 a 9,2 meses) no grupo de 120 mg. O tempo mediano até a melhor resposta de RC/RCh foi de 1,9 meses (intervalo: 0,9 a 10,4 meses) no grupo de 80 mg e 2,1 meses (intervalo: 1 a 12 meses) no grupo de 120 mg.

Entre os 10 pacientes do grupo de 80 mg que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas no período basal, 3 (30,0%) tornaram-se independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas durante qualquer período de 56 dias pós-período basal. Para os 2 pacientes que eram independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas no período basal, 1 (50,0%) continuou independente de transfusão durante qualquer período de 56 dias pós-período basal. De modo semelhante, entre os 52 pacientes do grupo de 120 mg que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas no período basal, 11 (21,2%) tornaram-se independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas durante qualquer período de 56 dias pós-período basal. Para os 4 pacientes que eram independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas no período basal, 3 (75,0%) continuaram independentes de transfusão durante qualquer período de 56 dias pós-período basal.

Referências bibliográficas

Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study . *Lancet Oncol.* 2017; (1470-2045).

Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib Significantly Prolongs Overall Survival in Patients With FLT3-Mutated (FLT3mut+) Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results From the Phase 3 ADMIRAL Trial [abstract]. 2019 Abstract # CT184.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase,

código ATC: L01EX13

Mecanismo de ação

O fumarato de gilteritinibe é um inibidor de FLT3 e AXL.

Gilteritinibe inibe a sinalização do receptor FLT3 e a proliferação em células com expressão exógena de FLT3, inclusive FLT3-ITD, FLT3-D835Y e FLT3-ITD-D835Y, além de induzir apoptose em células leucêmicas com expressão de FLT3-ITD.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos pacientes com LMA recidivada ou refratária que estavam recebendo gilteritinibe 120 mg, uma inibição substancial (> 90%) de fosforilação de FLT3 foi rápida (até 24 horas após a primeira dose) e sustentada, conforme caracterizado por um ensaio da atividade inibitória plasmática (PIA) *ex vivo*.

Intervalo QT prolongado

Foi observado um aumento relacionado à concentração na alteração do valor basal do QTcF em todas as doses de gilteritinibe de 20 a 450 mg. A alteração média prevista em relação ao valor basal do QTcF na $C_{máx}$ média em estado de equilíbrio (282,0 ng/mL) na dose diária de 120 mg foi de 4,96 ms com um IC unilateral superior de 95% = 6,20 ms.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de gilteritinibe, picos de concentrações plasmáticas são observados em um $t_{máx}$ mediano de cerca de 4 a 6 horas em voluntários sadios e pacientes com LMA recidivada ou refratária. O gilteritinibe sofre uma absorção de primeira ordem com uma taxa de absorção estimada (k_a) de $0,43 \text{ h}^{-1}$ e um tempo de latência de 0,34 hora, com base na modelagem farmacocinética populacional. A concentração máxima ($C_{máx}$) mediana em estado de equilíbrio é de 282,0 ng/mL (CV% = 50,8) e a área sob a curva de concentração plasmática durante um intervalo de administração de 24 horas (AUC_{0-24}) é de 6180 ng·h/mL (CV% = 46,4) após a dose de 120 mg de gilteritinibe uma vez ao dia.

Níveis plasmáticos em estado de equilíbrio são alcançados em até 15 dias de administração uma vez ao dia com acúmulo aproximado de 10 vezes.

Efeito dos alimentos

Em adultos saudáveis, a $C_{máx}$ e a AUC de gilteritinibe diminuíram cerca de 26% e menos de 10%, respectivamente, quando uma dose única de 40 mg de gilteritinibe foi coadministrada com uma refeição com alto teor de gordura, comparado à exposição à gilteritinibe em jejum. O $t_{máx}$ mediano foi atrasado 2 horas quando gilteritinibe foi administrado com uma refeição com alto teor de gordura.

Distribuição

A estimativa populacional do volume de distribuição central e periférico foi de 1092 L e 1100 L, respectivamente. Esses dados indicam que o gilteritinibe distribui-se amplamente fora do plasma, o que pode indicar extensa distribuição tecidual. A ligação

às proteínas plasmáticas *in vivo* em seres humanos é de aproximadamente 90% e o gilteritinibe liga-se principalmente à albumina.

