astellas

КСОСПАТА
гільтеритиніб 40мг таблетки

ЗАБЕЗПЕЧУЄ ТРИВАЛІШЕ ВИЖИВАННЯ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ

при рефрактерному та рецидивному перебігу FLT3+ ГМЛ
у порівнянні з хіміотерапією

Медіана загального виживання

9,3 місяці з КСОСПАТОЮ (n=247)

у порівнянні з 5,6 міс. з хіміотерапією (n=124)
HR=0,637 (95% ДІ:0,49-0,83); p=0,0004*

Медичних працівників просимо повідомляти
про будь-які підозрювані побічні ефекти за адресою
pharmacovigilance.ua@astellas.com або ж за телефоном +380 44 490 6825

ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз; ДІ – довірчий інтервал;
FLT+ наявність мутації; HR – коефіцієнт відносного ризику

* Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., et al. N Engl J Med 2019;381:1728–1740

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСОСПАТА (XOSPATA®)

Склад: *діюча речовина* – гільтеритиніб. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, інгібітори протеїнкіназ. Код АТХ L01E X13.

Показання. Лікарський засіб Кросспата показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдний лейкозом (ГМЛ) з мутацією FLT3. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. ***Особливості застосування.*** Синдром диференціювання. Гільтеритиніб був пов'язаний з синдромом диференціювання (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром диференціювання пов'язаний зі швидкою проліферацією і диференціюванням мієлоїдних клітин і може бути небезпечним для життя чи смертельним, якщо його не лікувати. Симптоми та клінічні прояви синдрому диференціювання включають лихоманку, задишку, плевральний випіт, перикардіальний випіт, набряк легенів, гіпотензію, швидке збільшення маси тіла периферичний набряк, висип і ниркову дисфункцію. При підозрі на синдром диференціювання слід почати терапію кортикостероїдами разом з моніторингом гемодинаміки до зникнення симптомів. Якщо тяжкі ознаки та/або симптоми зберігаються більше 48 годин після початку прийому кортикостероїдів, прийом лікарського засобу Кросспата слід припинити, поки ознаки і симптоми не перестануть бути серйозними (див. розділ «Спосіб застосування та дозиш» і «Побічні реакції»). Прийом кортикостероїдів можна зменшити після зникнення симптомів, але їх слід приймати ще як мінімум протягом 3 днів. Симптоми синдрому диференціювання можуть повторитися при передчасному припиненні лікування кортикостероїдами. Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES) у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Кросспата (див. розділ «Побічні реакції»). PRES – це рідкісне оборотне неврологічне захворювання, яке може проявлятися симптомами, які швидко розвиваються, включаючи судоми, головний біль, сплутаність свідомості, зорові та неврологічні порушення, з гіпертонією та порушеним психічним статусом або без них. Якщо є підозра на PRES, це повинно бути підтверджено візуалізацією стану головного мозку, переважно магнітно-резонансною томографією (МРТ). Рекомендується припинення застосування лікарського засобу Кросспата пацієнтам, у яких розвивається PRES (див. розділи «Спосіб застосування та дозиш» і «Побічні реакції»). Подовження інтервалу QT. При лікуванні гільтеритиніфом виникала тривала реполяризація шлуночків серця (інтервал QT) (див. розділ «Побічні реакції»). Подовження інтервалу QT спостерігається в перші три місяці лікування гільтеритиніфом. Таким чином, електрокардіограму (ЕКГ) слід виконувати до початку лікування, на 8 і 15 день циклу 1 та до початку наступних трьох місяців лікування. Слід дотримуватися обережності у разі застосування пацієнтам з відповідним серцевим аналізом. Гіпокаліємія або гіпомагніємія може збільшити ризик подовження інтервалу QT. Тому гіпокаліємію та гіпомагніємію слід коригувати до і під час лікування лікарським засобом Кросспата. Лікування лікарським засобом Кросспата повинно бути перервано у пацієнтів з QTcF > 500 мсек (див. розділ «Спосіб застосування та дозиш). Рішення про відновлення лікування гільтеритиніфом після встановленого факту подовження інтервалу QT має бути засноване на ретельному розгляді переваг і ризиків. Якщо лікарський засіб Кросспата повторюємо призначається в зменшеній дозі, ЕКГ слід проводити через 15 днів прийому засобу та до початку наступних трьох місяців лікування. У клінічних дослідженнях у 12 пацієнтів QTcF > 500 мсек. Три пацієнти перервали і відновили лікування без рецидиву подовження інтервалу QT. Панкреатит. Наявні повідомлення про розвиток панкреатиту. Пацієнтів, у яких розвиваються ознаки та симптоми, що вказують на панкреатит, слід обстежити і контролювати їхній стан. Прийом лікарського засобу Кросспата слід перервати і відновити в зменшеній дозі, коли ознаки і симптоми панкреатиту зникнуть (див. розділ «Спосіб застосування та дозиш). Взаємодії. Спільне введення індукторів CYP3A/P-gp може призвести до зниження впливу гільтеритиніфу і, отже, до ризику відсутності ефективності. Тому слід уникати одночасного застосування гільтеритиніфу з потужними індукторами CYP3A4/P-gp (див. розділ «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні гільтеритиніфу з лікарськими засобами, які є потужними інгібіторами CYP3A, P-gp, та/або засобами, що збільшують кількість протеїну, який сприяє розвитку раку грудей (BCRP) (це, зокрема, такі препарати, як