



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-4833-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 3 de Julio de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000845-22-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000845-22-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. en representación de ASTELLAS PHARMA US. INC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 19/04/2023 16:12:38 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX2022-13827-5998.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XOSPATA y nombre/s genérico/s GILTERITINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR S.A. , representante del laboratorio ASTELLAS PHARMA US. INC.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 29/03/2023 14:33:08, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 29/03/2023 14:33:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/12/2022 16:45:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 22/12/2022 16:45:34

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ASTELLAS PHARMA US. INC representada por GADOR S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000845-22-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.03 09:55:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**XOSPATA®
GILTERITINIB 40 mg
Comprimidos recubiertos**

GADOR S.A.

Lote N°:

Vencimiento:



**HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233**



**LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932**

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

XOSPATA® GILTERITINIB 40 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Japonesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de XOSPATA® contiene:

Gilteritinib (como fumarato)40 mg

Excipientes: Manitol, Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910*, Talco*, Macrogol 8000*, Dióxido de titanio*, Óxido de hierro amarillo*

*Componentes de la cubierta

PRESENTACION: Envases conteniendo 84 comprimidos recubiertos (4 blisteres conteniendo 21 unidades cada uno).

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en su envase original. Proteger de la luz.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

LOTE:

VENCIMIENTO:

Fabricado por: Astellas Pharma Inc., Yaizu Technology Center, 180 Ozumi, Yaizu-si, Shizuoka, 425-0072, Japón.

Titular: Astellas Pharma US. INC

Representado, comercializado y distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CUI) Tel.: 4858-9000

Director técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas

E.M.A.M.S. Certificado N.º XX.XXX



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Prospecto para el paciente: Información para el paciente

XOSPATA™ GILTERITINIB 40 mg Comprimidos recubiertos

Industria japonesa

Venta bajo receta archivada

LEA CON ATENCIÓN EL PROSPECTO DE INFORMACIÓN ANTES DE COMENZAR A USAR ESTE MEDICAMENTO.

- Conserve este prospecto, ya que es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted y no debe dárselo a otras personas ni compartirlo con nadie, incluso si tienen los mismos síntomas, ya que puede hacerles daño.
- Si cree que cualquier evento adverso que tenga es grave, o si tiene algún evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

- 1. QUÉ ES XOSPATA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. ANTES DE TOMAR XOSPATA**
- 3. CÓMO TOMAR XOSPATA**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE XOSPATA**
- 6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES XOSPATA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Xospata

Xospata pertenece a una clase de medicamentos contra el cáncer llamados inhibidores de la proteína quinasa. Contiene el principio activo gilteritinib.

Para qué se utiliza Xospata

Xospata se utiliza para tratar adultos con leucemia mieloide aguda (LMA), un cáncer que afecta a ciertos glóbulos blancos. Xospata se utiliza si la LMA está relacionada con una alteración de un gen llamado FLT3 y se administra a pacientes cuya enfermedad ha reaparecido o no ha mejorado después del tratamiento previo.

Cómo funciona Xospata

En la AML, los pacientes desarrollan una gran cantidad de glóbulos blancos anormales. El gilteritinib bloquea la acción de ciertas enzimas (quinasas) necesarias para que las células anormales se multipliquen y crezcan, evitando así el crecimiento del cáncer.

2. ANTES DE TOMAR XOSPATA

No tome Xospata

- Si es alérgico al gilteritinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico inmediatamente:

- Si tiene alguno de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad para respirar, erupción, mareos o vahídos, ganancia rápida de peso, hinchazón de brazos o piernas. Estos pueden ser signos de una afección llamada síndrome de diferenciación. El síndrome de diferenciación puede ocurrir en cualquier momento durante los primeros 3 meses de tratamiento con Xospata desde el primer día después de comenzar el tratamiento. Si esto ocurre, su médico hará seguimiento de su salud y puede que le indique un medicamento para tratar su complicación.. También puede suspender el tratamiento con Xospata hasta que se reduzcan los síntomas. También puede encontrar esta información en la tarjeta de información para el paciente que se incluye en el envase. Es importante que lleve consigo esta tarjeta de información y que la muestre a cualquier profesional sanitario que le atienda.
- Si tiene una crisis epiléptica o síntomas que empeoran rápidamente, como dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, confusión, visión borrosa u otros problemas de visión. Estos pueden ser signos de una afección llamada SEPR. Su médico puede hacerle una prueba para comprobar si ha desarrollado SEPR y suspenderá el tratamiento con Xospata si se confirma que tiene SEPR.

Consulte con su médico antes de usar Xospata:

- Si tiene un trastorno del ritmo cardíaco, como latidos irregulares o una afección llamada prolongación del intervalo QT.
- Si tiene antecedentes de niveles bajos de sales de potasio o magnesio en la sangre, ya que esto puede aumentar el riesgo de un ritmo cardíaco anormal.
- Si tiene dolor intenso en la parte superior del abdomen y la espalda, náuseas y vómitos. Estos pueden ser signos de una inflamación del páncreas (pancreatitis).