Biotransformação

Com base em dados *in vitro*, o gilteritinibe é metabolizado principalmente via CYP3A4. Os principais metabólitos em seres humanos incluem M17 (formado via N-desalquilação e oxidação), M16 e M10 (ambos formados por N-desalquilação) e foram observados em animais. Nenhum desses três metabólitos excedeu 10% da exposição global ao composto original. A atividade farmacológica dos metabólitos com relação aos receptores FLT3 e AXL é desconhecida.

Interações medicamentosas dos transportadores

Experimentos *in vitro* demonstraram que o gilteritinibe é um substrato da P-gp e pode inibir a BCRP e P-gp no intestino delgado, OCT1 no fígado e MATE1 no rim em concentrações clinicamente relevantes (consulte a seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Eliminação

Após uma dose única de gilteritinibe marcado com [¹⁴C], o gilteritinibe é excretado principalmente nas fezes, com 64,5% da dose total recuperada nas fezes. Aproximadamente 16,4% da dose total foram eliminados na urina como medicamento inalterado e metabólitos. As concentrações plasmáticas do gilteritinibe caíram de maneira biexponencial com uma estimativa média de meia-vida na população de 113 horas. A depuração aparente estimada (CL/F) com base no modelo farmacocinético populacional é de 14,85 L/h.

Linearidade/não linearidade

Em geral, o gilteritinibe apresentou farmacocinética linear e proporcional às doses após a administração de dose única e múltiplas doses que variaram de 20 a 450 mg em pacientes com LMA recidivada ou refratária.

Dados de segurança pré-clínicos

Reações adversas não observadas nos estudos clínicos, mas vistas em animais (farmacologia de segurança/toxicidade de doses repetidas) em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico foram as seguintes:

Farmacologia de segurança

Em ratos foram observados: diminuição do fluxo urinário na dose de 30 mg/kg e em doses mais altas e redução do volume de fezes na dose de 100 mg/kg. Em cães foram observados: presença de sangue oculto nas fezes na dose de 10 mg/kg e em doses mais altas, diminuição da concentração de cálcio no sangue na dose de 30 mg/kg e salivação e aumento seguido de diminuição da concentração de cálcio no sangue na dose de 100 mg/kg. Essas alterações foram observadas nos níveis de exposição do plasma semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica.

Toxicidade de doses repetidas

Nos estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cães, os órgãos mais afetados pela toxicidade foram o trato gastrointestinal (hemorragia em cães), sistema linfohematopoiético (necrose linfocítica e hipocelularidade da medula óssea com alterações nos parâmetros hematológicos), olho (inflamação e opacidade do cristalino em ratos, alteração do fundo de olho em cães e vacuolização da retina), pulmão (pneumonia intersticial em ratos e inflamação em cães), rim (alterações do túbulo renal com reação positiva de sangue oculto na urina) e fígado (vacuolização dos hepatócitos), bexiga (vacuolização epitelial) e tecido epitelial (úlceras e inflamação). Em ratos foi também observada fosfolipidose no pulmão e rim. Essas alterações foram observadas nos níveis de exposição do plasma semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica. A reversibilidade da maioria das alterações foi indicada ao final do período de recuperação de 4 semanas.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos do desenvolvimento embrionário o gilteritinibe demonstrou interrupção do crescimento fetal e induziu mortes embrionárias e teratogenicidade em ratos em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica. A transferência placentária do gilteritinibe foi demonstrada no rato, resultando na transferência de radioatividade para o feto, semelhante àquela observada no plasma materno.

O gilteritinibe foi excretado no leite de ratas lactantes com concentrações superiores às do plasma materno. O gilteritinibe distribuiu-se por meio do leite materno a diferentes tecidos, exceto para o cérebro, de ratos lactentes.

Estudo de toxicidade em animais jovens

No estudo de toxicidade em ratos jovens, o nível mínimo de dose letal (2,5 mg/kg/dia) foi muito inferior ao dos ratos adultos (20 mg/kg/dia). O trato gastrointestinal foi identificado como um dos órgãos mais afetados, semelhante ao que ocorre em ratos adultos.

