

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xospata 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg gilteritiniibi (fumaraadina)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ümar helekollane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk ettevõtte logo ja numbriga 235.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xospata on näidustatud monoteerapiana täiskasvanud patsientidele, kellel on taastekkinud või ravile allumatu äge müeloidne leukeemia FLT3 mutatsiooniga (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Xospata ravikuuri peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne gilteritiniibi manustamist tuleb taastekkinud või ravile allumatu ägeda müeloidse leukeemiaga (*acute myeloid leukaemia*, AML) patsientidel valideeritud testimismeetodi abil kinnitada FMS-i-sarnase türosiinkinaasi 3 (FLT3) mutatsiooni (sisemine tandemduplikatsioon [*internal tandem duplication*, ITD] või türosiinkinaasi domeen [*tyrosine kinase domain*, TKD]) olemasolu.

Ravi Xospata'ga võib uuesti alustada patsientidel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) (vt tabel 1).

Annustamine

Soovitav algannus on 120 mg gilteritiniibi (kolm 40 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Enne ravi alustamist, ravikuuri 15. päeval ja edaspidi ravikuuri ajal üks kord kuus tuleb analüüsida verekeemia näitajaid, sh kreatiini fosfokinaasi.

Enne gilteritiniibiga ravi alustamist, ravikuuri esimese tsükli 8. ja 15. päeval ja enne kolme järgneva kuu ravikuuri alustamist tuleb teha elektrokardiogramm (EKG) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravi peab kestma seni, kuni patsient Xospata manustamisest enam kliinilist kasu ei saa, või kuni vastuvõtmatute toksilisuste tekkimiseni. Ravivastus võib tekkida hiljem; seetõttu tuleb kaaluda ravi jätkamist väljakirjutatud annuses kuni 6 kuud, et anda aega kliinilise ravivastuse väljakujunemiseks. Kui 4 nädalat kestnud ravikuuri järel patsiendil ravivastus puudub [patsient ei saavutanud täielikku remissiooni (CRc)], tohib annust suurendada 200 mg-le (viis 40 mg tabletti) üks kord ööpäevas, kui on talutav või kliiniliselt õigustatud.

Tabel 1. Taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidel Xospata manustamise katkestamise, vähendamise või lõpetamise soovitus

Kriteerium	Xospata annus
Diferentseerumissündroom	<ul style="list-style-type: none"> Diferentseerumissündroomi kahtluse korral tuleb manustada kortikosteroide ja alustada hemodünaamika jälgimist (vt lõik 4.4). Gilteritiniibi manustamine tuleb katkestada, kui rasked nähud ja/või sümptomid püsivad kauem kui 48 tundi pärast kortikosteroidravi alustamist. Gilteritiniibi manustamist võib jätkata samas annuses pärast nähtude ja sümptomite paranemist klassi 2^a või madalamale tasemele.
Posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroom	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada gilteritiniibi manustamine.
QTcF intervall > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada gilteritiniibi manustamine. Jätkata gilteritiniibi manustamist vähendatud annuses (80 mg või 120 mg^b), kui QTcF intervall naaseb 30 msec algtasemest või väärtusele ≤ 480 ms.
QTcF intervall pikeneb >30 msec EKG-I esimese tsükli 8. päeval	<ul style="list-style-type: none"> EKG kinnitus 9. päeval. Kui on kinnitatud, kaaluge annuse vähendamist 80 mg.
Pankreatiit	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada gilteritiniibi manustamine kuni pankreatiidist paranemiseni. Jätkata gilteritiniibi manustamist vähendatud annuses (80 mg või 120 mg^b).
Muud ravikuuriga seotuks peetavad klassi 3 ^a või kõrgema klassi kahjulikud toimed.	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada gilteritiniibi manustamine kuni kahjulike toimete kadumiseni või mõju langemiseni klassi 1^a tasemele. Jätkata gilteritiniibi manustamist vähendatud annuses (80 mg või 120 mg^b).
Kavandatav HSCT	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada gilteritiniibi manustamine üks nädal enne HSCT ettevalmistava raviskeemi manustamist. Kui siirdamine kulgeb edukalt, tohib manustamist jätkata 30 päeva pärast HSCT-d, kui patsiendil ei esinenud klassi ≥2 ägedat siirikperemehe- vastu reaktsiooni ja remissioon oli täielik CRc^c.

- Klass 1 on kerge, klass 2 on mõõdukas, klass 3 on raske ja klass 4 on eluohtlik.
- Igapäevase annuse võib vähendada 120 mg-lt 80 mg-le või 200 mg-lt 120 mg-le.
- CRc määratletakse kui kogu täielikku remissiooni määra (täieliku remissiooni definitsiooni vt lõik 5.1), CRp [saavutatud on täielik remissioon välja arvatud trombotsüütide mittetäielik taastumine ($<100 \times 10^9/l$)] ja CRi (saavutatud on kõik täieliku remissiooni kriteeriumid välja arvatud mittetäielik hematoloogiline taastumine, koos neutropeeniaga $<1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide täieliku taastumisega või ilma).

Xospata't tuleb manustada iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kui annus jääb vahele või seda ei manustata samal kellaajal, tuleb ettenähtud annus manustada samal päeval võimalikult ruttu ja patsient peab naasma järgmisel päeval väljakujunenud ajastuse juurde. Kui pärast manustamist algab

oksendamine, ei tohi patsient võtta uut annust, vaid peab manustama ravimit järgmisel päeval vastavalt väljakujunenud ajastusele.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Xospata't ei ole soovitatav kasutada raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel, kuna ohutust ja efektiivsust sellel populatsioonil ei ole hinnatud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Xospata ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 eluaastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. *In vitro* 5HT_{2B}-ga seondumise tõttu (vt lõik 4.5) esineb alla 6 elukuu vanustel patsientidel võimalik mõju südame arengule.

Manustamisviis

Xospata't manustatakse suu kaudu.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletti ei tohi poolitada ega peenestada, vaid see tuleb alla neelata tervelt, juues peale vett.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diferentseerumissündroom

Gilteritiniibi on seostatud diferentseerumissündroomiga (vt lõik 4.8). Diferentseerumissündroomi seostatakse müeloiddrakkude kiire vohamise ja diferentseerumisega ning ravi puudumisel võib see olla eluohtlik või surmav. Diferentseerumissündroomi sümptomite ja kliiniliste leidude hulka kuuluvad palavik, hingeldus, pleuraefusioon, perikardi efusioon, kopsuturse, hüpotensioon, kiire kaalutõus, perifeerne turse, lööve ja neerude talitlushäired. Diferentseerumissündroomi kahtluse korral tuleb alustada kortikosteroidravi ja asuda jälgima hemodünaamikat, kuni sümptomid kaovad. Kui rasked nähud ja/või sümptomid püsivad kauem kui 48 tundi pärast kortikosteroidravi alustamist, tuleb Xospata manustamine katkestada seniks, kuni nähud ja sümptomid ei ole enam rasked (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Sümptomite kadumisel võib kortikosteroide vähendada ja neid tuleks manustada vähemalt 3 päeva. Kortikosteroidravi enneaegse katkestamise korral võivad diferentseerumissündroomi sümptomid tagasi tulla.

Posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroom

Xospata't manustavatel patsientidel on täheldatud posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroomi (PRES) esinemist (vt lõik 4.8). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, mis võib ilmneda kiirelt kulgevate sümptomitega, nagu krambihood, peavalu, segasus, visuaalsed- ja neuroloogilised häired, millega võib kaasneda vererõhu tõus ja muutused vaimses seisundis. PRES-i kahtluse korral tuleb seda kontrollida ajuülesvõtte abil, eelistatavalt magnetresonantstomograafiaga (MRT). Patsientidel, kellel ilmneb PRES, on soovitatav Xospata annustamine lõpetada (vt lõik 4.2 ja 4.8).

Pikenenud QT intervall

Gilteritiniibi on seostatud pikenenud südamevatsakeste repolarisatsiooniga (QT intervall) (vt lõik 4.8 ja 5.1). QT pikenedust võib täheldada gilteritiniibiga ravimise esimesel kolmel kuul. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist, ravikuuri esimese tsükli 8. ja 15. päeval ja enne kolme järgneva

kuu ravikuuri alustamist teha elektrokardiogramm (EKG). Ettevaatlik tuleb olla asjakohase südamehaiguse anamneesiga patsientide puhul. Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia võib suurendada QT piknemise riski. Seetõttu tuleb hüpokaleemiat ja hüpomagneseemiat enne Xospata ravikuuri alustamist ja selle käigus korrigeerida.

Xospata manustamine tuleb katkestada patsientidel, kelle QTcF > 500 ms (vt lõik 4.2).

Pärast QT-intervalli piknemise juhtu peab ravi jätkamine gilteritiniibiga põhinema kasu ja riskide hoolikal kaalumisel. Kui Xospata manustamist jätkatakse vähendatud annuses, tuleb pärast manustamise 15. päeva ja enne järgmise kolme järgneva ravikuu algust teha EKG. Kliinilistes uuringutes esines 12 patsiendil QTcF > 500 ms. Kolm patsienti katkestasid ravi ja uuesti alustamisel QT-intervalli piknemine ei kordunud.

Pankreatiit

Teatatud on pankreatiidi juhtudest. Patsiente, kellel ilmnevad pankreatiidile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb analüüsida ja jälgida. Xospata manustamine tuleb katkestada ja seda tohib vähendatud annustes jätkata pärast pankreatiidi nähtude ja sümptomite kadumist (vt lõik 4.2).

Raske neerukahjustus

Gilteritiniibi saadavus võib suurenedas raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Patsiente tuleb Xospata manustamise ajal toksilisuse suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Koostoimed

CYP3A/P-gp indutseerijate samaaegne manustamine võib põhjustada gilteritiniibi toime nõrgenemist ja sellest tulenevalt puudulikkust tõhusust. Seetõttu tuleks vältida gilteritiniibi samaaegset manustamist tugevatoimeliste CYP3A4/P-gp indutseerijatega (vt lõik 4.5).

Ettevaatlik peab olema gilteritiniibi määramisel samaaegselt selliste ravimitega, mis on tugevad CYP3A, P-gp ja/või rinnavähi suhtes resistentne proteiin (BCRP) inhibiitorid (nt, kuid mitte ainult, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja klaritromütsiin), kuna need võivad gilteritiniibi toimet tugevdada. Kaaluda tuleb alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole tugevad CYP3A, P-gp ja/või BCRP inhibiitorid. Olukorras, kus vastuvõetavaid ravialternatiive ei ole, tuleb gilteritiniibi manustamise ajal patsientidel võimalike kahjulike toimete avaldumist hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Gilteritiniib võib nõrgendada selliste ravimite toimet, mille sihtmärgiks on 5HT_{2B} retseptor või mittespetsiifilised sigma-retseptorid. Seetõttu tuleks vältida gilteritiniibi samaaegset manustamist selliste ravimitega, välja arvatud juhul, kui seda loetakse patsiendi heaolu jaoks hädavajalikuks (vt lõik 4.5).

Kahjulikud toimed embrüole/lootele ja rasestumise vältimine

Rasedaid naisi tuleb teavitada võimalikust ohust lootele (vt lõik 4.6 ja 5.3). Viljastumisvõimelistel naistel tuleb soovitada teha seitsme päeva jooksul enne Xospata ravikuuri alustamist rasedustest ning kasutada Xospata ravikuuri ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravikuuri lõppu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad lisaks kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit. Viljastumisvõimelise naispartneriga meestel tuleb soovitada kasutada Xospata ravikuuri ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Xospata annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Gilteritiniibi metaboliseerimine toimub peamiselt CYP3A ensüümidega, mida mitmed samaaegselt manustatavad ravimid võivad kas indutseerida või inhibeerida.

Muude ravimite toime Xospata'le

CYP3A/P-gp indutseerijad

Xospata samaaegset kasutamist tugevate CYP3A/P-gp indutseerijatega (nt fenütoiin, rifampiin ja naistepuna) tuleks vältida, kuna need võivad vähendada gilteritiniibi plasma kontsentratsiooni.

Tervetel kontrollidel vähendas rifampitsiini (600 mg), mis on tugev CYP3A/P-gp indutseerija, samaaegne manustamine püsiseisundisse koos 20 mg gilteritiniibi annusega gilteritiniibi keskmist C_{max} väärtust 27% võrra ja keskmist AUC_{inf} väärtust 70% võrra võrreldes isikutega, kellele manustati üksnes üks gilteritiniibi annus (vt lõik 4.4).

CYP3A, P-gp ja/või BCRP inhibiitorid

Tugevate CYP3A, P-gp ja/või BCRP inhibiitorite (nt vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, kaptopriil, karvedilool, ritonaviir, asitromütsiin) kasutamine võib suurendada gilteritiniibi plasma kontsentratsiooni. Tervetel kontrollidel suurendas ühe 10 mg gilteritiniibi annuse samaaegne manustamine itrakonasooliga (200 mg üks kord ööpäevas 28 päeva jooksul), mis on tugev CYP3A, P-gp ja BCRP inhibiitor, keskmist C_{max} väärtust umbes 20% võrra ja keskmist AUC_{inf} väärtust 2,2 korda võrreldes isikutega, kellele manustati üksnes üks gilteritiniibi annus. Taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidel suurenes tugeva CYP3A, P-gp ja/või BCRP inhibiitoriga samaaegsel manustamisel gilteritiniibi toime ligikaudu 1,5 korda (vt lõik 4.4).

Xospata toime teistele ravimitele

Gilteritiniib kui inhibiitor või indutseerija

Gilteritiniib ei ole CYP3A4 inhibiitor või indutseerija ega MATE1 inhibiitor *in vivo*. Gilteritiniibi 15 päeva jooksul kord ööpäevas (300 mg) manustamine FLT3-mutatsiooniga taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidele ei mõjutanud oluliselt (C_{max} ja AUC suurenesid umbes 10%) midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) farmakokineetikat. Sellele lisaks, gilteritiniibi 15 päeva jooksul kord ööpäevas (200 mg) manustamine FLT3-mutatsiooniga taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidele ei mõjutanud oluliselt (C_{max} ja AUC vähenesid alla 10% võrra) tsefaleksiini (tundlik MATE1 substraat) farmakokineetikat.