вориконазол, іраконазол, позаконазол та кларитромцин), оскільки вони можуть збільшити експозицію гільтеритиніфу. Слід розглянути альтернативні лікарські засоби, які не так сильно інгібують активність CYP3A, P-gp та/або BCRP. У ситуаціях, коли немає задовільних терапевтичних альтернатив, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо проявів токсичності під час прийому гільтеритиніфу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гільтеритиніф може зменшити дію лікарських засобів, які націлені на рецептори 5HT2B або неспецифічні сигма-рецептори. Тому слід уникати одночасного застосування гільтеритиніфу з цими препаратами, якщо тільки їх використання не вважається за необхідне для догляду за пацієнтом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ембріофетальна токсичність і контрацепція. Вагітні жінки повинні бути проінформовані про потенційний ризик для плода (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування грудьою). Жінки репродуктивного віку слід рекомендувати пройти тест на вагітність за сім днів до початку лікування препаратом Кросспата і використовувати ефективну контрацепцію під час терапії та як мінімум протягом 6 місяців після її припинення. Жінкам, які використовують гормональні протизаплідні засоби, слід додати бар'єрний метод контрацепції. Чоловікам, які мають жінок-партнерок репродуктивного віку , слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і протягом як мінімум 4 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Кросспата. *Застосування у період вагітності або годування грудьою.* Жінки репродуктивного віку / Контрацепція у чоловіків і жінок. Жінкам репродуктивного віку рекомендується пройти тестування на вагітність за сім днів до початку лікування препаратом Кросспата та використовувати ефективну контрацепцію (методи, за яких ймовірність вагітності становить менше 1 %) протягом прийому препарату та 6-ти місяців після лікування. Невідомо, чи може гільтеритиніф знизити ефективність гормональних контрацептивів, тому жінкам, які використовують гормональні контрацептиви, слід додати бар'єрний метод контрацепції. Чоловікам з репродуктивним потенціалом слід рекомендувати використовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Кросспата (див. розділ «Особливості застосування). Вагітність. При застосуванні вагітним жінкам гільтеритиніф може нанести суттєву шкоду плоду. Дані про прийом гільтеритиніфу вагітними жінками відсутні або обмежені. Репродуктивні дослідження на щурах показали, що гільтеритиніф сприяє припиненню росту плода, загибель ембріона та плода і тератогенність. Лікарський засіб Кросспата не рекомендується вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції. Годування грудьою. Невідомо, чи виділяється гільтеритиніф або його метаболіти з грудним молоком. Наявні дані на тваринах показали екскрецію гільтеритиніфу та його метаболітів з молоком. Ймовірні лактуючих щурів та їх розподіл в тканинах дитинчат щурів через молоко. Не можна виключити ризик для дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні. Годування грудьою слід припинити під час лікування препаратом Кросспата і протягом як мінімум двох місяців після прийому останньої дози. Фертильність. Немає даних про вплив гільтеритиніфу на фертильність людини. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Гільтеритиніф має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Повідомлялося про запаморочення у пацієнтів, які приймають лікарський засіб Кросспата, і це слід враховувати при оцінці здатності керувати автомобілем або користуватися іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). ***Спосіб застосування та дозиш.*** Рекомендована доза становить 120 мг гільтеритиніфу (три таблетки по 40 мг) один раз на добу. ***Побічні реакції.*** Резюме профілю безпеки. Безпека застосування лікарського засобу Кросспата оцінювалася в клінічних дослідженнях у 319 пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ, які отримали принаймні одну дозу гільтеритиніфу (120 мг). Найбільш частими побічними реакціями при застосуванні гільтеритиніфу були підвищення рівня аланінамінотрансферази (ALT) (82,1 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (AST) (80,6 %), підвищення лужної фосфатази крові (68,7 %), підвищення рівня креатинфосфокіназа (53,9 %), діарея (35,1 %), стоматоліт (30,4 %), нудота (29,8 %), запор (28,2 %), кашель (28,2 %), периферичні набряки (24,1 %), задишка (24,1 %), запаморочення (20,4 %), гіпотензія (17,2 %), біль в кінцівках (14,7 %), астенія (13,8 %), артралгія (12,5 %) та біль у м'язах (12,5 %). Найбільш частими серйозними побічними реакціями були гостре ураження нирок (6,6 %), діарея (4,7 %), підвищення ALT (4,1 %), задишка (3,4 %), підвищення рівня AST (3,1 %) і гіпотензія (2,8 %). Інші клінічно значущі серйозні побічні реакції включали синдром диференціювання (2,2 %), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (0,9 %) та синдром задньої оборотної енцефалопатії (0,6 %). Табличний перелік побічних реакцій. Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних досліджень, перераховані нижче за категоріями частоти. Категорії частоти визначаються таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній частотній групі небажані реакції представлено в порядку зменшення їхньої тяжкості.

