ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xospata 40 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de giltéritinib (sous forme de fumarate).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimé pelliculé rond, de couleur jaune clair, d'environ 7,1 mm, gravé du logo de l'entreprise et de « 235 » sur la même face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xospata est indiqué en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3 (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Xospata doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre le giltéritinib, les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire doivent avoir la confirmation de la mutation du gène FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) (duplication interne en tandem [ITD] ou domaine tyrosine kinase [TKD]) au moyen d'un test validé.

Xospata peut être réintroduit chez les patients après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (voir tableau 1).
Posologie

La dose initiale recommandée est de 120 mg de giltéritinib (trois comprimés de 40 mg) une fois par jour.
Les paramètres biochimiques sanguins, y compris la créatine phosphokinase, doivent être évalués avant le début du traitement, au jour 15 puis chaque mois pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'initiation du traitement par le giltéritinib, aux jours 8 et 15 du cycle 1 et avant le début de chaque période de trois mois (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à effectuer un test de grossesse dans les sept jours précédant le début du traitement par Xospata (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.
La réponse peut être tardive ; par conséquent, la poursuite du traitement à la dose prescrite pendant au maximum 6 mois doit être envisagée afin de permettre l'observation d'une réponse clinique.
En l'absence de réponse [le patient n'a pas obtenu de rémission complète composite (RCc)] après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 200 mg (cinq comprimés de 40 mg) une fois par jour, si elle est tolérée ou cliniquement justifiée.

Modifications de la dose

Tableau 1 : Recommandations pour l'interruption, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par Xospata chez les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire

Critères	Administration de Xospata
Syndrome de différenciation	• En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes et mettre en place une surveillance hémodynamique (voir rubrique 4.4). • Interrompre le giltéritinib si les signes et/ou symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après le début des corticoïdes. • Reprendre le giltéritinib à la même dose lorsque les signes et symptômes reviennent à un niveau de Grade 2[a] ou inférieur.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	• Arrêter le giltéritinib.
Intervalle QTcF > 500 ms	• Interrompre le giltéritinib. • Reprendre le giltéritinib à une dose réduite (80 mg ou 120 mg[b]) lorsque l'intervalle QTcF revient à ± 30 ms de sa valeur à l'initiation du traitement, ou à ≤ 480 ms.
Intervalle QTcF augmenté de > 30 ms à l'ECG au jour 8 du cycle 1	• Confirmer par un ECG au jour 9. • Si confirmé, envisager une réduction de la dose à 80 mg.
Pancréatite	• Interrompre le giltéritinib jusqu'à résolution de la pancréatite. • Reprendre le traitement par le giltéritinib à une dose réduite (80 mg ou 120 mg[b]).
Autre toxicité de Grade 3[a] ou supérieure considérée comme reliée au traitement	• Interrompre le giltéritinib jusqu'à la disparition de la toxicité ou son retour à un niveau de Grade 1[a]. • Reprendre le traitement par le giltéritinib à une dose réduite (80 mg ou 120 mg[b]).
GCSH programmée	• Interrompre le traitement par le giltéritinib une semaine avant l'administration du protocole de conditionnement pour la GCSH. • Le traitement peut être repris 30 jours après la GCSH en cas de succès de la prise de greffe, d'absence de maladie du greffon contre l'hôte aiguë de grade ≥ 2 et en cas de RCc[c].

a. Le Grade 1 est léger, le Grade 2 est modéré, le Grade 3 est sévère, le Grade 4 engage le pronostic vital.

b. La dose quotidienne peut être réduite de 120 mg à 80 mg ou de 200 mg à 120 mg.

c. RCc est définie comme le total des taux de rémission, RC (voir rubrique 5.1 pour la définition de la RC), RCp [RC avec récupération plaquettaire partielle (< 100 x 10^9/L)] et RCi (RC avec récupération hématologique partielle et neutropénie résiduelle < 1 x 10^9/L avec ou sans récupération plaquettaire complète).

Patients âgés
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Xospata n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Xospata chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Compte tenu de la liaison *in vitro* à $5HT_{2B}$ (voir rubrique 4.5), il existe un impact potentiel sur le développement cardiaque des patients âgés de moins de 6 mois.
Mode d'administration

Xospata est administré par voie orale.
Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être cassés ni écrasés.

Xospata doit être administré à peu près à la même heure chaque jour. Si une dose est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci doit être administrée dès que possible le jour même et les patients doivent reprendre le schéma d'administration normal le jour suivant. En cas de vomissements après la prise, les patients ne doivent pas prendre une autre dose mais ils doivent reprendre le schéma d'administration normal le jour suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de différenciation

Le giltéritinib a été associé à un syndrome de différenciation (voir rubrique 4.8). Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes et il peut engager le pronostic vital ou être fatal en l'absence de traitement. Les symptômes et les manifestations cliniques du syndrome de différenciation incluent fièvre, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique, œdème pulmonaire, hypotension, prise de poids rapide, œdème périphérique, éruption cutanée et insuffisance rénale.