Monitoreo adicional durante el tratamiento con Xospata

Su médico le realizará análisis de sangre periódicos antes y durante el tratamiento con Xospata. Su médico también controlará regularmente su función cardíaca antes y durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

No administre Xospata a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce si es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Xospata

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Xospata puede afectar el funcionamiento de estos medicamentos, o estos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de Xospata.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como la rifampicina;
- medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como la fenitoína;
- medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos, como voriconazol, posaconazol o itraconazol;
- medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas, como eritromicina, claritromicina o azitromicina;
- medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión), como captopril o carvedilol;
- medicamentos utilizados para tratar infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como ritonavir;
- medicamentos utilizados para tratar la depresión, como escitalopram, fluoxetina o sertralina;
- medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos, como la digoxina;
- medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre, como etexilato de dabigatrán;
- hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*), un medicamento a base de hierbas que se usa para tratar la depresión.

Si normalmente toma alguno de estos medicamentos, su médico puede cambiarlo y recetarle un medicamento diferente durante su tratamiento con Xospata.

Embarazo y-lactancia materna

Xospata puede dañar al feto y no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres que toman Xospata y que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xospata y al menos hasta 6 meses después de dejar de tomar Xospata. Si usa un anticonceptivo hormonal, también debe usar un método de barrera, como el preservativo o un diafragma. Los hombres que toman Xospata cuyas parejas pueden quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xospata y al menos hasta 4 meses después de finalizar el tratamiento.

No se sabe si Xospata pasa a la leche materna y podría dañar a su bebé. No debe amamantar durante el tratamiento con Xospata y al menos hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducir y utilizar máquinas

Puede sentirse mareado después de tomar Xospata. Si esto sucede, no conduzca ni utilice máquinas.

3. CÓMO TOMAR XOSPATA

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. En caso de dudas consulte de nuevo a su médico si no está seguro.

Xospata se toma por vía oral en forma de comprimidos.

Su médico le indicará qué dosis de Xospata debe tomar. La dosis recomendada es de 120 mg (tres comprimidos) una vez al día. Su médico puede decidir aumentar o disminuir su dosis, o bien interrumpir temporalmente el tratamiento. Continúe el tratamiento con la dosis recetada por su médico.

Cómo tomar Xospata

- Tome Xospata una vez al día a la misma hora todos los días.
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No debe partir ni triturar los comprimidos.
- Xospata se puede tomar con o sin alimentos.
- Continúe tomando Xospata durante el tiempo que le indique su médico.

Si toma más Xospata del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, deje de tomar Xospata y póngase en contacto con su médico.

Si olvida tomar Xospata

Si olvidó tomar Xospata a la hora habitual, tome su dosis habitual tan pronto como lo recuerde el mismo día y tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar Xospata

No deje de tomar este medicamento, a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos posibles efectos secundarios pueden ser graves:

- **Síndrome de diferenciación.** Póngase en contacto con su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad para respirar, erupción, mareos o vahídos, ganancia de peso rápida, hinchazón de brazos o piernas. Estos pueden ser signos de una afección llamada síndrome de diferenciación (puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas).
- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).** Póngase en contacto con su médico de inmediato si tiene una crisis epiléptica, un dolor de cabeza que empeora rápidamente, confusión u otros problemas de visión. Ha habido informes poco frecuentes de una afección que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Xospata, llamada SEPR (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).
- **Problemas del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT).** Póngase en contacto con su médico de inmediato si tiene un cambio en los latidos de su corazón o si se siente mareado o aturdido o pierde el conocimiento. Xospata puede causar un problema cardíaco llamado prolongación del intervalo QT (puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas).

Otros posibles efectos secundarios

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- diarrea
- náuseas
- estreñimiento
- cansancio
- hinchazón debido a la retención de líquidos (edema)
- pérdida de energía, debilidad (astenia)
- resultados anormales de análisis de sangre: niveles elevados de creatinfosfoquinasa en sangre (indicativa de la función muscular o cardíaca), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina en sangre (indicativa de la función hepática)
- dolor en extremidades
- dolor articular (artralgia)
- dolor de masa muscular (mialgia)
- tos
- falta de aliento (disnea)
- mareo
- presión arterial baja (hipotensión)

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- acumulación de líquido alrededor del corazón que, si es grave, puede disminuir la capacidad del corazón para bombear sangre (derrame pericárdico)
- una vaga sensación de molestia, sensación de indisposición (malestar)
- una reacción alérgica grave que pone en peligro la vida, por ejemplo, hinchazón en la boca, lengua, cara y garganta, picazón, habón urticarial (reacción anafiláctica)
- agarrotamiento muscular
- reducción de la cantidad de orina, hinchazón en las piernas (signos de lesión traumática del riñón repentina)
- inflamación del corazón (pericarditis)
- insuficiencia cardíaca

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas al medicamento después de su autorización. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a informar sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com o al teléfono 0800-220-2273.

Siguiendo lineamientos internacionales, el producto XOSPATA está adherido a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PGR: Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con los medicamentos, y la evaluación de la eficacia de estas intervenciones.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico conocido para Xospata. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Xospata. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y se debe iniciar un tratamiento sintomático y de apoyo adecuado, teniendo en cuenta la semivida prolongada estimada en 113 horas.

En caso de sobredosis, dirijase al hospital más cercano o póngase en contacto con el centro de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente, otros centros de toxicología.

5. CONSERVACIÓN DE XOSPATA

Mantenga este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster después de Vto. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C. Conservar en su envase original, proteger de la luz.

