

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Xospata 40 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af gilteritinibi (sem fúmarat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Kringlótt, ljósgul filmuhúðuð tafla, með ígreypu fyrirtækjamerkinu og „235“ á sömu hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xospata er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum með brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia [AML]) með FLT3-stökkbreytingu, eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinsmeðferðum skal hefja og hafa umsjón með meðferð með Xospata.

Áður en meðferð með gilteritinibi er hafin þurfa sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð, að hafa fengið staðfestingu á stökkbreytingu í FMS-líkum týrósínkínasa 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) (internal tandem duplication [ITD] eða tyrosine kinase domain [TKD]) með fullgildu prófi.

Hefja má meðferð með Xospata að nýju hjá sjúklingum eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) (sjá töflu 1).

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 120 mg af gilteritinibi (þrjár 40 mg töflur) einu sinni á sólarhring.

Gera skal blóðrannsókn, þ.m.t. á kreatínfosfókínasa, áður en meðferð er hafin, á degi 15 og mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur.

Taka skal hjartalínurit áður en meðferð með gilteritinibi er hafin, á degi 8 og 15 í lotu 1 og áður en næstu þrjú mánuðir meðferðar hefjast (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Halda skal meðferð áfram þangað til sjúklingurinn hefur ekki lengur klínískan ávinning af Xospata eða þar til óviðunandi eiturverkanir koma fram. Svörun getur verið síðbúin, því skal íhuga áframhaldandi meðferð með ávísuðum skammti í allt að 6 mánuði til að leyfa klínískri svörun að koma fram.

Ef svörun kemur ekki fram [sjúklingur nær ekki algjöru samsettu sjúkdómshléi (composite complete remission, CRc)] eftir 4 vikur meðferðar, má auka skammtinn í 200 mg (fimm 40 mg töflur) einu sinni á sólarhring, ef það þolist eða er klínískt réttlætandi.

Skammtabreytingar

Tafla 1: Ráðleggingar varðandi skammtahlé, skammtaminnkun og stöðvun meðferðar með Xospata hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð

| Forsendur | Skömmtun Xospata |
|--|--|
| Hvítkornafjölgunarheilkenni (differentiation syndrome) | <ul style="list-style-type: none"> Ef grunur leikur á hvítkornafjölgunarheilkenni skal gefa barkstera og hefja náid eftirlit með blóðflæði (sjá kafla 4.4). Gera skal hlé á meðferð með gilteritinibi ef alvarleg teikn og/eða einkenni eru viðvarandi í lengri tíma en 48 klst. eftir að meðferð með barksterum var hafin. Hefja skal meðferð með gilteritinibi að nýju með sama skammti þegar teikn og einkenni ganga til baka að 2. stigi eða undir. |
| Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni | <ul style="list-style-type: none"> Stöðva skal meðferð með gilteritinibi. |
| QTcF-bil >500 msek. | <ul style="list-style-type: none"> Gera skal hlé á meðferð með gilteritinibi. Hefja skal meðferð með gilteritinibi að nýju með lægri skammti (80 mg eða 120 mg^b) þegar QTcF-bilið nær aftur að verða innan við 30 msek. frá upphafsgildi eða ≤ 480 msek. |
| QTcF-bil eykst um >30 msek. á hjartalínuriti á degi 8 í lotu 1 | <ul style="list-style-type: none"> Staðfesta með hjartalínuriti á degi 9. Ef staðfest, skal íhuga skammtalækkun í 80 mg. |
| Brisbólga | <ul style="list-style-type: none"> Gera skal hlé á meðferð með gilteritinibi þar til brisbólgan hefur gengið til baka. Hefja skal meðferð með gilteritinibi að nýju með lægri skammti (80 mg eða 120 mg^b). |
| Aðrar eiturverkanir af stigi 3 ^a eða hærra sem taldar eru tengjast meðferð. | <ul style="list-style-type: none"> Gera skal hlé á meðferð með gilteritinibi þar til eiturverkanirnar ganga að fullu til baka eða að stigi 1a. Hefja skal meðferð með gilteritinibi að nýju með lægri skammti (80 mg eða 120 mg^b). |
| Skipulögð ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma | <ul style="list-style-type: none"> Gera skal hlé á meðferð með gilteritinibi einni viku fyrir gjöf á undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma. Hefja má meðferð að nýju 30 dögum eftir ígræðsluna hafi hún borið árangur, sjúklingurinn fær ekki bráða hýsilsótt (graft versus host disease) á stigi ≥ 2 og nær samsettu algeru sjúkdómshléi (CRc^c). |