Gilteritiniib on *in vitro* P-gp, BCRP ja OCT1 inhibiitor. Kuna selle koostoime kohta pole kliinilisi andmeid, ei saa välistada, et gilteritiniib võib pärast terapeutilist annust neid transportereid pärssida. P-gp substraatide (nagu digoksiin või dabigatraaneteksilaat), BCRP (nagu mitoksantroon, metotreksaat, rosuvastatiin) ja OCT1 (nagu metformiin) koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

5HT_{2B} retseptor või mittespetsiifiline sigma-retseptor

In vitro andmete alusel võib gilteritiniib nõrgendada selliste ravimite toimet, mille sihtmärgiks on 5HT_{2B} retseptor või mittespetsiifiline sigma-retseptor (nt esitsitalopraam, fluoksetiin, sertraliin). Vältige selliste ravimite samaaegset manustamist Xospata'ga, välja arvatud juhul, kui seda loetakse patsiendi heaolu jaoks hädavajalikuks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljastumisvõimelistel naistel on soovitatav teha seitse päeva enne Xospata ravikuuri alustamist rasedustest. Fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (mille rasedusmäär on alla 1%) ravikuuri ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppemist. Ei ole teada, kas gilteritiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, mistõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama ka rasestumisvastast barjäärimeetodit. Fertiilses eas meestel tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravikuuri ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Xospata annust (vt lõik 4.4).

Rasedus

Rasedatele naistele manustamisel võib gilteritiniib loodet kahjustada. Gilteritiniibi rasedatele naistele manustamise kohta andmed puuduvad või on väga piiratud. Rottidel tehtud reproduktsiooniuringud on näidanud, et gilteritiniib pärssis loote kasvu ning põhjustas embrüote-loodete surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Xospata't ei soovitata manustada raseduse ajal ja fertiilses eas naistele ilma tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata.

Imetamine

Praegu on teadmata, kas gilteritiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Saadaolevad loomkatsete andmed on näidanud gilteritiniibi ja selle metaboliitide eritumist imetavate rottide piima ja selle kaudu levimist imetatavate rotipoegade kudedesse (vt lõik 5.3).

Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Xospata ravikuuri ajal ja vähemalt kaks kuud pärast viimase annuse manustamist tuleb imetamist vältida.

Fertiilsus

Gilteritiniibi mõju kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gilteritiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Xospata't manustavatel patsientidel on täheldatud pearinglust ja sellega tuleb patsiendi reaktsioonikiiruse hindamisel arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Xospata ohutust hinnati 319 taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsiendil, kellele manustati vähemalt üks 120 mg annus gilteritiniibi.

Kõige sagedasemad gilteritiniibi kõrvaltoimed olidalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus (82,1%), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus (80,6%), vere aluselise fosfataasi tõus (68,7%), kreatiini fosfokinaasi tõus veres (53,9%), kõhulahtisus (35,1%), väsimus (30,4%), iiveldus (29,8%), kõhukinnisus (28,2%), köha (28,2%), perifeerne turse (24,1%), hingeldamine (24,1%), pearinglus (20,4%), hüpotensioon (17,2%), jäsemevalu (14,7%), jõuetus (13,8%), liigesevalu (12,5%) ja lihasvalu (12,5%).

Sagedasemad rasked kõrvaltoimed olid äge neerukahjustus (6,6%), kõhulahtisus (4,7%), ALAT-i tõus (4,1%), hingeldamine (3,4%), ASAT-i tõus (3,1%) ja hüpotensioon (2,8%). Muud kliinilise tähtsusega rasked kõrvaltoimed olid diferentseerumissündroom (2,2%), elektrokardiogrammis QT pikenedamine (0,9%) ja posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroom (0,6%).

Kõrvaltoimete tabelloend

Allpool on esinemissageduse alusel loetletud kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on jaotatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed toodud kahanevas sagedusjärjestuses.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Ravimi kõrvaltoime	Kõik klassid %	Klassid ≥ 3 %	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	1,3	1,3	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	20,4	0,3	Väga sage
Posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroom	0,6	0,6	Aeg-ajalt
Südame häired			
Elektrokardiogrammis QT pikenedamine	8,8	2,5	Sage
Perikardiaalne efusioon	4,1	0,9	Sage
Perikardiit	1,6	0	Sage
Südamepuudulikkus	1,3	1,3	Sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpotensioon	17,2	7,2	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			

Ravimi kõrvaltoime	Kõik klassid %	Klassid ≥ 3 %	Esinemissagedus
Köha	28,2	0,3	Väga sage
Hingeldus	24,1	4,4	Väga sage
Diferentseerumissündroom	3,4	2,2	Sage
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	35,1	4,1	Väga sage
Iiveldus	29,8	1,9	Väga sage
Kõhukinnisus	28,2	0,6	Väga sage
Maksa ja sapiteede häired			
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus*	82,1	12,9	Väga sage
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus*	80,6	10,3	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Vere kreatiini fosfokinaasi tõus*	53,9	6,3	Väga sage
Vere aluselise fosfataasi tõus*	68,7	1,6	Väga sage
Jäsemevalu	14,7	0,6	Väga sage
Liigesevalu	12,5	1,3	Väga sage
Lihavalu	12,5	0,3	Väga sage
Lihaskoevalu	4,1	0,3	Sage
Neerude ja kuseteede häired			
Äge neerukahjustus	6,6	2,2	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus	30,4	3,1	Väga sage
Perifeerne turse	24,1	0,3	Väga sage
Jõuetus	13,8	2,5	Väga sage
Halb enesetunne	4,4	0	Sage

* Esinemissagedus põhineb kesklabori väärtustel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Diferentseerumissündroom

Kliiniliste uuringute käigus Xospata'ga ravitud 319 patsiendist ilmnis 11 (3%) diferentseerumissündroom. Diferentseerumissündroomi seostatakse müeloidrakkude kiire vohamise ja diferentseerumisega ning ravi puudumisel võib see olla eluohtlik või surmav. Xospata'ga ravitud patsientide diferentseerumissündroomi sümptomite ja kliiniliste leidude hulka kuuluvad palavik, hingeldus, pleuraefusioon, perikardi efusioon, kopsuturse, hüpotensioon, kiire kaalutõus, perifeerne turse, lööve ja neerude talitlushäired. Mõnel juhul ilmnis samaaegne äge febrilne neutrofiilne dermatoos. Diferentseerumissündroom ilmnis varaseimalt üks päev ja hilisemalt kuni 82 päeva pärast Xospata ravikuuri algust ja seda täheldati nii samaaegse leukotsütoosiga kui ilma selleta.

11 diferentseerumissündroomiga patsiendist tervenesis 9 (82%) pärast ravi või Xospata manustamise katkestamist. Diferentseerumissündroomi kahtluse korral toimimise soovitusi vt lõik 4.2 ja 4.4.

PRES

Kliiniliste uuringute käigus Xospata'ga ravitud 319 patsiendist ilmnis 0,6% posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroom (PRES). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, mis võib ilmnedas kiirelt kulgevate sümptomitega nagu krambihood, peavalu, segasus, visuaalsed- ja neuroloogilised häired, millega võib kaasnedas vererõhu tõus. Sümptomid on kadunud pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.2 ja 4.4).