En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, une corticothérapie doit être mise en place avec une surveillance hémodynamique jusqu'à la disparition des symptômes. Si les signes et/ou symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après le début des corticoïdes, le traitement par giltéritinib doit être interrompu jusqu'à ce que les signes et symptômes ne soient plus sévères (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Les corticoïdes peuvent être progressivement diminués après la disparition des symptômes et ils doivent être administrés pendant au moins 3 jours. Les symptômes du syndrome de différenciation peuvent réapparaître en cas d'arrêt prématuré de la corticothérapie.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par giltéritinib (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes tels que : convulsions, céphalées, confusion, autres troubles de la vision et troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée et altération de l'état mental. Si un SEPR est suspecté, il doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par giltéritinib est recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Le giltéritinib a été associé à un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) (voir rubriques 4.8 et 5.1). L'allongement de l'intervalle QT peut être observé au cours des trois premiers mois du traitement par le giltéritinib. C'est pourquoi un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant le début du traitement, aux jours 8 et 15 du cycle 1 et avant le début de chaque période de trois mois. La prudence est de mise chez les patients présentant des antécédents cardiaques pertinents. Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie peuvent accroître le risque d'allongement du QT. Toute hypokaliémie ou hypomagnésémie doit donc être corrigée avant et pendant le traitement par giltéritinib.

Le traitement par giltéritinib doit être interrompu chez les patients qui ont un QTcF > 500 ms (voir rubrique 4.2).

La décision de réintroduire le traitement par le giltéritinib après un événement d'allongement de l'intervalle QT doit être basée sur une prise en compte attentive des bénéfices et des risques. Si le traitement par giltéritinib est réintroduit à une dose réduite, un ECG doit être réalisé après 15 jours de traitement et avant le début de chaque période de trois mois. Dans les études cliniques, 12 patients avaient un QTcF > 500 ms. Trois patients ont interrompu puis repris le traitement, sans nouvel allongement de l'intervalle QT.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés. Les patients développant des signes et symptômes suggérant une pancréatite doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une surveillance. Le traitement par giltéritinib doit être interrompu et peut être repris à une dose réduite après la disparition des signes et symptômes de pancréatite (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale sévère

L'exposition au giltéritinib peut être augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal. Les patients doivent être étroitement suivis en termes de recherche de toxicités pendant l'administration de giltéritinib (voir rubrique 5.2).

Interactions

La co-administration avec des inducteurs du CYP3A/P-gp peut entraîner une diminution de l'exposition au giltéritinib et, par conséquent, un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante du giltéritinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4/P-gp doit donc être évitée (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise en cas de prescription concomitante de giltéritinib avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et/ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) car ceux-ci peuvent augmenter l'exposition au giltéritinib. L'administration de médicaments alternatifs qui ne sont pas des inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A, de la P-gp et/ou de la BCRP doit être envisagée. En l'absence d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes, les patients doivent être étroitement suivis en termes de recherche de toxicités pendant l'administration du giltéritinib (voir rubrique 4.5).

Le giltéritinib est susceptible de réduire les effets des médicaments ciblant le récepteur $5HT_{2B}$ ou le récepteur non spécifique sigma. L'utilisation concomitante du giltéritinib avec ces médicaments doit donc être évitée à moins qu'elle ne soit considérée essentielle pour la prise en charge du patient (voir rubrique 4.5).

Toxicité embryo-fœtale et contraception

Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus (voir rubriques 4.6 et 5.3). Il doit être recommandé aux femmes en capacité de procréer d'effectuer un test de grossesse dans les sept jours précédant le début du traitement par giltéritinib et d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par giltéritinib et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent ajouter une méthode de contraception dite de barrière. Les hommes dont la partenaire est en capacité de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de giltéritinib.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le giltéritinib est principalement métabolisé par les enzymes du CYP3A, qui peuvent être induites ou inhibées par un certain nombre de médicaments pris de façon concomitante.