No deseche ningún medicamento en los desagües ni a la basura. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Xospata

- El principio activo es gilteritinib. Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de gilteritinib (como fumarato).
- Los otros ingredientes son: manitol (E421), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto de Xospata y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Xospata 40 mg son comprimidos recubiertos redondos de color amarillo claro con el logotipo de la empresa y “235” grabado en una cara del comprimido.

Los comprimidos se suministran en blísteres y están disponibles en envases que contienen 84 comprimidos recubiertos (4 blísteres de 21 comprimidos recubiertos cada uno).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FABRICADO POR:

Astellas Pharma Inc.
Yaizu Technology Center
180 Ozumi, Yaizu-si, Shizuoka
425-0072, Japón

TITULAR:

Astellas Pharma US INC.

GADOR S.A.

Representado, comercializado y distribuido por GADOR S.A.
Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CUJ) Tel.: 4858-9000
Director técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas
E.M.A.M.S. Certificado N.º XX.XXX

Fecha de la última revisión: Mes AAAA

Xospata es una marca de Astellas Pharma Inc.



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

XOSPATA™ GILTERITINIB 40 mg Comprimidos recubiertos

Industria japonesa

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

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

Núcleo

Manitol (E421)

Hidroxipropilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa, de bajo grado de sustitución

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa

Talco

Macrogol

Dióxido de titanio

Óxido de hierro amarillo (E172)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Xospata™ está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con una mutación de la FLT3.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Xospata puede reiniciarse en pacientes después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (consulte la Tabla 1).

Posología

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

Se deben realizar análisis sanguíneos (incluida la creatinfosfoquinasa), antes del inicio del tratamiento, el día 15 y mensualmente durante todo el tratamiento.

Se debe realizar una electrocardiografía (ECG) antes de iniciar el tratamiento con gilteritinib, los días 8 y 15 del ciclo 1 y antes del inicio de los siguientes tres meses de tratamiento.

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

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

Modificaciones de dosis

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

Criterios	Posología de Xospata
Síndrome de diferenciación	<ul style="list-style-type: none">• Ante la sospecha de síndrome de diferenciación, administrar corticosteroides e iniciar un monitoreo hemodinámico.• Interrumpa el gilteritinib si los signos o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides.• Reanude el gilteritinib a la misma dosis cuando los signos y síntomas mejoren a grado 2^a o inferior.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa gilteritinib.
Intervalo QTcF >500 ms	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa gilteritinib.• Reanude el gilteritinib a una dosis reducida (80 mg o 120 mg^b) cuando el intervalo QTcF vuelva a estar dentro de los 30 ms del valor inicial o ≤480 ms.
El intervalo QTcF aumentó en >30 ms en el ECG el día 8 del ciclo 1	<ul style="list-style-type: none">• Confirme con una ECG el día 9.• Si se confirma, considere la reducción de la dosis a 80 mg.
Pancreatitis	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa gilteritinib hasta que se resuelva la pancreatitis.• Reanude el tratamiento con gilteritinib a dosis reducida (80 mg o 120 mg^b).

Criterios	Posología de Xospata
Otra toxicidad de grado 3 ^a o superior considerada relacionada con el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa gilteritinib hasta que la toxicidad se resuelva o mejore a grado 1^a. • Reanude el tratamiento con gilteritinib a dosis reducida (80 mg o 120 mg^b).
TCMH programado	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con gilteritinib una semana antes de la administración del régimen de acondicionamiento para el TCMH. • El tratamiento se puede reanudar 30 días después del TCMH si el injerto fue exitoso, el paciente no presentó enfermedad aguda de injerto contra huésped de grado ≥ 2 y logró una RCc^c.

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

Xospata debe administrarse aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis o no se toma a la hora habitual, la dosis debe administrarse lo antes posible el mismo día y los pacientes deben reanudar la frecuencia normal el día siguiente. Si se producen vómitos después de la administración, los pacientes no deben tomar otra dosis, sino que deben volver al plan normal al día siguiente.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh clase A) o moderado (Child-Pugh clase B). No se recomienda el uso de Xospata en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh clase C), ya que no se han evaluado la seguridad y la eficacia en esta población.

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro renal leve o moderado. No hay experiencia clínica en pacientes con deterioro renal grave.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Xospata en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Debido a la unión *in vitro* a 5HT_{2B}, existe un impacto potencial en el desarrollo cardíaco en pacientes menores de 6 meses.

Método de administración

Xospata es para uso oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Deben tragarse enteros con agua y no deben partirse ni triturarse.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de diferenciación

El gilteritinib se ha asociado con el síndrome de diferenciación. El síndrome de diferenciación está asociado a una rápida proliferación y diferenciación de células mieloides y, si no se trata, puede poner en riesgo la vida o ser mortal. Los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación incluyen fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, ganancia de peso rápida, edema periférico, erupción cutánea y disfunción renal.

Si se sospecha síndrome de diferenciación, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides junto con un monitoreo hemodinámico hasta la resolución de los síntomas. Si los signos o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides, debe interrumpirse Xospata hasta que los signos y síntomas dejen de ser graves.

Los corticosteroides pueden reducirse después de la resolución de los síntomas y deben administrarse durante un mínimo de 3 días. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer con la interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben Xospata. El SEPR es un trastorno neurológico poco frecuente, reversible, que puede presentarse con síntomas de evolución rápida que incluyen crisis, cefalea, confusión, alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión y estado mental alterado. Si se sospecha SEPR, debe confirmarse mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (RMN). Se recomienda la interrupción de Xospata en pacientes que desarrollan SEPR.