QT pikenemine

Algtasemejärgse QTC väärtusega 317 patsiendist, keda raviti kliiniliste uuringute käigus gilteritiniibi annusega 120 mg, esines 4 patsiendil (1%) QTcF >500 ms. Lisaks oli kõikide annuste lõikes 12 taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsiendil (2,3%) maksimaalne algtasemejärgne QTcF intervall >500 ms (vt lõik 4.2, 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Xospata`le pole teadaolevat spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral tuleb ravi Xospata`ga lõpetada. Patsiendil tuleb hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete nähtude või sümptomite ilmnemist ja nende korral alustada kohast sümptomite või tugiravi, arvestades pika poolestusajaga, mis on hinnanguliselt 113 tundi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC kood: L01EX13

Toimemehhanism

Gilteritiniibi fumarat on FLT3 ja AXL-i inhibiitor.

Gilteritiniib inhibeerib FLT3 retseptori signaale ja vohamist rakkudes, milles eksogeenselt avalduvad FLT3 mutatsioonid, sh FLT3-ITD, FLT3-D835Y ja FLT3-ITD-D835Y, ning see indutseerib apoptoosi leukeemilistes rakkudes, milles avaldub FLT3-ITD.

Farmakodünaamilised toimed

120 mg gilteritiniibi manustatud taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidel oli oluline (> 90%) FLT3 fosforüülimise inhibitsioon kiire (24 tunni jooksul pärast esimest annust) ja püsiv, mida iseloomustab *ex vivo* plasma inhibeeriva toime (*plasma inhibitory activity*, PIA) analüüs.

Pikenenud QT intervall

Gilteritiniibi annuste 20 kuni 450 mg korral täheldati kontsentratsiooniga seotud QTcF muutuse suurenemist võrreldes ravieelsega. Prognoositud keskmine muutus QTcF algasemest keskmises püsiseisundis C_{max} (282,0 ng/ml) ööpäevase annusega 120 mg oli 4,96 ms ja ülemine 1-poolne 95% CI = 6,20 ms.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Taastekkinud või ravile allumatu AML

Efektiivsust ja tõhusust hinnati aktiivse võrdlusravimi rühma kolmanda faasi uuringuga (2215-CL-0301).

Uuring ADMIRAL (2215-CL-0301)

Uuring ADMIRAL on kolmanda faasi avatud, mitmekeskuseline, randomiseeritud kliiniline uuring, mis hõlmas täiskasvanud patsiente, kellel on LeukoStrat[®] CDx FLT3 mutatsioonianalüüsi määratlusele vastava FLT3-mutatsiooniga taastekkinud või ravile allumatu AML. Uuringus randomiseeriti 371 patsienti suhtes 2:1 saama gilteritiniibi või ühte järgmistest päästekemoteraapiatest (247 gilteritiniibi harus ja 124 päästekemoteraapia harus):

- 20 mg tsütarabiini kaks korda ööpäevas nahaaluse süstena (SC) või veenisisesel infusioonina (IV) 10 päeva jooksul (päevad 1 kuni 10) (LoDAC)
- 75 mg/m² asatsitidiini üks kord ööpäevas nahaaluselt või veenisiseselt 7 päeva jooksul (päevad 1 kuni 7)
- 8 mg/m² mitoksantrooni, 100 mg/m² etoposiidi ja 1000 mg/m² tsütarabiini üks kord ööpäevas veenisiseselt 5 päeva jooksul (päevad 1 kuni 5) (MEC)
- 300 mcg/m² granulotsüütide kolooni stimuleerivat faktorit üks kord ööpäevas nahaaluselt 5 päeva jooksul (päevad 1 kuni 5), 30 mg/m² fludarabiini üks kord ööpäevas veenisiseselt 5 päeva jooksul (päevad 2 kuni 6), 2000 mg/m² tsütarabiini üks kord ööpäevas

veenisiselt 5 päeva jooksul (päevad 2 kuni 6), 10 mg/m² idarubitsiini üks kord ööpäevas
veenisiselt 3 päeva jooksul (päevad 2 kuni 4) (FLAG-Ida).

Kaasatud patsientide haigus oli taastekkinud või ravile allumatu pärast esimese rea AML-ravi ja nad stratifitseeriti vastavalt esmasele AML ravivastusele ja eelnevalt valitud kemoteraapiale, st. kõrge või madala intensiivsusega. Kuna uuring hõlmas mitmesuguste AML-ga seotud tsütogeneetiliste kõrvalekalletega patsiente, jäeti ägeda promüelotsüütilise leukeemia (*acute promyelocytic leukaemia*, APL) või raviga seotud AML patsiendid välja.

Uuringus randomiseeriti 16 patsienti, kes ei saanud ravi (1 patsient gilteritiniibi rühmas ja 15 patsienti keemiaravi rühmas). Gilteritiniibi manustati suukaudselt algannusega 120 mg ööpäevas kuni vastuvõtmatute kahjulike toimete ilmnemiseni või kliinilise kasu lakkamiseni. Kõrvaltoimete korrigeerimiseks oli lubatud annuse vähendamine ja patsientidel, kes ei reageerinud algusannusele 120 mg, oli lubatud annuste suurendamine.

Patsientidest, kes eelnevalt valiti saama päästvut keemiaravi, randomiseeriti 60,5% kõrge intensiivsusega rühma ja 39,5% madala intensiivsusega rühma. MEC-i ja FLAG-Idat manustati kuni kaks tsüklit olenevalt reaktsioonist esimesele tsüklile. LoDAC-i ja asatsitidiini manustati pidevate 4-nädalaste tsüklikena kuni vastuvõtmatute kahjulike toimete ilmnemiseni või kliinilise kasu lakkamiseni.

Demograafilised ja lähtetunnused olid kahe raviharu vahel hästi tasakaalustatud. Mediaanvanus randomiseerimisel oli gilteritiniibi harus 62 aastat (vahemik 20 kuni 84 aastat) ja päästekemoteraapia harus 62 aastat (vahemik 19 kuni 85 aastat). 42% uuringus osalenud patsientidest olid 65-aastased või vanemad ja 12% olid 75-aastased või vanemad. 54% patsientidest olid naised. Enamik patsiente oli heledanahalised (59,3%), 27,5% olid asiaadid, 5,7% tumedanahalised, 4% muudest rassidest ja 3,5% rassiline päritolu oli teadmata. Suuremal osal patsientidest (83,8%) oli ECOG toimetuleku skoor 0 või 1. Patsientidel olid järgmised kinnitatud mutatsioonid: ainult FLT3-ITD (88,4%), ainult FLT3-TKD (8,4%) või nii FLT3-ITD kui FLT3-TKD (1,9%). 12% patsientidest oli varem ravitud mõne muu FLT3 inhibiitoriga. Enamikul patsientidest oli AML rakugeneetika keskmise riskiga (73%), 10%-l oli mittesoosiv, 1,3%-l soosiv ja 15,6%-l määratlemata rakugeneetika.

Enne gilteritiniibi ravikuuri alustamist oli 39,4%-l patsientidest esmane ravile allumatu AML ja enamik nendest patsientidest klassifitseeriti kui ravile allumatu pärast kemoteraapia esimese tsükli induktsioonravi, 19,7%-l oli allogeense hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise (HSCT) järgne taastekkinud AML ja 41%-l oli taastekkinud AML ilma allogeense HSCT-ta.