Effets d'autres médicaments sur Xospata

Inducteurs du CYP3A/P-gp
L'utilisation concomitante de Xospata avec des inducteurs puissants du CYP3A/ P-gp (comme la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) doit être évitée car ils peuvent réduire la concentration plasmatique de giltéritinib. Dans une étude conduite chez des sujets sains, la co-administration de la rifampicine (600 mg), inducteur puissant du CYP3A/ P-gp, à l'état d'équilibre avec une dose unique de 20 mg de giltéritinib a diminué la C_{max} moyenne du giltéritinib de 27 % et son ASC_{inf} moyenne de 70 %, comparativement aux sujets ayant reçu une dose unique de giltéritinib administré seul (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A, de la P-gp et/ou de la BCRP
Les inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et/ou de la BCRP (comme le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, le captopril, le carvédilol, le ritonavir, l'azithromycine) peuvent augmenter la concentration plasmatique de giltéritinib. Chez des sujets sains, la co-administration d'une dose unique de 10 mg de giltéritinib avec l'itraconazole (200 mg une fois par jour pendant 28 jours), inhibiteur puissant du CYP3A, de la P-gp et/ou de la BCRP, a conduit à une augmentation d'environ 20 % de la C_{max} moyenne du giltéritinib et d'un facteur 2,2 de son ASC_{inf} moyenne, comparativement aux sujets ayant reçu une dose unique de giltéritinib administré seul.
L'exposition au giltéritinib a augmenté d'environ un facteur 1,5 chez des patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire en cas de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A, de la P-gp et/ou de la BCRP (voir rubrique 4.4).

Effets de Xospata sur d'autres médicaments

Le giltéritinib comme inhibiteur ou inducteur
Le giltéritinib n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4 et n'est pas un inhibiteur de MATE1 *in vivo*. La pharmacocinétique du midazolam (un substrat sensible du CYP3A4) n'a pas été affectée de manière significative (la C_{max} et l'ASC ont augmenté d'environ 10 %) après l'administration de giltéritinib (300 mg) une fois par jour pendant 15 jours chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation FLT3. En outre, la pharmacocinétique de la céphalexine (un substrat sensible de MATE1) n'a pas été affectée de manière significative (la C_{max} et l'ASC ont diminué de moins de 10 %) après l'administration de giltéritinib (200 mg) une fois par jour pendant 15 jours chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation FLT3.

Le giltéritinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et des OCT1 *in vitro*. En l'absence de données cliniques, l'inhibition de ces transporteurs par le giltéritinib à une dose thérapeutique ne peut être exclue. La prudence est de mise en cas de co-administration du gilteritinib avec des substrats de la P-gp (comme la digoxine, le dabigatran étexilate), de la BCRP (comme la mitoxantrone, le methotrexate, la rosuvastatine) et des OCT1 (comme la metformine).

Récepteur $5HT_{2B}$ ou récepteur non spécifique sigma
D'après les données *in vitro*, le giltéritinib est susceptible de réduire les effets des médicaments ciblant le récepteur $5HT_{2B}$ ou le récepteur non spécifique sigma (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme l'escitalopram, la fluoxétine ou la sertraline). Éviter l'utilisation concomitante de ces médicaments avec giltéritinib à moins qu'elle ne soit considérée essentielle pour la prise en charge du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en capacité de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en capacité de procréer sept jours avant le début du traitement par giltéritinib. Il est recommandé aux femmes en capacité de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace (méthode associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) durant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. On ne sait pas si le giltéritinib est susceptible de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent ajouter une méthode de contraception dite de barrière. Les hommes en capacité de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de giltéritinib (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Le giltéritinib peut nuire au développement du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du giltéritinib chez la femme enceinte. Les études de reproduction chez le rat ont démontré que le giltéritinib entraînait une inhibition de la croissance fœtale, une augmentation du nombre de morts de l'embryon/fœtus et une teratogénicité (voir rubrique 5.3). Le giltéritinib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en capacité de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Allaitement

On ne sait pas si le giltéritinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du giltéritinib et de ses métabolites dans le lait des rates allaitantes ainsi qu'une distribution dans les tissus des petits par le biais du lait de la mère (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les enfants nourris au sein ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par giltéritinib et pendant au moins deux mois après la dernière administration.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du giltéritinib sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le giltéritinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements ont été rapportés chez des patients traités par giltéritinib et sont à prendre en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Xospata a été évaluée chez 319 patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire, qui ont reçu au moins une dose de 120 mg de giltéritinib.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le giltéritinib étaient les suivants : augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (82,1 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (80,6 %), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (68,7 %), augmentation de la créatine phosphokinase (53,9%), diarrhée (35,1 %), fatigue (30,4 %), nausées (29,8 %), constipation (28,2 %), toux (28,2 %), œdème périphérique (24,1 %), dyspnée (24,1 %), étourdissements (20,4 %), hypotension (17,2 %), douleurs dans les extrémités (14,7 %), asthénie (13,8 %), arthralgies (12,5 %) et myalgies (12,5 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : insuffisance rénale aiguë (6,6 %), diarrhée (4,7 %), augmentation de l'ALAT (4,1 %), dyspnée (3,4 %), augmentation de l'ASAT (3,1 %) et hypotension (2,8 %). Les autres effets indésirables graves cliniquement significatifs incluaient un syndrome de différenciation (2,2 %), un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (0,9 %) et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0,6 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de classe de systèmes d'organes MedDRA et de fréquence. Les catégories de fréquence sont les suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA termes préférentiels	**Tous Grades %**	**Grades ≥ 3 %**	**Catégorie de fréquence**
Affections du système immunitaire			
Réaction anaphylactique	1,3	1,3	Fréquent
Affections du système nerveux			
Etourdissements	20,4	0,3	Très fréquent
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	0,6	0,6	Peu fréquent
Affections cardiaques			
Allongement de l'intervalle QT (ECG)	8,8	2,5	Fréquent
Épanchement péricardique	4,1	0,9	Fréquent
Péricardite	1,6	0	Fréquent
Insuffisance cardiaque	1,3	1,3	Fréquent
Affections vasculaires			
Hypotension	17,2	7,2	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux	28,2	0,3	Très fréquent
Dyspnée	24,1	4,4	Très fréquent
Syndrome de différenciation	3,4	2,2	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	35,1	4,1	Très fréquent
Nausées	29,8	1,9	Très fréquent
Constipation	28,2	0,6	Très fréquent
Affections hépatobiliaires			
Augmentation de l'alanine aminotransférase*	82,1	12,9	Très fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	80,6	10,3	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Augmentation de la créatine phosphokinase*	53,9	6,3	Très fréquent
Augmentation de la phosphatase alcaline*	68,7	1,6	Très fréquent
Douleurs des extrémités	14,7	0,6	Très fréquent
Arthralgies	12,5	1,3	Très fréquent
Myalgies	12,5	0,3	Très fréquent
Douleurs musculo-squelettiques	4,1	0,3	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale aiguë	6,6	2,2	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			