Prolongación del intervalo QT

El gilteritinib se ha asociado con una repolarización cardíaca ventricular prolongada (intervalo QT). Se puede observar prolongación del QT durante los primeros tres meses de tratamiento con gilteritinib. Por lo tanto, se debe realizar una electrocardiografía (ECG) antes del inicio del tratamiento, los días 8 y 15 del ciclo 1, y antes del inicio de los siguientes tres meses de tratamiento. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes con antecedentes cardíacos relevantes. La hipocalemia o la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del QT. Por lo tanto, la hipocalemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes y durante el tratamiento con Xospata.

Xospata debe interrumpirse en pacientes que tengan un QTcF >500 ms.

La decisión de reiniciar el tratamiento con gilteritinib después de un evento de prolongación del intervalo QT debe basarse en una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos. Si se vuelve a iniciar la administración de Xospata a una dosis reducida, se debe realizar una ECG después de 15 días de administración y antes del inicio de los siguientes tres meses de tratamiento. En los estudios clínicos, 12 pacientes presentaron un QTcF de más de 500 ms.

Tres pacientes interrumpieron y reiniciaron el tratamiento sin recurrencia de la prolongación del intervalo QT.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis. Los pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieren pancreatitis deben ser evaluados y monitoreados. Xospata debe interrumpirse y puede reanudarse a una dosis reducida cuando los signos y síntomas de pancreatitis hayan desaparecido.

Interacciones

La administración conjunta de inductores de CYP3A/P-gp puede provocar una disminución de la exposición a gilteritinib y, en consecuencia, un riesgo de falta de eficacia. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de gilteritinib con inductores potentes de CYP3A4/P-gp.

Se recomienda precaución cuando se receta gilteritinib junto con medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A, P-gp o la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) (por ejemplo, voriconazol, itraconazol, posaconazol y claritromicina), ya que pueden aumentar la exposición a gilteritinib. Se deben considerar medicamentos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A, P-gp o BCRP. En situaciones en las que no existan alternativas terapéuticas satisfactorias, se debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar toxicidades durante la administración de gilteritinib.

El gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos dirigidos al receptor 5HT_{2B} o a receptores sigma no específicos. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de gilteritinib con estos medicamentos, a menos que su uso se considere esencial para la atención médica del paciente.

Toxicidad embriofetal y anticoncepción

Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que se realicen una prueba de embarazo durante los siete días antes de iniciar el tratamiento con Xospata y que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xospata y al menos hasta 6 meses después de abandonar el tratamiento. Las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben incorporar un método anticonceptivo de barrera. Se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas mujeres que utilicen un método anticonceptivo eficaz si mantienen relaciones sexuales con mujeres con potencial reproductivo durante el tratamiento y al menos hasta 4 meses después de la última dosis de Xospata.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial reproductivo/anticoncepción en hombres y mujeres

Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres con potencial reproductivo siete días antes de iniciar el tratamiento con Xospata. Se recomienda a las mujeres con potencial reproductivo utilizar un método anticonceptivo eficaz (métodos que generan tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se desconoce si gilteritinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben utilizar además un método anticonceptivo de barrera. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen un método anticonceptivo eficaz si mantienen relaciones sexuales con mujeres con potencial

reproductivo durante el tratamiento y al menos hasta 4 meses después de la última dosis de Xospata.

Embarazo

Gilteritinib puede ser nocivo para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de gilteritinib en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas han demostrado que gilteritinib provocó una supresión del crecimiento fetal, muertes embriofetales y teratogenia. No se recomienda el tratamiento con Xospata durante el embarazo, ni en mujeres con potencial reproductivo que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.

Lactancia materna

Se desconoce si gilteritinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en animales han mostrado que gilteritinib y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes y se distribuyen a los tejidos en ratas recién nacidas a través de la leche.

No se puede excluir el riesgo en los niños lactantes. Las mujeres deben dejar de amamantar durante el tratamiento con Xospata y al menos hasta 2 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de gilteritinib en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El gilteritinib tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado mareos en pacientes que toman Xospata y deben tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El gilteritinib se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP3A, que pueden ser inducidas o inhibidas por varios medicamentos concomitantes.

Efectos de otros medicamentos sobre Xospata

Inductores de CYP3A/P-gp

Debe evitarse el uso concomitante de Xospata con inductores potentes de CYP3A/P-gp (p. ej., fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan), ya que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de gilteritinib. En sujetos sanos, la coadministración de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A/P gp, hasta el estado estacionario con una dosis única de 20 mg de gilteritinib disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ media de gilteritinib en un 27 % y el AUC_{inf} media en un 70 %, respectivamente, en comparación con sujetos a los que se administró una dosis única de gilteritinib.

Inhibidores de CYP3A, P-gp o BCRP

Los inhibidores potentes de CYP3A, P-gp o BCRP (p. ej., voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de gilteritinib. La administración de una dosis única de 10 mg de gilteritinib coadministrada con itraconazol (200 mg una vez al día durante 28 días), un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP, a sujetos sanos provocó un

aumento aproximado del 20 % en la $C_{m\acute{a}x}$ media y un aumento de 2,2 veces en el AUC_{inf} media en comparación con los sujetos a los que solo se administró una dosis única de gilteritinib. La exposición de gilteritinib aumentó aproximadamente 1,5 veces en pacientes con LMA recidivante o refractaria cuando se administró junto con un inhibidor potente de CYP3A, P-gp o BCRP.