Lõppanalüüsi esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (overall survival, OS) ravikavatsusega (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis, mõõdetuna alates randomiseerimise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel saabunud surmani (analüüsitud juhtumite arv oli 261). Gilteritiniibi harusse randomiseeritud patsientidel oli võrreldes kemoteraapia haru patsientidega oluliselt pikem elulemus (HR 0.637; 95% CI 0.490 ... 0.830; 1-poolne p-väärtus: 0.0004). Mediaanne OS oli gilteritiniibi manustavatel patsientidel 9,3 kuud ja kemoteraapiat saavatel patsientidel 5,6 kuud. Efektiivsust toetas veelgi täieliku remissiooni (CR) / osalise hematoloogilise taastumisega täieliku remissiooni (*complete remission with partial haematologic recovery*, CRh) määr (tabel 3, joonis 1).

Tabel 3. Uuringu ADMIRAL üldine elulemus ja täielik remissioon taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidel

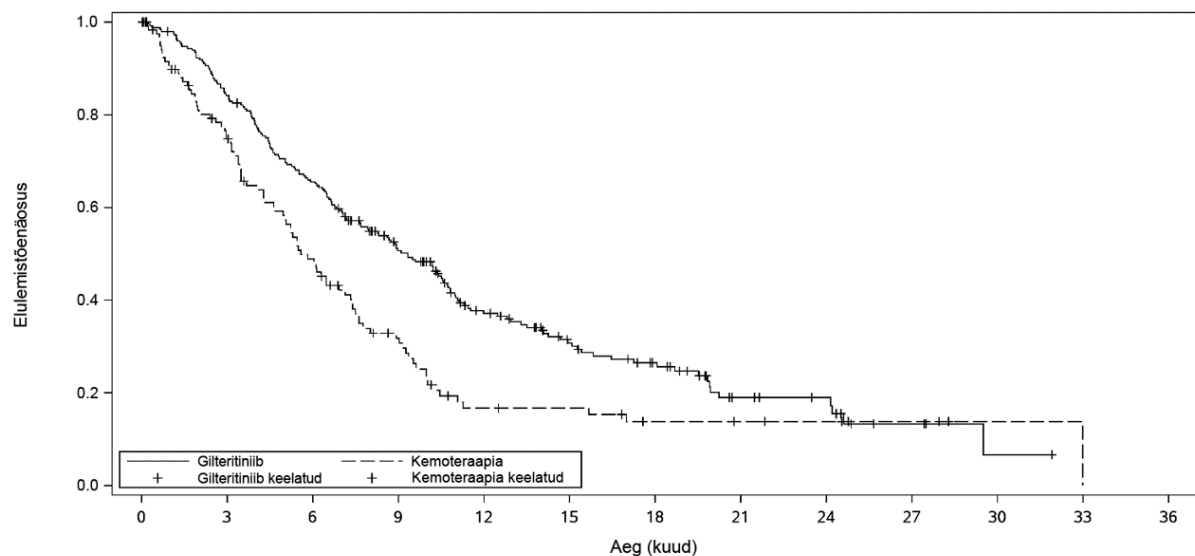
	Gilteritiniib (N=247)	Kemoteraapia (N=124)
Üldine elulemus		
Surmad, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediaan kuudes (95% CI)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,637 (0,490, 0,830)	
p-väärtus (1-poolne) [§]	0,0004	
1 aasta elulemuse määr, % (95%)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)

CI)		
Täielik remissioon		
CR ^a (95% CI ^b)	21,1% (16,1, 26,7)	10,5% (5,7, 17,3)
CRh ^c (95% CI ^b)	13% (9, 17,8)	4,8% (1,8, 10,2)
CR/CRh (95% CI ^b)	34% (28,1, 40,3)	15,3% (9,5, 22,9)

CI: usaldusvahemik

- CR määratleti kui absoluutne neutrofiilide hulk $\geq 1,0 \times 10^9/l$, vereliistakud $\geq 100 \times 10^9/l$, harilik lüüdi jaotus $< 5\%$ muutustega, peavad olema olnud punased verelibled, vereliistakute ülekandest sõltumatud ja ilma ekstramedullaarse leukeemia tunnusteta.
- 95% CI määra arvutamisel kasutati binoomjaotusel põhinevat täpset meetodit.
- CRh määratleti kui lüüdi blaste $< 5\%$, osalise hematoloogilise taastumise absoluutne neutrofiilide hulk $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja vereliistakud $\geq 50 \times 10^9/l$, ilma ekstramedullaarse leukeemia tunnusteta ja ei saanud liigitada kui CR.

Joonis 1: Uuringu ADMIRAL üldise elulemuse Kaplan-Meieri graafik



Ohustatute arv	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritiniib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Kemoterapia	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

CR/CRh-i saavutanud patsientide mediaanaeg esimese ravivastuseni oli gilteritiniibi harus 3,7 kuud (vahemik 0,9 kuni 10,6 kuud) ja päästekemoterapia harus 1,2 kuud (vahemik 1 kuni 2,6 kuud). CR/CRh-i prima ravivastuse mediaanaeg oli gilteritiniibi harus 3,8 kuud (vahemik 0,9 kuni 16 kuud) ja päästekemoterapia harus 1,2 kuud (vahemik 1 kuni 2,6 kuud).

Uuring CHRYSALIS (2215-cl-0101)

Toetavas 1/2 faasi annuse suurendamise uuringus 2215-CL-0101 osales 157 FLT3 muteerunud AML-iga patsienti, keda raviti kas ühe või > 1 eelneva raviskeemiga kombineeritud annuse rühmas (st 80 mg, 120 mg või 200 mg); 31,2% said ühe eelneva raviskeemi ja 68,8% said > 1 eelneva raviskeemi. Uuringus 2215-CL-0101 gilteritiniibiga ravitud FLT3-ga muteerunud AML-i patsientide lähtetunnused on üldiselt sarnased ja sarnased ka keemiaravi saanud patsientidele uuringus 2215-CL-0301.

Uuringus 2215-CL-0101 täheldatud ravivastuse määr (CR / CRh) oli patsientidel, kes said ravi rohkem kui ühe eelneva raviskeemiga, vastavalt 21,4% ja 15,7% 120 mg annuse ja kombineeritud annuse korral. Üldise elulemuse mediaan oli 120 mg annuse ja kombineeritud annuse korral vastavalt 7,2 kuud ja 7,1 kuud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ühes või mitmes laste populatsiooni alamkategorias ägeda müeloidse leukeemia raviks Xospata kasutamise uuringute tulemused. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gilteritiniibi suukaudse manustamise järel mõõdetakse tervetel vabatahtlikel ja taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidel plasma tippkontsentratsiooni mediaani t_{max} umbes 4 ja 6 tunni vahel. Populatsiooni PK-modelleerimise alusel läbib gilteritiniib esimese järgu imendumise hinnangulise imendumismääraga (k_a) $0,43 \text{ h}^{-1}$ viivitusajaga 0,34 tundi. Mediaanne püsiseisundi maksimumkontsentratsioon (C_{max}) on $282,0 \text{ ng/ml}$ ($CV\% = 50,8$), ja plasma kontsentratsioonikõvera alune ala 24-tunnise annustamisintervalli kestel (AUC_{0-24}) on $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ($CV\% = 46,4$) pärast ühekordset 120 mg gilteritiniibi ööpäevast annust. Plasma püsikontsentratsioon saavutatakse 15 päeva jooksul üks kord ööpäevas annustamisega umbes 10-kordse akumulatsiooniga.