Fatigue	30,4	3,1	Très fréquent
Œdème périphérique	24,1	0,3	Très fréquent
Asthénie	13,8	2,5	Très fréquent
Malaise	4,4	0	Fréquent

* Fréquence basée sur les valeurs d'un laboratoire central.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de différenciation
Sur les 319 patients traités par Xospata dans les essais cliniques, 11 (3 %) ont présenté un syndrome de différenciation. Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes et il peut engager le pronostic vital ou être fatal en l'absence de traitement. Les symptômes du syndrome de différenciation chez les patients traités par Xospata incluent fièvre, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique, œdème pulmonaire, hypotension, prise de poids rapide, œdème périphérique, éruption cutanée et insuffisance rénale. Certains cas se sont accompagnés d'une dermatose aiguë fébrile neutrophilique. Le syndrome de différenciation est apparu entre un et 82 jours après le début du traitement par Xospata et il a été observé avec ou sans leucocytose concomitante. Sur les 11 patients ayant présenté un syndrome de différenciation, 9 (82 %) ont récupéré après le traitement ou après l'interruption du traitement par Xospata. Pour les recommandations en cas de suspicion de syndrome de différenciation, voir rubriques 4.2 et 4.4.

SEPR
Sur les 319 patients traités par Xospata dans les essais cliniques, 0,6 % ont présenté un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, troubles de la vision et troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allongement de l'intervalle QT
Sur les 317 patients traités par Xospataà la dose de 120 mg pour lesquels une valeur de QT_C était disponible après l'inclusion dans les essais cliniques, 4 patients (1 %) ont présenté un QTcF > 500 ms. Par ailleurs, sur l'ensemble des doses administrées, 12 patients (2,3 %) atteints de LAM en rechute/réfractaire ont obtenu une valeur maximale de l'intervalle QTcF après l'inclusion > 500 ms (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour Xospata. En cas de surdosage, le traitement par Xospata doit être interrompu. Les patients doivent être étroitement surveillés pour repérer tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et un traitement symptomatique et de support approprié doit être instauré en prenant en compte la demi-vie longue, estimée à 113 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC: L01EX13

Mécanisme d'action

Le fumarate de giltéritinib est un inhibiteur de FLT3 et d'AXL.
Le giltéritinib inhibe la signalisation et la prolifération du récepteur FLT3 dans les cellules exprimant FLT3 de manière exogène, ce qui inclut FLT3-ITD, FLT3-D835Y et FLT3-ITD-D835Y, et induit l'apoptose des cellules leucémiques exprimant FLT3-ITD.
Effets pharmacodynamiques

Chez les patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire recevant 120 mg de giltéritinib, une inhibition substantielle (> 90 %) de la phosphorylation de FLT3 a été obtenue rapidement (dans les 24 heures suivant la première dose) puis maintenue, comme l'a montré un test de l'activité inhibitrice plasmatique (AIP) réalisé *ex vivo*.

Allongement de l'intervalle QT

Une augmentation liée à la concentration du QTcF par rapport à sa valeur à l'inclusion a été observée à des doses de giltéritinib variant de 20 à 450 mg. La variation moyenne prédite du QTcF par rapport à sa valeur à l'inclusion à l'état d'équilibre moyen C_{max} (282,0 ng/mL) à la dose quotidienne de 120 mg était de 4,96 ms, avec une borne supérieure d'IC unilatéral à 95 % de 6,20 ms.
Efficacité et sécurité cliniques

LAM en rechute ou réfractaire
L'efficacité et la sécurité ont été évaluées lors de l'étude de phase III contrôlé contre comparateur actif (2215-CL-0301).