Таблиця 3. Побічні реакції

Побічна реакція на ЛЗ	Всі ступені токсичності, %	Ступень токсичності ≥3, %	Категорія частоти
З боку імунної системи			
Анафілактична реакція	1,3	1,3	часто
Розлади нервової системи			
Запаморочення	20,4	0,3	дуже часто
Синдром задньої оборотної енцефалопатії	0,6	0,6	нечасто
Серцеві розлади			
Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі	8,8	2,5	часто
Перикардіальний випіт	4,1	0,9	часто
Перикардит	1,6	0	часто
Серцева недостатність	1,3	1,3	часто
Судинні розлади			
Гіпотонія	17,2	7,2	дуже часто
Респіраторні, торакальні розлади та розлади середостіння			
Кашель	28,2	0,3	дуже часто
Задишка	24,1	4,4	дуже часто
Синдром диференціації	3,4	2,2	часто
Шлунково-кишкові розлади			
Пронос	35,1	4,1	дуже часто
Нудота	29,8	1,9	дуже часто
Запор	28,2	0,6	дуже часто
Гепатобіліарні розлади			
Підвищення рівня аланінамінотрансферази*	82,1	12,9	дуже часто
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази*	80,6	10,3	дуже часто
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			
Креатинфосфокіназа підвищена*	53,9	6,3	дуже часто
Лужна фосфатаза в крові підвищена*	68,7	1,6	дуже часто
Біль в кінцівці	14,7	0,6	дуже часто
Артралгія	12,5	1,3	дуже часто
Міалгія	12,5	0,3	дуже часто
Скелетно-м'язовий біль	4,1	0,3	часто
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів			
Гостре ураження нирок	6,6	2,2	часто
Загальні розлади і стан в місці в ведення			
Втома	30,4	3,1	дуже часто
Периферичний набряк	24,1	0,3	дуже часто
Астенія	13,8	2,5	дуже часто

* Частота заснована на даних центральної лабораторії.