Mõju toidule

Tervetel täiskasvanutel vähenesid gilteritiniibi C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 26% ja alla 10%, kui ühekordne gilteritiniibi 40 mg annus manustati koos suure rasvasisaldusega toiduga võrrelduna gilteritiniibi saadavusega paastuseisundis. Kui gilteritiniibi manustati koos suure rasvasisaldusega toiduga, oli mediaanse t_{max} viivitus 2 tundi.

Jaotumine

Populatsiooni tsentraalse ja perifeerse mahu jaotumise näitaja oli vastavalt 1092 l ja 1100 l. Need andmed näitavad, et gilteritiniib jaotub ulatuslikult väljaspool plasmat, mis võib näidata ulatuslikku jaotumist kudedes. *In vivo* on inimeste plasma proteiini sidumine ligikaudu 90% ja gilteritiniibi seotakse esmajoones albumiiniga.

Biotransformatsioon

In vitro andmete alusel metaboliseerub gilteritiniib peamiselt CYP3A4 kaudu. Inimese peamisteks metaboliitideks on M17 (tekib N-dealküleerumise ja oksüdeerumise teel), M16 ja M10 (mõlemad tekivad N-dealküleerumise teel) ning neid täheldati loomadel. Ükski neist metaboliitidest ei ületanud 10% kogu lähteravimi ekspositsioonist. Metaboliitide farmakoloogiline aktiivsus FLT3 ja AXL-i vastu on teadmata.

Transporteri ravim-ravim koostoimed

In vitro katsed näitasid, et gilteritiniib on P-gp ja BCRP substraat. Gilteritiniib võib potentsiaalselt inhibeerida BCRP-d, P-gp-i, ja OCT1 kliiniliselt olulises kontsentratsioonis (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast [^{14}C] gilteritiniibi ühekordset annust eritub gilteritiniib peamiselt roojas, mille kaudu väljub 64,5% kogu manustatud annusest. Ligikaudu 16,4% kogu manustatud annusest eritus uriinis lähteravimi ja metaboliitidena. Gilteritiniibi plasma kontsentratsioonid taandusid bi-eksponentsiaalselt, populatsiooni keskmine hinnanguline poolestusaeg oli 113 tundi. Hinnanguline ilmne kliirens (CL/F) populatsiooni PK mudeli alusel on $14,85 \text{ l/h}$.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Üldiselt ilmutas gilteritiniib pärast taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidele ühe või mitme 20 kuni 450 mg suuruse annuse manustamist lineaarset annusega proportsionaalset farmakokineetikat.

Eripopulatsioonid

Tehti populatsiooni farmakokineetiline analüüs hindamaks sisemiste ja välimiste kaasmuutujate mõju gilteritiniibi eeldatavale toimele taastekkinud või ravile allumatu AML-iga patsientidel. Kaasmuutujate analüüs näitas, et vanus (20 kuni 90 aastat) ja kehakaal (36 kuni 157 kg) on statistiliselt olulised, kuid eeldatav muutus gilteritiniibi saadavuses oli vähem kui 2-kordne.

Maksakahjustus

Maksakahjustuste mõju giliteritiniibi farmakokineetikale uuriti kerge (Child-Pugh klass A) ja mõõduka (Child-Pugh klass B) maksakahjustusega patsientidel. Tulemused näitavad, et sidumata giliteritiniibi saadavus kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel on võrreldav tavapärase maksatalitlusega patsientidel täheldatud toimega. Kerge maksakahjustuse [NCI-ODWG-i määratluse alusel] mõju giliteritiniibi saadavusele hinnati ka populatsiooni PK mudeli abil ja tulemused näitasid väikest erinevust giliteritiniibi saadavuses prognoositud püsikontsentratsiooni juures tüüpilisel taastekinud või ravile allumatu AML-iga patsiendil võrreldes tavapärase maksatalitlusega patsiendiga.

Giliteritiniibi mõju raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass C) ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Giliteritiniibi farmakokineetikat hinnati viiel raske (CrCL 15 - < 30 ml/min) neerukahjustusega isikul ja neljal lõppstaadiumis neeruhaigusega (CrCL <15 ml/min) patsiendil. Giliteritiniibi kontsentratsiooni keskmise C_{max} 1,4-kordne ja keskmise AUC_{inf} 1,5-kordne suurenemine täheldati raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega (n=8) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes (farmakoloogiline ohutus /korduvannuse kahjulik toime) loomadel kliinilistele plasmakontsentratsioonidele sarnastel plasmakontsentratsioonidel ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Farmakoloogiline ohutus

Rottidel täheldati urineerimise vähenemist 30 mg/kg ja kõrgema annuse juures ning roojamise vähenemist 100 mg/kg juures. Koertel täheldati 10 mg/kg ja kõrgema annuse juures positiivset rooja peitvere sisaldust, 30 mg/kg juures vere kaltsiumi kontsentratsiooni vähenemist ning 100 mg/kg juures süljeeritust ja vere kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemist ja seejärel vähenemist. Neid muutusi täheldati plasmakontsentratsiooni juures, mis oli sarnane või väiksem kui kliiniline ekspositsioon. Nende leidude võimalik kliiniline tähtsus pole teada.

Korduvannuse kahjulik toime

Rottidel ja koertel läbi viidud korduvannuse kahjuliku toime uuringutes olid kahjuliku toime sihtorganiteks seedetrakt (veritsus koertel), lümf-vereloomesüsteem (lümfotsüütide nekroos ja luuüdi hüpotsellulaarsus koos vereloomeparameetrite muutustega), silmad (põletik ja läätse hägusus rottidel, põhimiku värv muutus koertel, võrkkesta vakuolatsioon), kopsud (interstitsiaalne pneumoonia rottidel ja põletik koertel), neerud (neerutorude muutused koos peitevere leiuga uriinis) ja maks (hepatotsüüdi vakuolatsioon), kusepõis (epiteliaalne vakuolatsioon), epiteelkude (haavandid ja põletik) ja fosfolipidoos (kopsud ja neerud rottidel). Neid muutusi täheldati plasmakontsentratsiooni juures, mis oli sarnane või väiksem kui kliiniline ekspositsioon. Enamiku muutuste tagasipöördumist täheldati 4 nädala pikkuse taastumisperioodi lõpuks. Nende leidude võimalik kliiniline tähtsus pole teada.

Genotoksilisus

Giliteritiniib ei indutseerinud *in vitro* geenimutatsioone ega kromosomaalseid kõrvalekaldeid. *In vivo* pisituuma katse näitas, et giliteritiniibil on võime indutseerida hiirtel pisituumasid.

Reproduktiivtoksilisus

Rottidel läbi viidud embrüo-lootearengu uuringutes pärssis giliteritiniib kliinilistele plasmakontsentratsioonidele sarnaste plasmakontsentratsioonide juures loote kasvu ja põhjustas embrüote-loodete surma ja väärarenguid. Rottidel näidati giliteritiniibi platsentaarset ülekandumist, mille tulemusena kandus radioaktiivsus lootele, mis oli sarnane emade vereplasmas täheldatuga.

Giliteritiniib eritus imetavate rottide piima, kontsentratsioon piimas oli suurem kui ema vereplasmas. Giliteritiniib jaotus rinnapiima kaudu erinevatesse kudedesse, välja arvatud aju.