Étude ADMIRAL (2215-CL-0301)
L'étude ADMIRAL est une étude clinique en ouvert, multicentrique, randomisée, de phase III réalisée chez des patients adultes présentant une LAM en rechute ou réfractaire et porteurs d'une mutation FLT3, déterminée par le test de mutation LeukoStrat® CDx FLT3. Dans cette étude, 371 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le giltéritinib ou l'une des chimiothérapies de rattrapage suivantes (247 dans le bras giltéritinib et 124 dans le bras chimiothérapie de rattrapage) :

- cytarabine 20 mg deux fois par jour par injection sous-cutanée (SC) ou perfusion intraveineuse (IV) pendant 10 jours (jours 1 à 10) (LoDAC) ;
- azacitidine 75 mg/m² une fois par jour par voie SC ou IV pendant 7 jours (jours 1 à 7) ;
- mitoxantrone 8 mg/m², étoposide 100 mg/m² et cytarabine 1 000 mg/m² une fois par jour en IV pendant 5 jours (jours 1 à 5) (MEC) ;
- facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain 300 mcg/m² une fois par jour en SC pendant 5 jours (jours 1 à 5), fludarabine 30 mg/m² une fois par jour en IV pendant 5 jours (jours 2 à 6), cytarabine 2 000 mg/m² une fois par jour en IV pendant 5 jours (jours 2 à 6), idarubicine 10 mg/m² une fois par jour en IV pendant 3 jours (jours 2 à 4) (FLAG-Ida).

Les patients inclus étaient en rechute ou réfractaires après un traitement de la LAM en première ligne et ils ont été stratifiés en fonction de la réponse au traitement antérieur de la LAM et de la chimiothérapie présélectionnée, à savoir d'intensité élevée ou faible. Si l'étude a inclus des patients présentant diverses anomalies cytogénétiques liées à la LAM, les patients présentant une leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) ou une LAM lié à un traitement ont, en revanche, été exclus.

Seize patients ont été randomisés mais non traités dans l'étude (1 patient dans le bras giltéritinib et 15 patients dans le bras chimiothérapie). Le giltéritinib a été administré par voie orale à une dose initiale de 120 mg par jour jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable ou absence de bénéfice clinique. Des réductions de la dose étaient possibles en cas d'effets indésirables et des augmentations de la dose étaient possibles chez les patients ne répondant pas à la dose initiale de 120 mg.

Parmi les patients présélectionnés pour recevoir une chimiothérapie de rattrapage, 60,5 % ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie d'intensité élevée et 39,5 % une chimiothérapie de faible intensité. Les chimiothérapies MEC et FLAG-Ida ont été administrées jusqu'à deux cycles en fonction de la réponse au premier cycle. Les chimiothérapies LoDAC et azacitidine ont été administrées en cycles continus de 4 semaines jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable ou absence de bénéfice clinique.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables dans les deux bras de traitement. L'âge médian à la randomisation était de 62 ans (plage : 20 à 84 ans) dans le bras giltéritinib et de 62 ans (plage : 19 à 85 ans) dans le bras chimiothérapie de rattrapage. Dans l'étude, 42 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 12 % étaient âgés de 75 ans et plus. La proportion de patients de sexe féminin était de cinquante-quatre pour cent. La plupart des patients de cette étude étaient caucasiens (59,3 %) ; 27,5 % étaient asiatiques, 5,7 %, noirs, 4 %, d'une autre ethnicité et 3,5 %, d'une ethnicité inconnue. La majorité des patients (83,8 %) présentaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients étaient porteurs des mutations confirmées suivantes : FLT3-ITD seulement (88,4 %), FLT3-TKD seulement (8,4 %), FLT3-ITD et FLT3-TKD (1,9 %). Douze pour cent des patients avaient reçu un traitement antérieur par un autre inhibiteur de FLT3. La majorité des patients (73 %) étaient atteints de LAM avec une cytogénétique de risque intermédiaire, 10 % avaient une cytogénétique défavorable, 1,3 % une cytogénétique favorable et 15,6 % une cytogénétique non classée.

Avant le traitement par le giltéritinib, 39,4 % des patients présentaient une LAM d'emblée réfractaire et la majorité de ces patients étaient classés comme réfractaires après 1 cycle de chimiothérapie d'induction, 19,7 %, une LAM en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique et 41 %, une LAM en rechute sans GCSH allogénique.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'analyse finale était la SG dans la population en intention de traiter (ITT), mesurée depuis la date de randomisation jusqu'au décès toutes causes confondues (nombre d'évènements analysés : 261). Les patients randomisés dans le bras giltéritinib ont montré une survie significativement plus longue comparativement au bras de la chimiothérapie (risque relatif 0,637 ; $IC_{95\ \%}$ 0,490 – 0,830 ; valeur *p* unilatérale : 0,0004). La SG médiane était de 9,3 mois chez les patients recevant le giltéritinib et de 5,6 mois chez ceux recevant la chimiothérapie. L'efficacité a également été confirmée par le taux de rémission complète (RC)/le taux de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) (Tableau 3, Figure 1).