Efectos de Xospata sobre otros medicamentos

Gilteritinib como inhibidor o inductor

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

El gilteritinib es un inhibidor *in vitro* de P-gp, BCRP y OCT1. Dado que no hay datos clínicos disponibles, no se puede descartar que gilteritinib sea capaz de inhibir estos transportadores a una dosis terapéutica. Se recomienda precaución durante la coadministración de gilteritinib con sustratos de P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán etexilato), BCRP (p. ej., mitoxantrona, metotrexato, rosuvastatina) y OCT1 (p. ej., metformina).

Receptor 5HT_{2B} o receptor sigma no específico

Según los datos *in vitro*, el gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos dirigidos al receptor 5HT_{2B} o receptores sigma no específicos (p. ej., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evite el uso concomitante de estos medicamentos con Xospata, a menos que su uso se considere esencial para la atención médica del paciente.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

Farmacología clínica

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

Toxicidad por dosis repetida

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, los órganos diana de la toxicidad fueron el tracto gastrointestinal (hemorragia en perros), el sistema linfohematopoyético (necrosis linfocítica e hipocelularidad de la médula ósea con cambios en los parámetros hematológicos), los ojos (inflamación y opacidad del cristalino en ratas,

cambio de color del fondo de ojo en perros, vacuolización retiniana), los pulmones (neumonía intersticial en ratas e inflamación en perros), los riñones (cambios en los túbulos renales con una reacción positiva de sangre oculta en la orina) y el hígado (vacuolización de hepatocitos), la vejiga urinaria (vacuolización epitelial), el tejido epitelial (úlceras e inflamación), y fosfolipidosis (pulmón y riñón en ratas). Estos cambios se observaron a niveles de exposición en plasma similares o inferiores a los niveles de exposición clínica. La reversibilidad de la mayoría de los cambios se indicó al final del período de recuperación de 4 semanas. Se desconoce la posible relevancia clínica de estos hallazgos.

Genotoxicidad

El gilteritinib no indujo mutaciones de un gen ni aberraciones cromosómicas *in vitro*. El análisis de micronúcleos *in vivo* mostró que gilteritinib tiene potencial para inducir micronúcleos en ratones.

Toxicidad reproductiva

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

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

Estudio de toxicidad en animales jóvenes

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

Deterioro hepático

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

No se ha estudiado gilteritinib en los pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh clase C).

Deterioro renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico para evaluar el efecto del deterioro renal en la farmacocinética de gilteritinib. El efecto del deterioro renal leve o moderado se evaluó mediante un modelo farmacocinético poblacional. La creatinina en suero, un marcador de la función renal se identificó como una covariable estadísticamente significativa. No obstante, el aumento previsto de la exposición a gilteritinib fue inferior al doble. No se ha investigado el efecto del deterioro renal grave sobre la exposición a gilteritinib.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas

Reacción adversa debida al medicamento	Todos los grados %	Grados ≥ 3 %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción anafiláctica	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	20,4	0,3	Muy frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,6	0,6	Poco frecuente
Trastornos cardíacos			
Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	8,8	2,5	Frecuente
Derrame pericárdico	4,1	0,9	Frecuente
Pericarditis	1,6	0	Frecuente
Insuficiencia cardíaca	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión	17,2	7,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	28,2	0,3	Muy frecuente
Disnea	24,1	4,4	Muy frecuente
Síndrome de diferenciación	3,4	2,2	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	35,1	4,1	Muy frecuente
Náuseas	29,8	1,9	Muy frecuente
Estreñimiento	28,2	0,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Alanina aminotransferasa elevada*	82,1	12,9	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada*	80,6	10,3	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Creatinfosfoquinasa en sangre elevada*	53,9	6,3	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada*	68,7	1,6	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14,7	0,6	Muy frecuente
Artralgia	12,5	1,3	Muy frecuente
Mialgia	12,5	0,3	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	4,1	0,3	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Lesión renal aguda	6,6	2,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	30,4	3,1	Muy frecuente
Edema periférico	24,1	0,3	Muy frecuente
Astenia	13,8	2,5	Muy frecuente
Malestar	4,4	0	Frecuente

* La frecuencia se basa en los valores del laboratorio central.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de diferenciación

De los 319 pacientes tratados con Xospata en los estudios clínicos, 11 (3 %) presentaron síndrome de diferenciación. El síndrome de diferenciación está asociado a una rápida proliferación y diferenciación de células mieloides y, si no se trata, puede poner en riesgo la vida o ser mortal. Los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación en pacientes tratados con Xospata incluyeron fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, ganancia de peso rápida, edema periférico, erupción cutánea y disfunción renal. Algunos pacientes presentaron dermatosis neutrófila aguda febril concomitante. El síndrome de diferenciación ocurrió desde un día hasta 82 días después del inicio del tratamiento con Xospata y se ha observado con o sin leucocitosis concomitante. De los 11 pacientes que presentaron síndrome de diferenciación, 9 (82 %) se recuperaron después de recibir tratamiento o después de suspender las dosis de Xospata.