Noorloomadele kahjuliku toime uuring

Rottidel läbi viidud juveniilse toksilisuse uuringus, oli minimaalne letaalne annus 2,5 mg/kg ööpäevas, mis on tunduvalt madalam kui 20 mg/kg ööpäevas täiskasvanud rottidel. Sarnaselt täiskasvanud rottidele tuvastati, et üheks sihtorganiks on seedetrakt.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mannitool (E421)

Hüdroksüpropüülselluloos

Hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud

Magneesiumstearaat

Polümeerikate

Hüpromelloos

Talk

Makrogool

Titaandioksiid

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Iga karp sisaldab 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1399/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. oktoober 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne igas liikmesriigis Xospata turule toomist peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima arsti õppematerjali sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsiooni meedia, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid. Patsiendi hoiatuskaart integreeritakse pakendisse ja sisu lepatakse kokku märgistuse osana (III lisa).

Õppematerjal on mõeldud hematoloogidele, kes ravivad leukeemiaga patsiente, sealhulgas AML-i ja AML-ga patsientidele, kellele on välja kirjutatud Xospata, et teavitada retsepti väljakirjutajaid ja patsiente diferentseerumissündroomi olulisest tuvastatud riskist.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Xospatatakse, et hematoloogid, kes peaksid välja kirjutama Xospat ja patsiendid, kes peaksid kasutama Xospat, oleksid varustatud järgmistega õppematerjalidega:

- Arsti õppematerjal
- Patsiendi hoiatuskaart

Arsti õppematerjal:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Ravimi väljakirjutajatele suunatud õppevahend
 - Ravimi väljakirjutajatele suunatud õppevahend
 - Teave Xospata kohta, sealhulgas ravimi omaduste kokkuvõttes kinnitatud näidustus.
 - Diferentseerumissündroomi tunnuste ja sümptomite kirjeldus.
 - Diferentseerumissündroomi ravi.

Patsiendi teabekomplekt:

- Patsiendi infoleht
- Patsiendi hoiatuskaart
 - Patsiendi hoiatuskaart:
 - teave patsientidele, et ravi Xospataga võib põhjustada diferentseerumissündroomi.
 - ohutusprobleemide märkide või sümptomite kirjeldus ning millal tuleb pöörduda arsti poole, kui kahtlustatakse diferentseerumissündroomi.
 - hoiatusteade tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti igal ajal, sh hädaolukorras, et patsient kasutab Xospatat.
 - Xospata välja kirjutanud raviarsti kontaktandmed.
 - Nõue kaarti kogu aeg kaasas kanda ja näidata kõigile tervishoiutöötajatele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND SINISE KARBIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xospata 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
gilteritinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg gilteritiniibi (fumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Tabletti ei tohi poolitada ega peenestada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1399/001 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xospata 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud kordumatu identifikaatoriga 2D-vöötkood.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xospata 40 mg tabletid
gilteritinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDI HOIATUSKAART

XOSPATA

(*gilteritinibum*)

- Kandke seda kaarti **alati** kaasas, eriti reisimisel või mõne muu arsti poole pöördumise korral.
- Näidake seda kaarti kindlasti kõigile arstidele, apteekritele või meditsiiniõdedele, kelle poole pöördate mis tahes ravi saamiseks, ning igal haigla- või kliinikuvisiidil.
- Pöörduge **kohe** arsti poole, kui teil tekib mõni näht või sümptom, eriti mõni sellel kaardil loetletutest.

OLULINE OHUTUSTEAVE PATSIENDILE

Xospata võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, sealhulgas diferentseerumissündroomi.

Diferentseerumissündroom on seisund, mis mõjutab teie vererakke ja võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga, kui seda ei ravita õigeaegselt.

Kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest, pidage **viivitamata** nõu arsti, apteekri või meditsiiniõdega:

- palavik
- hingamisraskused
- lööve
- pearinglus või minestamistunne
- kiire kaalutõus
- käte või jalgade turse

Diferentseerumissündroom võib tekkida mis tahes ajal ravikuuri esimese 3 kuu jooksul, kõige varem 1 päev pärast ravi alustamist. Varane ravi aitab ennetada probleemi süvenemist.

Teie arst jälgib teid, võib ravi peatada ja/või võib anda teile seisundi ravimiseks vajalikke ravimeid.

Kui teil on ravi kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

OLULINE TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

- Seda patsienti ravitakse ravimiga Xospata (gilteritiniib), mis võib põhjustada diferentseerumissündroomi.
- Sümptomite hulka kuuluvad palavik, hingeldus, pleuraefusioon, perikardi efusioon, kopsuturse, hüpotensioon, kiire kaalutõus, perifeerne turse, lööve ja neerufunktsiooni kahjustus.
- Diferentseerumissündroomi kahtluse korral tuleb alustada kortikosteroidravi ja asuda jälgima hemodünaamikat, kuni sümptomid kaovad.
- Kui rasked nähud ja/või sümptomid püsivad kauem kui 48 tundi pärast kortikosteroidravi alustamist, tuleb Xospata manustamine katkestada seniks, kuni nähud ja sümptomid pole enam rasked.

Lisateabe saamiseks pöörduge patsiendi hematoloogi/onkoloogi poole ja lugege gilteritiniibi ravimiteavet, mis on saadaval veebilehel <https://www.ema.europa.eu/>.

Minu nimi: _____

Minu telefoninumber: _____

Kontaktisik hädaolukorras: _____

Hädaolukorra kontaktisiku telefoninumber: _____

Hematoloogi/onkoloogi/onkoloogiaõe nimi: _____

Telefoninumber: _____

Telefoninumber väljaspool tööaega: _____

Minu haigla nimetus: _____

Minu haigla telefoninumber: _____

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xospata 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid gilteritiniib (*gilteritinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xospata ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xospata võtmist
3. Kuidas Xospata't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xospata't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xospata ja milleks seda kasutatakse

Xospata kirjeldus

Xospata kuulub vähiravimite klassi nimega proteiinkinaasi inhibiitorid. Selle toimeaine on gilteritiniib.

Xospata kasutuseesmärk

Xospata't kasutatakse ägeda müeloidse leukeemiaga (AML), valgete vereliblede teatud tüüpi vähiga täiskasvanute ravimiseks. Xospata't kasutatakse juhul, kui AML on seotud FLT3 geeni muutusega ja seda manustatakse patsientidele, kellel on haigus tagasi tulnud või pole senise ravi käigus paranenud.

Xospata toimepõhimõte

AML-i korral tekib patsientidel arvukalt ebanormaalseid valgeid vereliblesid. Gilteritiniib tõkestab teatud ensüümide (kinaaside) tegevuse, mida hälbega rakud paljunemiseks ja kasvamiseks vajavad, tõkestades nii vähi kasvu.

2. Mida on vaja teada enne Xospata võtmist

Xospata't ei tohi võtta

- kui olete gilteritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pöörduge kohe oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole, kui:

- teil ilmneb mõni järgmistest sümptomitest: palavik, hingamisraskused, lööve, uimasus või peapööritus, kiire kaalutõus, käte või jalgade paistetus. Need võivad osutada diferentseerumissündroomiks nimetatud seisundi nähtudeks (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Diferentseerumissündroom võib ilmneda mis tahes ajal Xospata ravikuuri esimese 3 kuu jooksul, kõige varem 1 päev pärast ravi algust. Sel juhul jälgib teie arst teid ja võib teile anda seisundi ravimiseks vajalikke ravimeid. Samuti võib ta Xospata manustamise kuni sümptomite leevenemiseni ajutiselt peatada. Selle teabe leiab ka pakendis olevalt patsiendi

hoiatuskaardilt. Kandke patsiendi hoiatuskaarti kindlasti alati kaasas ja näidake seda kõigile tervishoiutöötajatele, kelle poole pöörduate;

- teil on krambihood või kiiresti süvenevad sümptomid nagu peavalu, erksuse vähenemine, segasus, nägemise hägustumine või muud nägemishäired. Need võivad osutada PRES-iks nimetatud seisundi nähtudeks (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Arst teeb vajalikud testid, et määrata, kas teil on tekkinud PRES, ja kui see leiab kinnitust, siis lõpetab arst Xospata'ga ravimise.