Tableau 3 : Étude ADMIRAL : survie globale et rémission complète chez des patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire

	Giltéritinib (N = 247)	Chimiothérapie (N = 124)
Survie globale		
Décès, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	9,3 (7,7 ; 10,7)	5,6 (4,7 ; 7,3)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,637 (0,490 ; 0,830)	
Valeur *p* (unilatérale)[g]	0,0004	
Taux de survie à 1 an, % (IC à 95 %)	37,1 (30,7 ; 43,6)	16,7 (9,9 ; 25)
Rémission complète		
RC[a] (IC à 95 %[b])	21,1 % (16,1 ; 26,7)	10,5 % (5,7 ; 17,3)
RCh[d] (IC à 95 %[b])	13 % (9 ; 17,8)	4,8 % (1,8 ; 10,2)
RC/RCh (IC à 95 %[b])	34 % (28,1 ; 40,3)	15,3 % (9,5 ; 22,9)

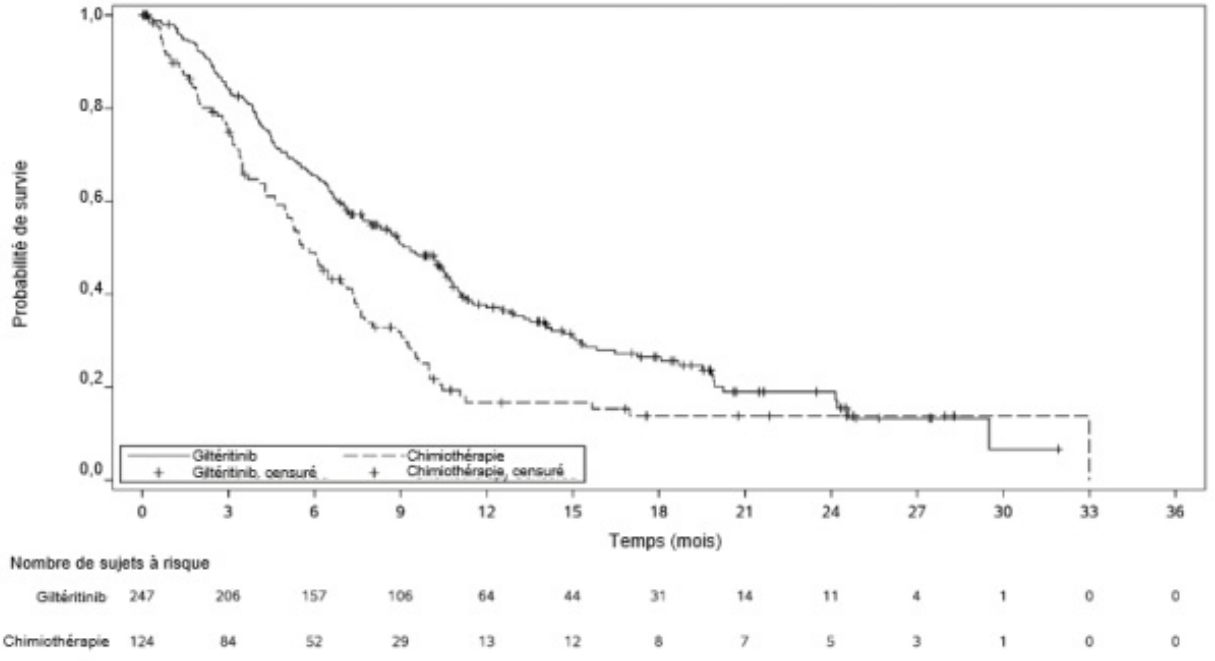
IC : intervalle de confiance

a. La RC était définie par les critères suivants : nombre absolu de neutrophiles ≥ 1,0 x 10^9/L, plaquettes ≥ 100 x 10^9/L, myélogramme normal avec blastes < 5 %, indépendance vis-à-vis de la transfusion de globules rouges et de plaquettes et absence de preuve d'une leucémie extramédullaire.

b. Le taux avec IC à 95 % était calculé par la méthode exacte, fondée sur la distribution binomiale.

c. La RCh était définie par les critères suivants : blastes médullaires < 5 %, récupération hématologique partielle : nombre absolu de neutrophiles ≥ 0,5 x 10^9/L et plaquettes ≥ 50 x 10^9/L, absence de preuve d'une leucémie extramédullaire et classement en RC impossible.