SEPR

De los 319 pacientes tratados con Xospata en los estudios clínicos, el 0,6 % experimentó el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). El SEPR es un trastorno neurológico poco frecuente, reversible, que puede presentarse con síntomas de evolución rápida que incluyen crisis, cefalea, confusión, alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión. Los síntomas se han resuelto después de la interrupción del tratamiento.

Prolongación del QT

De los 317 pacientes tratados en los ensayos clínicos con gilteritinib a dosis de 120 mg con un valor de QTC posbasal disponible, 4 pacientes (1 %) experimentaron un QTcF >500 ms. Además, entre todas las dosis, 12 pacientes (2,3 %) con LMA recidivante/refractaria tuvieron un intervalo QTcF máximo posbasal >500 ms.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas al medicamento después de su autorización. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a informar sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com o al teléfono 0800-220-2273.

Siguiendo lineamientos internacionales, el producto XOSPATA está adherido a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PGR: Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con los medicamentos, y la evaluación de la eficacia de estas intervenciones.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

El gilteritinib inhibe la señalización y proliferación de receptores FLT3 en células con expresión exógena de FLT3, incluidas las mutaciones FLT3-ITD, FLT3-D835Y y FLT3-ITD-D835Y, e induce apoptosis en células leucémicas que expresan FLT3-ITD.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral de gilteritinib, las concentraciones plasmáticas máximas se observan en un $t_{m\acute{a}x}$ mediano de entre 4 y 6 horas, aproximadamente, en voluntarios sanos y pacientes con LMA recidivante o refractaria. El gilteritinib experimenta una absorción de primer orden con una tasa de absorción estimada (k_a) de $0,43\text{ h}^{-1}$ con un tiempo de retraso de 0,34 horas basado en el modelo farmacocinético poblacional. La concentración máxima mediana en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) es de $282,0\text{ ng/ml}$ ($CV\ \% = 50,8$), y el área bajo la curva de concentración plasmática durante el intervalo de dosificación de 24 horas (AUC_{0-24}) es de $6180\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ($CV\ \% = 46,4$) después de una dosis diaria de 120 mg de gilteritinib. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan dentro de los 15 días posteriores a la administración de una dosis diaria con una acumulación aproximada de 10 veces.

Efecto de los alimentos

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

Distribución

El valor poblacional estimado del volumen de distribución central y periférico fue de 1092 l y 1100 l, respectivamente. Estos datos indican que el gilteritinib se distribuye ampliamente fuera del plasma, lo que podría indicar una distribución tisular extensa. La unión a proteínas

en plasma *in vivo* en humanos es de aproximadamente el 90 % y el gilteritinib se une principalmente a la albúmina.

Metabolismo

De acuerdo con los datos *in vitro*, la vía principal de metabolización de gilteritinib es la enzima CYP3A4. Los metabolitos principales en humanos incluyen M17 (formado mediante un proceso de N-dealquilación y oxidación), M16 y M10 (ambos formados mediante N-dealquilación), y fueron observados en animales. Ninguno de estos tres metabolitos excedió el 10 % de la exposición global a la sustancia original. No se conoce la actividad farmacológica de los metabolitos frente a los receptores FLT3 y AXL.

Interacciones medicamentosas a través de transportadores

Experimentos *in vitro* demostraron que el gilteritinib es un sustrato de P-gp y BCRP. El gilteritinib podría inhibir BCRP, P-gp y OCT1 en concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación y excreción

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

Linealidad

En general, el gilteritinib mostró una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis después de la administración de dosis únicas y múltiples de 20 a 450 mg en pacientes con LMA recidivante o refractaria

Poblaciones especiales

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

Deterioro hepático

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

No se ha estudiado gilteritinib en los pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh clase C).

Deterioro renal

No se ha llevado a cabo un estudio de deterioro renal específico para evaluar el efecto del deterioro renal en la farmacocinética de gilteritinib. El efecto del deterioro renal leve o moderado se evaluó mediante un modelo farmacocinético poblacional. La creatinina en suero, un marcador de la función renal, se identificó como una covariable estadísticamente significativa. No obstante, el aumento previsto de la exposición a gilteritinib fue inferior al doble. No se ha investigado el efecto del deterioro renal grave sobre la exposición a gilteritinib.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con LMA recidivante o refractaria que recibieron 120 mg de gilteritinib, la inhibición sustancial (>90 %) de la fosforilación de FLT3 fue rápida (dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis) y sostenida, según se determinó mediante un ensayo de actividad inhibidora del plasma (PIA) ex vivo.

Intervalo QT prolongado

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

Eficacia clínica y seguridad

LMA recidivante o refractaria

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

Estudio ADMIRAL (2215-CL-0301)

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

- citarabina 20 mg dos veces al día por inyección subcutánea (s.c.) o infusión intravenosa (i.v.) durante 10 días (días 1 a 10) (LoDAC)
- azacitidina 75 mg/m² una vez al día por vía s.c. o i.v. durante 7 días (días 1 a 7)
- mitoxantrona 8 mg/m², etopósido 100 mg/m² y citarabina 1000 mg/m² una vez al día por vía i.v. durante 5 días (días 1 a 5) (MEC)
- factor estimulante de colonias de granulocitos 300 mcg/m² una vez al día por vía s.c. durante 5 días (días 1 a 5), fludarabina 30 mg/m² una vez al día por vía i.v. durante 5 días (días 2 a 6), citarabina 2000 mg/m² una vez al día por vía i.v. durante 5 días (días 2 a 6), idarubicina 10 mg/m² una vez al día por vía i.v. durante 3 días (días 2 a 4) (FLAG-Ida).