Populações especiais

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada para avaliar o impacto de covariáveis intrínsecas e extrínsecas na exposição prevista do gilteritinibe em pacientes com LMA recidivada ou refratária. A análise das covariáveis indicou que a idade (20 a 90 anos) e o peso corporal (36 kg a 157 kg) foram estatisticamente significativos; entretanto, a alteração prevista na exposição ao gilteritinibe foi inferior a 2 vezes.

Comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático na farmacocinética de gilteritinibe foi estudado em pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh Classe A) e moderado (Child-Pugh Classe B). Os resultados indicam que a exposição ao gilteritinibe não ligado a pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado é comparável à observada em pacientes com função hepática normal. O efeito do comprometimento hepático leve [definido por NCI-ODWG] sobre a exposição ao gilteritinibe também foi avaliado usando o modelo farmacocinético populacional, e os resultados demonstram pouca diferença na exposição prevista ao gilteritinibe em estado de equilíbrio com relação a um paciente típico com LMA recidivada ou refratária e função hepática normal.

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). O gilteritinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

Comprometimento renal

Não foi realizado um estudo dedicado ao comprometimento renal para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do gilteritinibe. O efeito do comprometimento renal leve ou moderado foi avaliado usando-se um modelo farmacocinético populacional. A creatinina sérica, um marcador da função renal, foi identificada como uma covariável estatisticamente significativa. Contudo, o aumento previsto da exposição ao gilteritinibe foi inferior a 2 -vezes. Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. O efeito do comprometimento renal grave na exposição ao gilteritinibe não foi investigado (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

4. CONTRAINDICAÇÕES

XOSPATA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de diferenciação

A síndrome de diferenciação está associada à rápida proliferação e diferenciação de células mieloides e pode ameaçar a vida ou ser letal se não for tratada. Os sintomas e achados clínicos da síndrome de diferenciação incluem: febre, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensão arterial, rápido aumento de

peso, edema periférico, erupção cutânea e disfunção renal. Alguns casos tiveram dermatose febril aguda neutrofílica concomitante. A síndrome de diferenciação ocorreu tão cedo quanto 1 dia e até 82 dias após o início de gilteritinibe e foi observada com ou sem leucocitose concomitante.

Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, deve-se iniciar um tratamento com corticosteroides juntamente com monitoramento hemodinâmico até que os sintomas desapareçam. Os sintomas da síndrome de diferenciação podem recorrer com a descontinuação prematura do tratamento com corticosteroide. Se os sinais e/ou sintomas graves persistirem por mais de 48 horas após o início dos corticosteroides, XOSPATA deve ser interrompido até que a gravidade dos sinais e sintomas seja reduzida (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Os corticosteroides podem ser reduzidos após o desaparecimento dos sintomas. Os sintomas da síndrome de diferenciação podem retornar com a suspensão prematura do tratamento com corticosteroides.

Síndrome da encefalopatia posterior reversível

Há relatos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes que usaram XOSPATA (consulte a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). PRES é um distúrbio neurológico raro e reversível que pode produzir sintomas de evolução rápida, inclusive convulsões, cefaleia, confusão mental, perturbações visuais e neurológicas, com ou sem hipertensão arterial associada e alteração do estado mental. Se houver suspeita de PRES, o diagnóstico deverá ser confirmado por exame de neuroimagem, preferencialmente ressonância magnética (RNM). Recomenda-se suspender o XOSPATA em pacientes que desenvolverem PRES (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Intervalo QT prolongado

Gilteritinibe foi associado à repolarização ventricular prolongada (intervalo QT) (consulte as seções 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). O prolongamento do intervalo QT pode ser observado nos dois primeiros meses de tratamento com gilteritinibe. Portanto, deve ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento, nos dias 8 e 15 do ciclo 1, e antes do começo dos dois meses subsequentes do tratamento.

XOSPATA deve ser interrompido em pacientes que tenham QTcF > 500 ms (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Hipocalemia ou hipomagnesemia podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Corrigir a hipocalemia ou hipomagnesemia antes e durante o tratamento com XOSPATA.