Enne Xospata manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on südamerütmihäire, nt ebakorrapärane südametöö või seisund nimega QT-intervalli pikenedamine (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teil on varem olnud madal kaaliumi- või magneesiumisoolade tase veres, kuna see võib suurendada normist erineva südamerütmi riski;
- kui teil on tugevad valud ülakõhus ja seljas, iiveldus ja oksendamine. Need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) nähud.

Täiendav järelvalve Xospata ravikuuri ajal

Enne Xospata ravikuuri algust ja selle ajal teeb arst teile regulaarselt vereanalüüse. Enne Xospata ravikuuri algust ja selle ajal kontrollib arst regulaarselt teie südame tööd.

Lapsed ja noorukid

Xospata't ei tohi manustada alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas pole teada.

Muud ravimid ja Xospata

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Xospata võib mõjutada nende ravimite toimet ja need ravimid võivad mõjutada Xospata toimet.

Tingimata teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- tuberkuloosiravimid, nt rifampitsiin;
- epilepsiaravimid, nt fenütoiin;
- seeninfektsioonide ravimid, nt vorikonasool, posakonasool või itrakonasool;
- bakteriaalsete infektsioonide ravimid, nt erütromütsiin, klaritromütsiin või asitromütsiin;
- kõrgvererõhu (hüpertensiooni) ravimid, nt kaptopriil või karvedilool;
- inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioonide ravimid, nt ritonaviir;
- depressiooniravimid, nt esstitalopraam, fluoksetiin või sertraliin;
- südamehaiguste raviks kasutatavad ravimid, nt digoksiin;
- verehüüvete tekke vältimiseks kasutatavad ravimid, nt dabigatraneteksilaat;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*), depressiooni ravimiseks kasutatav taimne ravim.

Kui võtate tavaliselt mõnda neist ravimitest, võib arst seda muuta ja teile selle(nende) asemel Xospata ravikuuri ajaks kirjutada välja muu(d) ravimi(d).

Rasedus ja imetamine

Xospata võib kahjustada teie veel sündimata last ja raseduse ajal ei tohi seda manustada. Xospata ravikuuri ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Xospata ravikuuri lõppu tuleb rasestuda võivatel naistel, kes võtavad Xospata't, kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise korral peate kasutama ka barjäärimeetodit, näiteks kondoomi või diafragmat. Xospata't võtvatel meestel, kelle partnerid võivad rasestuda, tuleb Xospata ravikuuri ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Pole teada, kas Xospata kandub edasi rinnapiima, ja kahjustada teie last. Xospata ravikuuri ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist tuleb imetamist vältida.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Xospata manustamist võite tunda end uimaselt. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Xospata't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Xospata't manustatakse suu kaudu, tablettidena.

Xospata annuse määrab teie arst. Soovitatav annus on 120 mg (kolm tabletti) üks kord ööpäevas. Arst võib teie annust suurendada või vähendada või ravi ajutiselt katkestada. Jätkake ravi arsti määratud annusega.

Xospata manustamine

- Manustage Xospata't üks kord ööpäevas iga päev samal kellaajal.
- Neelake tabletid tervelt alla, juues peale vett.
- Tabletti ei tohi poolitada ega peenestada.
- Xospata't võib võtta koos toiduga või ilma.
- Manustage Xospata't arsti määratud aja jooksul.

Kui te võtate Xospata't rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud liiga palju tablette, lõpetage Xospata võtmine ja pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Xospata't võtta

Kui unustate tavapärasel kellaajal Xospata't manustada, võtke ettenähtud annus samal päeval võimalikult ruttu ja järgmine annus järgmisel päeval harilikul kellaajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Xospata võtmise

Lõpetage ravimi manustamine ainult arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võimalikest kõrvaltoimetest võivad olla rasked:

- **Diferentseerumissündroom.** Pöörduge kohe arsti poole, kui teil ilmneb mõni järgmistest sümptomitest: palavik, hingamisraskused, lööve, pearinglus või minestamistunne, kiire kaalutõus, käte või jalgade paistetused. Need võivad osutada diferentseerumissündroomiks nimetatud seisundi nähtudeks (võib avalduda kuni 1 inimesel 10 inimesest).
- **Posterioorse reversiivse entsefalopaatia sündroom (PRES).** Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad krambihood, kiiresti tugevnev peavalu, segasus või nägemisprobleemid. Harvadel juhtudel on Xospata't manustanud patsientidel täheldatud ajuga seotud seisundit nimega PRES (võib avalduda kuni 1 inimesel 100 inimesest).
- **Südame rütmihäired (QT pikenemine).** Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate muutusi südamelöövide rütmis, tunnete pearinglust või minestamistunnet või minestate. Xospata võib põhjustada südameprobleemi nimega QT pikenemine (võib avalduda kuni 1 inimesel 10 inimesest).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib avalduda rohkem kui 1 inimesel 10 inimesest):

- kõhulahtisus
- iiveldus
- kõhukinnisus
- väsimus
- vedeliku kogunemisest tingitud paistetused (turse)
- energia kadumine, nõrkus (asteenia)
- normist erinevad veretesti tulemused: vere kreatiinfosfokinaasi (lihaste ja südame talitluse näitaja),alaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja/või vere aluselise fosfataasi (maksatalitluse näitaja) kõrged väärtused
- jäsemevalu
- liigesevalu (artralgia)
- lihasvalu (müalgia)
- kõha
- hingeldus (düspnoe)
- uimasus
- madal vererõhk (hüpotensioon)

Sage (võib avalduda kuni 1 inimesel 10-st):

- vedeliku kogunemine südame ümbrusse, mis raskel juhul võib piirata südame verepumpamisvõimet (perikardiaalne efusioon)
- ebamäärane ebamugavustunne, halb enesetunne
- raske eluohtlik allergiline reaktsioon, nt suu, keele, näo ja kõri paistetused, sügelus, lööve (ülitundlikkus)
- lihaste jäikus
- väiksem uriinieritus, jalgade paistetused (äkilise neerukahjustuse märgid)
- südamepauna põletik (perikardiit)
- südamepuudulikkus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xospata't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xospata sisaldab

- Toimeaine on gilteritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg gilteritiniibi (fumaraadina).
- Teised koostisosad on mannitool (E421), hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, talk, makrogool, titaandioksiid, kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Xospata välja näeb ja pakendi sisu

Xospata 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümarad helekollased õhukese polümeerikattega tabletid, ühel küljel on pimetrükk ettevõtte logo ja numbriga 235.

Tabletid on pakitud blistritesse ja on saadaval karpides, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blistrit 21 õhukese polümeerikattega tabletiga).

Müügiloa hoidja

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

Tootja

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

Hrvatska

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>