Se incluyeron pacientes que presentaban enfermedad recidivante o refractaria después del tratamiento de primera línea para la LMA y se estratificaron según la respuesta al tratamiento previo para la LMA y la quimioterapia preseleccionada, es decir, de alta o baja intensidad. Si bien el estudio incluyó pacientes con diversas anomalías citogenéticas relacionadas con la LMA, se excluyeron los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) o LMA relacionada con el tratamiento.

En el estudio 16 pacientes se aleatorizaron, pero no se trataron (1 paciente en el grupo de gilteritinib y 15 pacientes en el grupo de quimioterapia). El gilteritinib se administró por vía oral a una dosis inicial de 120 mg diarios hasta una toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico. Se permitieron reducciones de dosis para manejar las reacciones adversas y aumentos de dosis en aquellos pacientes que no respondieron a la dosis inicial de 120 mg.

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

Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad en el momento de la aleatorización era de 62 años (rango de 20 a 84 años) en el grupo de gilteritinib y de 62 años (rango de 19 a 85 años) en el grupo de quimioterapia de rescate. En el estudio, el 42 % de los pacientes tenían 65 años o más y el 12 % tenían 75 años o más. El 54 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes del estudio eran caucásicos (59,3 %); 27,5 % asiáticos, 5,7 de raza negra, 4% de otras razas y 3,5 % de raza desconocida. La mayoría de los pacientes (83,8 %) tenían una puntuación de la escala de valoración del ECOG de 0 o 1. Los pacientes presentaban las siguientes mutaciones confirmadas: solo FLT3-ITD (88,4 %), solo FLT3-TKD (8,4 %) y tanto FLT3-ITD como FLT3-TKD (1,9 %). El 12 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con otro inhibidor de FLT3. La mayoría de los pacientes tenían LMA con citogenética de riesgo intermedio (73 %), el 10 % citogenética desfavorable, el 1,3 % citogenética favorable y el 15,6 % citogenética no clasificada.

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

La variable principal de eficacia para el análisis final fue la SG en la población por intención de tratar (ITT), medida desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa (el número de eventos analizados fue 261). Los pacientes aleatorizados al grupo de gilteritinib tuvieron una supervivencia significativamente mayor en comparación con el grupo de quimioterapia (HR 0,637; IC del 95 %: 0,490 a 0,830; valor de p unilateral: 0,0004). La mediana de SG fue de 9,3 meses para los pacientes que recibieron gilteritinib y de 5,6 meses para los que recibieron quimioterapia. La eficacia se vio respaldada además por la tasa de remisión completa (RC)/remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh) (Tabla 3, Figura 1).

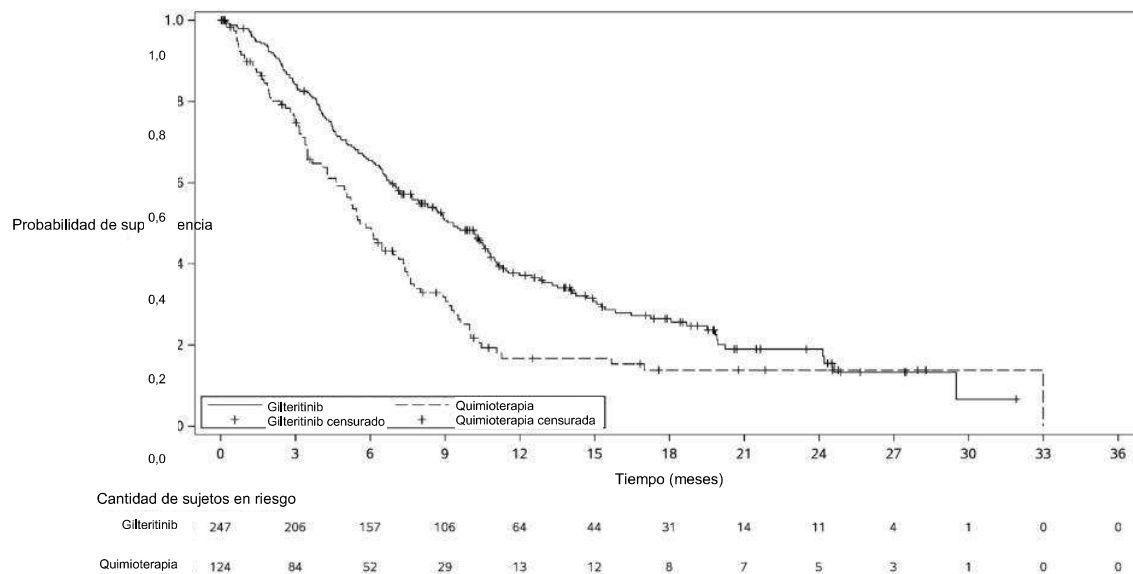
Tabla 3: Supervivencia global y remisión completa del estudio ADMIRAL en pacientes con LMA recidivante o refractaria

	Gilteritinib (N = 247)	Quimioterapia (N = 124)
Supervivencia global		
Muertes, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana en meses (IC del 95 %)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0,637 (0,490; 0,830)	
Valor de p (unilateral)	0,0004	
Tasa de supervivencia a 1 año, % (IC del 95 %)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Remisión completa		
RC ^a (IC del 95 % ^b)	21,1 % (16,1; 26,7)	10,5 % (5,7; 17,3)
RCh ^c (IC del 95 % ^b)	13 % (9; 17,8)	4,8 % (1,8; 10,2)
RC/RCh (IC del 95 % ^b)	34 % (28,1; 40,3)	15,3 % (9,5; 22,9)

IC: intervalo de confianza

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

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



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

Estudio CHRYSALIS (2215-CL-0101)

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Xospata en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico conocido para Xospata. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Xospata. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y se debe iniciar un tratamiento sintomático y de apoyo adecuado, teniendo en cuenta la semivida prolongada estimada en 113 horas.