Pancreatite

Tem havido relatos de pancreatite. Pacientes que desenvolvem sinais e sintomas sugestivos de pancreatite devem ser avaliados e monitorados. XOSPATA deve ser interrompido e pode ser retomado em dose reduzida quando os sinais e sintomas da

pancreatite desaparecerem (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Gilteritinibe tem pouca influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Há relatos de tonturas em pacientes tratados com XOSPATA e isso deve ser levado em conta na avaliação da capacidade de um paciente de dirigir veículos ou operar máquinas (consulte a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres em idade fértil / Contraceção em homens e mulheres

Recomenda-se teste de gravidez para mulheres em idade fértil sete dias antes do início do tratamento com XOSPATA. Recomenda-se que mulheres em idade fértil usem contracepção eficaz (métodos que resultem em menos de 1% de taxas de gravidez) durante e até seis meses após o tratamento. Orientar homens com potencial reprodutivo a utilizar contracepção eficaz durante o tratamento e por no mínimo 4 meses após a última dose de XOSPATA.

Gravidez

Gravidez – Categoria C

Gilteritinibe pode causar dano fetal quando administrado a gestantes. Não há dados relativos ao uso de gilteritinibe em gestantes. Gilteritinibe demonstrou interrupção do crescimento fetal, mortes embriofetais e teratogenicidade em estudos do desenvolvimento embriofetal em ratos. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para fêmeas e desenvolvimento embriofetal foi de 10 mg/kg/dia.

XOSPATA não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

A prescrição deste medicamento para mulheres em idade fértil deve ser acompanhada por contracepção adequada com orientação sobre os riscos do seu uso e tratamento médico de qualidade.

Este medicamento não deve ser usado por gestantes nem mulheres que possam engravidar durante o tratamento. Ele pode causar malformações fetais e risco para o feto.

Lactação

Não se sabe se o gilteritinibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Dados disponíveis sobre animais demonstram a excreção de gilteritinibe e seus metabólitos no leite de ratas lactantes e a distribuição para os tecidos nos ratos lactentes por meio do leite.

Não se pode excluir o risco para lactentes. A amamentação deve ser suspensa durante o tratamento com XOSPATA e por pelo menos dois meses após a última dose.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito do gilteritinibe sobre a fertilidade humana.

Carcinogênese, mutagênese e fototoxicidade

Não foram realizados estudos sobre carcinogenicidade.

Gilteritinibe não induziu mutações genéticas ou aberrações cromossomiais *in vitro*. O teste de micronúcleo *in vivo* demonstrou que gilteritinibe possui potencial para induzir micronúcleos em camundongos.

Gilteritinibe não demonstrou potencial para induzir fototoxicidade em cultura de células de mamíferos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gilteritinibe é metabolizado principalmente por enzimas CYP3A, que podem ser induzidas ou inibidas por vários medicamentos concomitantes.

Uso concomitante de outros medicamentos

Fenitoína, rifampicina, Erva de São João e outros fortes indutores de CYP3A/P-gp

O uso concomitante de XOSPATA com fortes indutores de CYP3A/P-gp (ex.: fenitoína, rifampicina e erva-de-são-joão) deve ser evitado porque pode provocar diminuição das concentrações plasmáticas de gilteritinibe. Em indivíduos saudáveis, a coadministração de rifampicina (600 mg), um forte indutor de CYP3A/P-gp, para estado de equilíbrio com uma dose única de 20 mg de gilteritinibe reduziu a $C_{máx}$ média de gilteritinibe em 27% e a AUC_{inf} média em 70%, respectivamente, em comparação com indivíduos aos quais foi administrada uma dose única de gilteritinibe somente.

Voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina e outros fortes inibidores de CYP3A e/ou inibidores de P-gp.

Fortes inibidores de CYP3A e/ou P-gp (ex. voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas de gilteritinibe. Uma dose única de 10 mg de gilteritinibe coadministrada com itraconazol (200 mg uma vez ao dia, por 28 dias), um forte inibidor de CYP3A e/ou de P-gp, a indivíduos saudáveis resultou em um aumento aproximado de 20% na $C_{máx}$ média e aumento de 2,2 vezes na AUC_{inf} média em relação aos indivíduos que receberam uma única dose de gilteritinibe somente. A exposição ao gilteritinibe aumentou aproximadamente 1,5 vez em pacientes com LMA recidivada ou refratária quando coadministrado com um forte inibidor de CYP3A e/ou de P-gp.