Опис окремих побічних реакцій. *Синдром диференціювання.* З 319 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Кросспата в клінічних дослідженнях, 11 (3 %) мали синдром диференціювання. Синдром диференціювання пов'язаний зі швидкою проліферацією і диференціюванням мієлоїдних клітин і може бути небезпечним для життя або смертельним, якщо його не лікувати. Симптоми та клінічні прояви синдрому диференціювання у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Кросспата, включали лихоманку, задишку, плевральний випіт, перикардіальний випіт, набряк легенів, гіпотензію, швидке збільшення маси тіла, периферичний набряк, висип та ниркову дисфункцію. У деяких випадках спостерігався супутній гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз. Синдром диференціювання виникав вже через один день і у періоді до 82 днів після ініціації лікарського засобу Кросспата і спостерігався з або без супутнього лейкоцитозу. З 11 пацієнтів, у яких розвинувся синдром диференціювання, 9 (82 %) одужали після лікування або після припинення прийому лікарського засобу Кросспата. Рекомендації в разі підозри на синдром диференціювання див. у розділах «Спосіб застосування та дозиш» і «Особливості застосування». *Синдром PRES.* З 319 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Кросспата в клінічних дослідженнях, 0,6 % мали синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES). Синдром PRES – це рідкісне оборотне неврологічне захворювання, яке може проявлятися симптомами, які швидко розвиваються, включаючи судоми, головний біль, сплутаність свідомості, зорові та неврологічні порушення, з асоційованою гіпертензією або без неї. Симптоми зникли після припинення лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дозиш» і «Особливості застосування»).*Подовження інтервалу QT.* З 317 пацієнтів, які отримували гільтеритиніф в дозі 120 мг і в яких проводилося порівняння тривалості інтервалу QTc з вихідним рівнем в клінічних дослідженнях, у 4 пацієнтів (1 %) відзначався QTcF > 500 мсек. Крім того, при всіх дозах 12 пацієнтів (2,3 %) з рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ мали максимальний постбазовий інтервал QTcF > 500 мсек (див. розділи «Спосіб застосування та дозиш» і «Особливості застосування»). Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Гільтеритиніф в основному метаболізується ферментами CYP3A, які можуть бути індуковані або інгібовані деякими супутніми лікарськими засобами. Вплив інших лікарських засобів на терапію лікарським засобом Кросспата. Індуктори CYP3A/P-gp . Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Кросспата з потужними індукторами CYP3A/P-gp (наприклад з фенітоїном, рифампіцином та звіробоєм), оскільки вони можуть знизити концентрацію гільтеритиніфу в плазмі. У здорових суб'єктів, які приймали разову дозу 20 мг гільтеритиніфу, одночасне застосування дифампіцину (600 мг), потужного індуктора CYP3A/P-gp, знизило середню Cmax гільтеритиніфу на 27 % і середню AUC на 70 % відповідно у порівнянні з суб'єктами, яким давали одноразову дозу тільки гільтеритиніфу (див. розділ «Особливості застосування». Інгібітори CYP3A, P-gp та/або BCRP. Потужні інгібітори CYP3A, P-gp та/або BCRP (напри-клад, итраконазол, позаконазол, кларитромцин, еритромцин, каптоприл, карведилол, ритонавір, азитроміцин) можуть підвищувати концентрацію гільтеритиніфу в плазмі. Разова доза 10 мг гільтеритиніфу, яка вводиться разом з итраконазолом (200 мг один раз на день протягом 28 днів), потужним інгібітором CYP3A, P-gp та BCRP, у здорових суб'єктів призвів приблизно до 20 % збільшення середнього Cmax та у 2,2 раза збільшення середнього AUCінf відносно суб'єктів, яким вводили лише одну дозу гільтеритиніфу. Вплив гільтеритиніфу збільшувався приблизно в 1,5 раза у хворих з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ при одночасному призначенні з потужним інгібітором CYP3A, P-gp та/або BCRP (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив лікарського засобу Кросспата на інші лікарські засоби. Гільтеритиніф як інгібітор або індуктор. Гільтеритиніф не є інгібітором або індуктором CYP3A4 або інгібітором MATE1 in vivo. Фармакокінетика мідазоламу (чутливого субстрату CYP3A4) істотно не змінилася (Cmax і AUC збільшилися приблизно на 10 %) після щоденного прийому гільтеритиніфу (300 мг) протягом 15 днів у пацієнтів з FLT3-мутованим рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ. Крім того, фармакокінетика цефалексину (чутливого субстрату MATE1) істотно не змінилася (Cmax і AUC зменшилися менш ніж на 10 %) після щоденного прийому гільтеритиніфу (200 мг) протягом 15 днів у пацієнтів з FLT3-мутованим рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ. Гільтеритиніф є інгібітором P-gp, BCRP та OCT1 in vitro. Оскільки клінічних даних немає, не можна виключити, що гільтеритиніф може пригнічувати ці транспортери в терапевтичній дозі. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні гільтеритиніфу з субстратами P-gp (наприклад, такими, як дигоксин, дабігатрану етексилат), BCRP (наприклад мітоксантроном, метотрексатом, розувастатином) і OCT1 (наприклад метформіном).

Вплив на рецептори 5HT2B або неспецифічний сигма-рецептор. З огляду на дані in vitro гільтеритиніф може знижувати дію лікарських засобів, націлених на рецептор 5HT2B або неспецифічний сигма-рецептор (наприклад, есциталопрам, флуоксетин, сертралін). Уникайте одночасного застосування цих лікарських засобів з лікарським засобом Кросспата, якщо їх використання не вважається необхідним для догляду за пацієнтом.

Передозування. Специфічного антидоту для діючої речовини лікарського засобу Кросспата не встановлено. У разі передозування лікування препаратом Кросспата слід припинити. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо виявлення ознак або симптомів побічних реакцій, також має бути розпочато відповідне симптоматичне і підтримуюче лікування з огляду на тривалий період напіввиведення, який становить 113 годин.

Терапія пріоритет. Рецептурний. **Категорія відпуску.** За рецептом. Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди / Astellas Pharma Europe B.V., the Netherlands. Є протипоказання та побічні реакції. Перед використанням препарату КСОСПАТА слід уважно ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування (доступна на http://drlz.com.ua/). Номер реєстраційного посвідчення UA/20118/01/01.

Компанія Astellas не рекомендує використовувати препарати компанії способами, що відрізняються від описаних в інструкції для застосування.

Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для застосування, яка надається компанією-виробником.

MAT-UA-XOS-2023-00003

astellas