Figure 1 : Étude ADMIRAL : courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Pour les patients ayant obtenu une RC/RCh, le délai médian d'obtention d'une première réponse était de 3,7 mois (plage : 0,9 à 10,6 mois) dans le bras giltéritinib et de 1,2 mois (plage : 1 à 2,6 mois) dans le bras chimiothérapie de rattrapage. Le temps médian d'obtention de la meilleure réponse de RC/RCh était de 3,8 mois (plage : 0,9 à 16 mois) dans le bras giltéritinib et de 1,2 mois (plage : 1 à 2,6 mois) dans le bras chimiothérapie de rattrapage.

Étude CHRYSALIS (2215-CL-0101)
L'étude justificative de phase I/II d'escalade de doses 2215-CL-0101 a inclus 157 patients présentant une LAM avec mutation FLT3, ayant reçu

1 ou > 1 ligne antérieure de traitement dans le groupe des doses combinées (à savoir, 80 mg, 120 mg ou 200 mg) ; 31,2 % avaient reçu 1 ligne antérieure de traitement et 68,8 % avaient reçu > 1 ligne antérieure de traitement.

Le taux de réponse (RC/RCh) observé dans l'étude 2215-CL-0101 chez les patients ayant reçu > 1 ligne antérieure de traitement a été de 21,4 % et 15,7 % respectivement pour la dose de 120 mg et pour les doses combinées. La SG médiane a été de 7,2 mois et 7,1 mois respectivement pour la dose de 120 mg et pour les doses combinées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xospata dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de giltéritinib par voie orale, le pic de concentration plasmatique a été observé à un t_{max} médian compris entre 4 et 6 heures environ chez des volontaires sains ou des patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire. L'absorption de premier ordre du giltéritinib s'effectue à un taux d'absorption estimé (k_a) de 0,43 h^{-1}, avec un temps de latence de 0,34 heure, sur la base d'une modélisation PK de population. La valeur médiane de la concentration maximale à l'état d'équilibre (C_{max}) est de 282,0 ng/mL (CV% = 50,8) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique pendant un intervalle de 24 h entre deux doses (ASC_{0-24}) est de 6 180 ng h/mL (CV% = 46,4) après administration d'une dose par jour de 120 mg de giltéritinib. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre était atteinte dans les 15 jours suivant une administration d'une dose par jour, avec une accumulation d'un facteur 10 environ.

Effets des aliments sur l'absorption
Chez des adultes sains, la C_{max} et l'ASC de giltéritinib ont diminué approximativement de 26 % et de moins de 10 %, respectivement, lors de la prise d'une dose unique de 40 mg de giltéritinib co-administrée avec un repas à haute teneur en lipides comparativement à une exposition au giltéritinib à jeun. La valeur médiane du t_{max} a été augmentée de 2 heures par la co-administration avec un repas à haute teneur en lipides.
Distribution

Selon l'analyse de population, les volumes de distribution central et périphérique étaient de 1 092 L et 1 100 L, respectivement. Ces données indiquent que le giltéritinib se distribue amplement hors du plasma, ce qui suggère une large distribution dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques mesuré *in vivo* chez l'humain est d'environ 90 % ; le giltéritinib se lie principalement à l'albumine.
Biotransformation

D'après les données *in vitro*, le giltéritinib est principalement métabolisé par le CYP3A4. Les principaux métabolites produits chez l'humain sont le M17 (formé par N-désalkylation et oxydation), le M16 et le M10 (tous deux formés par N-désalkylation) ; ils ont été observés chez l'animal. Aucun de ces trois métabolites n'excède 10 % du total de l'exposition à la substance parente. L'activité pharmacologique de ces métabolites contre les récepteurs FLT3 et AXL est inconnue.

Interactions médicamenteuses au niveau des transporteurs

Les essais *in vitro* ont montré que le giltéritinib était un substrat de la P-gp et de la BCRP. Le giltéritinib est potentiellement susceptible d'inhiber la BCRP, la P-gp et les OCT1 à des concentrations cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.5).
Élimination

Après administration d'une dose unique de giltéritinib marqué au carbone 14, cette substance est principalement excrétée dans les fèces, où l'on retrouve 64,5 % de la dose totale administrée. Environ 16,4 % de la dose totale a été excrétée dans l'urine, sous forme de médicament inchangé et de métabolites. La concentration plasmatique de giltéritinib a montré une décroissance bi-exponentielle, avec une demi-vie moyenne sur la population estimée à 113 heures. Selon le modèle d'analyse PK de population, la clairance apparente estimée (CL/F) est de 14,85 L/h.
Linéarité/non-linéarité

D'une manière générale, la pharmocinétique du giltéritinib s'est montrée linéaire et proportionnelle à la dose après l'administration d'une dose unique et de doses multiples allant de 20 à 450 mg chez des patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire.