Midazolam, cefalexina e outros substratos de CYP3A4 ou MATE1

Gilteritinibe não é inibidor ou indutor de CYP3A4 ou inibidor de MATE1 *in vivo*. A farmacocinética do midazolam (um substrato CYP3A4 sensível) não foi significativamente afetada ($C_{máx}$ e AUC aumentaram aproximadamente 10%) após uma administração diária de gilteritinibe (300 mg) durante 15 dias a pacientes com LMA recidivada ou refratária com mutação no FLT3. Além disso, a farmacocinética da cefalexina (um substrato MATE1 sensível) não foi significativamente afetada ($C_{máx}$ e AUC diminuíram menos de 10%) após uma administração diária de gilteritinibe (200 mg) durante 15 dias a pacientes com LMA recidivada ou refratária com mutação no FLT3.

Possibilidade de o gilteritinibe afetar a exposição a outros medicamentos

Escitalopram, fluoxetina, sertralina e outros receptores 5HT_{2B} ou receptores sigma não específicos

Com base em dados *in vitro*, gilteritinibe reduz os efeitos de medicamentos que atuem em receptor 5HT_{2B} ou receptor sigma não específico (ex.: escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evite o uso concomitante desses produtos com XOSPATA a menos que o uso seja considerado essencial para o tratamento do paciente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos revestidos de XOSPATA devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade, que está indicado no cartucho e blister. O prazo de validade refere-se ao último dia daquele mês.

Não tome nenhum comprimido que esteja danificado ou apresente sinais de adulteração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

XOSPATA é fornecido em forma de comprimidos redondos revestidos, na cor amarelo-claro, com o logotipo da empresa e '235' gravados no mesmo lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com XOSPATA deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no emprego de tratamentos contra o câncer.

Antes de tomar gilteritinibe, os pacientes com LMA recidivada ou refratária devem ter confirmação da mutação de FLT3-ITD (duplicação interna em tandem) ou FLT3-TKD (domínio da tirosina quinase) usando um teste válido.

XOSPATA pode ser reiniciado em pacientes após transplante de célula-tronco hematopoiética (TCTH) (consulte a Tabela 4).

Posologia

A dose inicial recomendada de XOSPATA é 120 mg (3 comprimidos de 40 mg) uma vez ao dia.

A bioquímica sanguínea, inclusive a creatino-fosfoquinase, deve ser avaliada antes do início do tratamento, no 15º dia e mensalmente durante o período do tratamento.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado antes do início do tratamento com

gilteritinibe no 8º e no 15º dia do ciclo 1 e antes do começo dos dois meses subsequentes do tratamento. (Consulte a sessão 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

O tratamento deve continuar até que o paciente não esteja mais sendo clinicamente beneficiado pelo XOSPATA ou até que ocorra toxicidade inaceitável. A resposta pode demorar; por isso, deve-se considerar a continuação do tratamento na dose prescrita por até 6 meses para dar tempo para uma resposta clínica.

Modificações da dose

Tabela 4. Recomendações sobre a interrupção, redução ou suspensão da dose de XOSPATA em pacientes com LMA recidivada ou refratária

Crítérios	Dosagem de XOSPATA
Síndrome de diferenciação	<ul style="list-style-type: none"> • Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, administrar corticosteroides e iniciar monitoramento hemodinâmico (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). • Interromper o gilteritinibe se os sinais e/ou sintomas graves persistirem por mais de 48 horas após o início dos corticosteroides. • Retomar o gilteritinibe na mesma dose quando os sinais e sintomas melhorarem para Grau 2^a ou menor.
Síndrome da encefalopatia posterior reversível	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o gilteritinibe.
Intervalo QTc > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o gilteritinibe. • Retomar o gilteritinibe em dose reduzida (80 mg^b) quando o intervalo QTc retornar para a faixa de 30 ms de linha de base ou ≤ 480 ms.
O intervalo QTc no ECG aumentou em >30 ms no 8º dia do ciclo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar com ECG no 9º dia. • Se confirmado, considerar a redução da dose para 80 mg^b.
Sintomas de pancreatite	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o gilteritinibe até que a pancreatite desapareça. • Retomar o tratamento com gilteritinibe em dose reduzida (80 mg^b).
Outras toxicidades de Grau 3 ^a ou superior consideradas relacionadas ao tratamento.	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o gilteritinibe até que a toxicidade desapareça ou melhore para Grau 1^a.