En caso de sobredosis, dirijase al hospital más cercano o póngase en contacto con el centro de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente, otros centros de toxicología.

CONSERVACIÓN

Período de validez: 4 años.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C. Conservar en su envase original, proteger de la luz.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

PRESENTACIÓN

Comprimido recubierto.

Comprimido recubierto, redondo, de color amarillo claro, grabado con el logotipo de la empresa y “235” en la misma cara.

Blísteres de OPA / aluminio/PVC que contienen 21 comprimidos recubiertos.

Cada paquete contiene 84 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FABRICADO POR:

Astellas Pharma Inc.
Yaizu Technology Center
180 Ozumi, Yaizu-si, Shizuoka
425-0072, Japón

TITULAR:

Astellas Pharma US INC.

Representado, comercializado y distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CU) Tel.: 4858-9000

Director técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N.º XX.XXX

Fecha de la última revisión: Mes AAAA

Xospata es una marca de Astellas Pharma Inc.

MODELO DE TARJETA DE ALERTA PARA EL PACIENTE

Xospata™ (gilteritinib)

- Lleve esta tarjeta con usted **todo el tiempo**, especialmente cuando viaje o consulte a otro médico.
- Asegúrese de mostrar esta tarjeta a cualquier médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir cualquier tratamiento médico o en cualquier visita al hospital o clínica.
- Comuníquese con su médico **de inmediato** si tiene algún efecto secundario, en particular los indicados en esta tarjeta.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE PARA LOS PACIENTES

Es posible que Xospata cause efectos secundarios graves, incluido síndrome de diferenciación.

El síndrome de diferenciación es un trastorno que afecta las células sanguíneas y, si no se trata a tiempo, puede ser potencialmente mortal o producir la muerte.

Hable con su médico **de inmediato** si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Fiebre
- Problemas para respirar
- Erupción
- Mareo o vahído
- Ganancia de peso rápida
- Hinchazón de los brazos o las piernas

El síndrome de diferenciación puede ocurrir en cualquier momento durante los primeros 3 meses de tratamiento desde el primer día después de comenzar el tratamiento. El tratamiento médico temprano puede evitar que el problema se agrave.

Su médico lo monitoreará e interrumpirá el tratamiento o le dará un medicamento para tratar su afección, según corresponda.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento, comuníquese con su médico.

INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

- Este paciente se encuentra bajo tratamiento con Xospata (gilteritinib), que puede provocar síndrome de diferenciación.
- Los síntomas incluyen fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, ganancia de peso rápida, edema periférico, erupción y disfunción renal.
- En caso de sospechar síndrome de diferenciación, se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides junto con monitoreo hemodinámico hasta la resolución de los síntomas.
- Si los signos o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después de iniciar el tratamiento con corticosteroides, se debe suspender la administración de Xospata hasta que los signos y síntomas ya no sean graves.

Comuníquese con el hematólogo/oncólogo del paciente para obtener más información.

Mi nombre: _____

Mi teléfono de contacto: _____

Contacto de emergencia: _____

Teléfono del contacto de emergencia: _____

Nombre del hematólogo/oncólogo/enfermero oncológico: _____

Teléfono de contacto: _____

Teléfono de contacto después del horario de atención: _____

Nombre de mi hospital: _____

Teléfono de contacto de mi hospital: _____



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 5 DE JULIO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 4833

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59895

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ASTELLAS PHARMA US. INC

Representante en el país: GADOR S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: XOSPATA

Nombre Genérico (IFA/s): GILTERITINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

GILTERITINIB 40 mg COMO GILTERITINIB FUMARATO 44,2 mg

Excipiente (s)

ESTEARATO DE MAGNESIO 2,1 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 4,2 mg NÚCLEO 1
MANITOL 82,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 7 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2910 2,1 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,588 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,084 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 8000 0,84 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,588 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER OPA/ALU/PVC//ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERES CONTENIENDO 21 UNIDADES CADA UNO).

Presentaciones: 84

Período de vida útil: 48 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: L01EX13

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: XOSPATA está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con una mutación de la FLT3.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTELLAS PHARMA INC	YAIZU TECHNOLOGY CENTER, 180 OZUMI, YAIZU-SHI, SHIZUOKA, 425-0072	SHIZUOKA	JAPÓN (JAPÓN)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	HOGEMAAT 2, 7942 JG MEPPEL	MEPPEL	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.	HOGEMAAT 2, 7942 JG MEPPEL	MEPPEL	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)
GADOR S.A.	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d)Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	DI-2020-2592-APN-ANMAT#MS	DARWIN 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: JAPÓN (JAPÓN) - HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

País de origen: JAPÓN (JAPÓN)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000845-22-0



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932