Populations particulières
Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée afin d'évaluer l'impact de covariables intrinsèques et extrinsèques sur l'exposition prédite au giltéritinib chez des patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire. L'analyse des covariables a indiqué que l'âge (20 à 90 ans) et le poids corporel (36 à 157 kg) avaient un impact statistiquement significatif ; en revanche, la variation de l'exposition au giltéritinib a été inférieure d'un facteur 2 à la valeur prédite.

Insuffisance hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du giltéritinib a été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Les résultats indiquent que l'exposition au giltéritinib libre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée est comparable à celle observée chez des sujets présentant une fonction hépatique normale. L'effet d'une insuffisance hépatique légère (selon les critères établis par le NCI-ODWG) sur l'exposition au giltéritinib a également été évalué selon le modèle d'analyse PK de population, avec des résultats montrant peu de différences dans l'exposition prédite au giltéritinib à l'état d'équilibre comparativement à un patient type présentant une LAM en rechute ou réfractaire avec une fonction hépatique normale.

Le giltéritinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique du giltéritinib a été évaluée chez cinq sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 15 - <30 ml/min) et chez quatre sujets présentant une maladie rénale au stade terminal (ClCr <15 ml/min). Une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de la C_{max} et de 1,5 fois la valeur moyenne l'AUC_{inf} du giltéritinib a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une malade rénale au stade terminal par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (n=8) (voir rubriques 4.2 at 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observées chez l'animal (pharmacologie de sécurité/toxicologie en administration répétée) à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition clinique et potentiellement pertinents pour l'usage clinique ont été les suivants :

Pharmacologie de sécurité

Chez des rats, une diminution des urines a été observée à une dose de 30 mg/kg ou supérieure et une diminution des fèces, à une dose de 100 mg/kg. Chez des chiens, les phénomènes suivants ont été observés : sang occulte dans les selles à 10 mg/kg et plus, diminution de la concentration sanguine de calcium à 30 mg/kg et, à 100 mg/kg, salivation et augmentation de la concentration sanguine de calcium suivie d'une diminution. Ces variations ont été observées à des niveaux d'exposition plasmatique inférieurs ou égaux à l'exposition clinique. La pertinence de ces observations pour l'usage clinique n'est pas connue.

Toxicologie en administration répétée

Dans les études de toxicité à doses répétées menées chez le rat et le chien, les organes cibles de toxicité ont été le tractus gastro-intestinal (hémorragie chez le chien), le système lympho-hématopoïétique (nécrose lymphocytaire et hypocellularité de la moelle osseuse avec modifications des paramètres hématologiques), les yeux (inflammation et opacité du cristallin chez le rat, changement de couleur du fond d'œil chez le chien, vacuolisation de la rétine), les poumons (pneumonie interstitielle chez le rat et inflammation chez le chien), les reins (modifications tubulaires rénales avec un résultat positif à la recherche de sang occulte dans l'urine) et le foie (vacuolisation des hépatocytes), la vessie (vacuolisation épithéliale), le tissu épithélial (ulcère et inflammation) et la phospholipidose (poumons et reins chez le rat). Ces variations ont été observées à des niveaux d'exposition plasmatique inférieurs ou égaux à l'exposition clinique. La plupart des altérations liées à la substance étudiée se sont avérées réversibles à la fin de la période de récupération de 4 semaines. La pertinence de ces observations pour l'usage clinique n'est pas connue.

Génotoxicité

Le giltéritinib n'a pas induit de mutation génétique ou d'aberration chromosomique *in vitro*. Le test de micronoyau *in vivo* a montré que le giltéritinib pouvait induire des micronoyaux chez la souris.

Toxicité sur la reproduction

Le giltéritinib a inhibé la croissance fœtale et augmenté la mortalité embryo-fœtale et la tératogénicité dans les études de développement embryo-fœtal menées chez le rat à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique. Un transfert placentaire du giltéritinib a été mis en évidence chez la rate, entraînant un transfert de radioactivité au fœtus similaire à celui observé dans le plasma maternel.

Le giltéritinib est excrété dans le lait des rates allaitantes, atteignant des concentrations plus élevées que dans le plasma maternel. Le giltéritinib est distribué aux différents tissus des petits, à l'exception du cerveau, par le biais du lait maternel.

Étude de toxicité chez des animaux juvéniles

Dans l'étude de toxicité menée chez des rats juvéniles, la dose létale minimale (2,5 mg/kg par jour) était beaucoup plus faible que celle du rat adulte (20 mg/kg par jour). Le tractus gastro-intestinal a été identifié comme l'un des organes cible, de la même façon que chez le rat adulte.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Talc
Macrogol
Dioxyde de titane
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/aluminium/PVC/aluminium contenant 21 comprimés pelliculés.
Chaque boîte contient 84 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1399/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 Octobre 2019
Date du dernier renouvellement: 27 Juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 06/2024.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu

1