	<ul style="list-style-type: none"> Retomar o tratamento com gilteritinibe em dose reduzida (80 mg^b).
TCTH planejado	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o tratamento com gilteritinibe uma semana antes do regime de condicionamento para TCTH. O tratamento pode ser retomado 30 dias após o TCTH se o enxerto foi bem sucedido, o paciente não teve doença do enxerto contra o hospedeiro aguda grau ≥ 2 e estava em RCc.^c

a. Grau 1 é leve, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 representa ameaça à vida.

b. A dose diária pode ser reduzida de 120 mg para 80 mg.

c. Remissão completa composta (RCc) é definida como a taxa de remissão de toda a RC (ver seção 5.1 para definição de RC), RCp [obteve RC, exceto quanto à recuperação plaquetária incompleta ($< 100 \times 10^9/L$)] e RCi (obteve todos os critérios para RC, exceto quanto à recuperação hematológica incompleta com neutropenia residual $< 1 \times 10^9/L$ com ou sem recuperação plaquetária completa).

Doses perdidas

XOSPATA deve ser administrado mais ou menos na mesma hora todos os dias. Se uma dose for omitida ou não for tomada no horário de costume, ela deve ser administrada assim que possível no mesmo dia e os pacientes devem retornar ao esquema normal no dia seguinte. Se ocorrer vômito após a administração da dose, os pacientes não devem tomar outra dose, mas devem retornar ao esquema normal no dia seguinte.

Populações especiais

Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com 65 anos ou mais (consulte a seção: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes com comprometimento hepático

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). XOSPATA não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C), portanto, não é recomendado o uso de XOSPATA nessa população.

Pacientes com comprometimento renal

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Não há experiência clínica em pacientes com comprometimento renal grave, portanto, não é recomendado o uso de XOSPATA nesta população.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de XOSPATA em crianças e jovens com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Para uso oral.

XOSPATA pode ser ingerido com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser quebrados ou esmagados.

Este medicamento não deve ser partido, esmagado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança do XOSPATA foi avaliada em 319 pacientes com LMA recidivada ou refratária que receberam pelo menos uma dose de 120 mg de gilteritinibe.

As mais frequentes reações adversas com gilteritinibe foram: aumento de alanina-aminotransferase (ALT) (82,1%), elevação de aspartato-aminotransferase (AST) (80,6%), aumento de fosfatase alcalina no sangue (68,7%), elevação da creatinofosfoquinase no sangue (53,9%), diarreia (35,1%), fadiga (30,4%), náusea (29,8%), constipação (28,2%), tosse (28,2%), edema periférico (24,1%), dispneia (24,1%), tontura (20,4%), hipotensão arterial (17,2%), dor nas extremidades (14,7%), astenia (13,8%), artralgia (12,5%) e mialgia (12,5%).

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

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte maneira: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Reações Adversas

Reação adversa ao medicamento	Todos os graus %	Graus ≥ 3 %	Categoria de frequência
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático			
Neutropenia febril	43,9	42,9	Muito comum
Distúrbios do sistema imune			
Reação anafilática	1,3	1,3	Comum
Transtornos do sistema nervoso			
Neuropatia ^A	17,9	0,9	Muito comum
Cefaleia	23,5	1,3	Muito comum
Tontura	20,4	0,3	Muito comum
Disgeusia	11,0	0,0	Muito comum
Síndrome da encefalopatia posterior reversível	0,6	0,6	Incomum
Distúrbios psiquiátricos			

Insônia	15,0	0,3	Muito comum
Distúrbios cardíacos			
QT prolongado no eletrocardiograma	8,8	2,5	Comum
Derrame pericárdico	4,1	0,9	Comum
Pericardite	1,6	0	Comum
Insuficiência cardíaca	1,3	1,3	Comum
Parada cardíaca	1,3	1,3	Comum
Distúrbios vasculares			
Hipotensão	17,2	7,2	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	28,2	0,3	Muito comum
Dispneia	24,1	4,4	Muito comum
Síndrome de diferenciação	3,4	2,2	Comum
Transtornos gastrointestinais			
Mucosite ^B	41,1	7,2	Muito comum
Diarreia	35,1	4,1	Muito comum
Náusea	29,8	1,9	Muito comum
Constipação	28,2	0,6	Muito comum
Vômito	21,0	0,9	Muito comum
Dor abdominal	13,2	1,9	Muito comum
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas extremidades	14,7	0,6	Muito comum
Artralgia	12,5	1,3	Muito comum
Mialgia	12,5	0,3	Muito comum
Dor musculoesquelética	4,1	0,3	Comum
Distúrbios renais e urinários			
Insuficiência renal aguda	6,6	2,2	Comum
Distúrbios gerais e reações no local da administração			
Febre	41,1	4,1	Muito comum
Fadiga	30,4	3,1	Muito comum
Edema periférico	24,1	0,3	Muito comum
Astenia	13,8	2,5	Muito comum
Mal-estar	4,4	0	Comum
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos			
Erupção cutânea	15,0	0,6	Muito comum
Desordens oculares			
Desordens oculares ^C	25,1	1,3	Muito comum

^A Termos agrupados: síndrome do túnel do carpo, hiperestesia, hipoestesia, nevralgia, neuromiopia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, perda sensorial

^B Termos agrupados: angina bolhosa hemorrágica, úlcera aftosa, colite, duodenite, enterite, enterocolite, úlcera gástrica, gastrite, gastroenterite, dor gengival, ulceração gengival, gengivite, grandes úlceras intestinais, inflamação da laringe, bolha labiais, ulceração labial, hemorragia bucal, ulceração bucal, inflamação da mucosa, colite neutropênica, desconforto oral, formação de bolhas na mucosa oral, eritema da mucosa oral, dor oral, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea, inflamação da faringe, proctalgia, proctite, estomatite, estomatite necrotizante, edema de língua, ulceração da língua

^C Termos agrupados: astenopia, catarata, catarata nuclear, atrofia coriorretiniana, erosão da córnea, córnea verticilata, descolamento do epitélio pigmentar da retina, retinopatia diabética, diplopia, nevus de conjuntiva, edema ocular, dor ocular, inchaço nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, ceratite, opacidades lenticulares, fibrose macular, fotopsia, degeneração macular, desconforto ocular, hiperemia ocular, tomografia de coerência óptica anormal, fotofobia, opacificação da cápsula posterior, ceratite pontilhada, exsudatos da retina, retinopatia, retinopatia hipertensiva, fluido sub-retiniano, visão embaçada, acuidade visual

reduzida, defeito no campo visual, moscas volantes, deficiência visual, descolamento de vítreo

Tabela 6. Anormalidades laboratoriais novas ou de agravamento (>20%) detectadas em pacientes com LMA recidivada ou refratária

	Todos os graus %	Graus ≥ 3 %	Categoria de frequência
Elevação da alanina aminotransferase sérica	82,1	12,9	Muito comum
Elevação da aspartato aminotransferase sérica	80,6	10,3	Muito comum
Elevação da creatino-fosfoquinase sérica	53,9	6,3	Muito comum
Elevação da fosfatase alcalina sérica	68,7	1,6	Muito comum
Diminuição do cálcio	64,9	6,0	Muito comum
Diminuição do sódio	32,0	11,9	Muito comum

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto específico conhecido para o XOSPATA. Na eventualidade de uma superdose, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser iniciado um tratamento de suporte sintomático adequado, levando em consideração a longa meia-vida do medicamento estimada em 113 horas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.7717.0010

Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496

Fabricado por:

Astellas Pharma Tech Co., Ltd, Yaizu Technology Center, 180 Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka, 425-0072, Japão.

Embalado por:

Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda.

Registrado e importado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.

Av. Guido Caloi, 1.935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140, São Paulo-SP.

CNPJ 07.768.134/0001-04

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-6007080

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/XXXX.

XOSPATA® é marca comercial registrada da Astellas Pharma Inc.



Mês XXXX

310354-GLT-BRA

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2020	2959025/20-6	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2019	1953073/19-1	11306- MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	23/03/2020	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de Submissão Eletrônica de Bula	VPS e VP	40 MG COM REV CT BL AL AL X 84
02/09/2020	2966788207	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS:5,8,9 VP:4,6,8	VPS e VP	40 MG COM REV CT BL AL AL X 84
19/04/2021	Não disponível	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 3 e 9	VPS	40 MG COM REV CT BL AL AL X 84