- Aukaverkanir af stigi 1 eru vægar, af stigi 2 miðlungsmiklar, af stigi 3 alvarlegar og af stigi 4 lífshættulegar.
- Sólarhringsskammtinn má lækka úr 120 mg í 80 mg eða úr 200 mg í 120 mg.
- Samsett algert sjúkdómshlé (CRc) er skilgreint sem tíðni sjúkdómshlés allra algerra sjúkdómshléa (sjá kafla 5.1 fyrir skilgreiningu á algeru sjúkdómshléi), CRp (algjöru sjúkdómshléi var náð að undanskilinni fullnægjandi endurheimt blóðflagna ($<100 \times 10^9/l$) og CRi (öll skilyrði algjörss sjúkdómshlés uppfyllt að undanskilinni fullnægjandi blóðfræðilega endurheimt með leifum af daufkyrningarfæð $<1 \times 10^9/l$ með eða án fullnægjandi endurheimt blóðflagna).

Gefa skal Xospata u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Ef skammtur gleymist eða er ekki tekinn á venjulegum tíma á að gefa skammtinn eins fljótt og auðið er á sama degi og sjúklingurinn á að fylgja

hefðbundinni skammtaáætlun næsta dag. Ef sjúklingar kasta upp eftir inntöku skulu þeir ekki taka annan skammt heldur fylgja hefðbundinni skammtaáætlun næsta dag.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi. Xospata er ekki ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh flokkur C) skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem öryggi og verkun hafa ekki verið metin hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Xospata hjá börnum yngri en 18 ára.

Upplýsingar liggja ekki fyrir. Vegna *in vitro* bindingar við 5HT_{2B} (sjá kafla 4.5) getur lyfið hugsanlega haft áhrif á þroska hjartans hjá sjúklingum yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Xospata er til inntöku.

Töflurnar má taka með eða án matar. Þær á að gleypa heilar með vatni og má ekki brjóta eða mylja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hvítkornafjölgunarheilkenni (differentiation syndrome)

Gilteritinib hefur verið tengt við hvítkornafjölgunarheilkenni (sjá kafla 4.8).

Hvítkornafjölgunarheilkenni tengist hraðri fjölgun og sérhæfingu mergfrumna og getur verið lífshættulegt eða banvænt ef það er ekki meðhöndlað. Einkenni og klínískar niðurstöður hvítkornafjölgunarheilkennis eru m.a. hiti, mæði, vökvasöfnun í fleiðruholi, vökvasöfnun í gollurshúsi, lungnabjúgur, lágþrýstingur, hröð þyngdaraukning, bjúgur á útlimum, útbrot og truflun á starfsemi nýrna.

Ef grunur leikur á hvítkornafjölgunarheilkenni skal hefja meðferð með barksterum og fylgjast náið með blóðflæði þar til einkenni ganga til baka. Ef alvarleg teikn og/eða einkenni eru viðvarandi í lengri tíma en 48 klst. eftir upphaf meðferðar með barksterum skal hætta notkun Xospata þar til teikn og einkenni eru ekki lengur alvarleg (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Draga má smám saman úr meðferð með barksterum þegar einkenni eru gengin til baka og skal gefa þá að lágmarki í 3 daga. Einkenni hvítkornafjölgunarheilkennis geta komið fram á ný ef meðferð með barksterum er hætt of snemma.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) hjá sjúklingum sem fá Xospata (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæfur, afturkræfur taugakvilli sem getur komið fram sem ört versnandi einkenni, þ.m.t. flog, höfuðverkur, rugl, sjóntruflanir og truflanir í taugakerfi, með eða án háþrýstings og breytinga á andlegu ástandi. Ef grunur leikur á PRES þarf að staðfesta það með myndgreiningu á heila, helst segulómum (MRI). Mælt er með því að hætta notkun Xospata hjá sjúklingum sem fá PRES (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lenging á QT-bili

Gilteritinib hefur verið tengt lengdri endurskautun slegla (QT-bil) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Lenging á QT-bili getur komið fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar með gilteritinibi. Því skal taka hjartalínurit áður en meðferð er hafin, á degi 8 og 15 í lotu 1 og áður en næstu þrjú mánuðir meðferðar hefjast. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um hjartakvilla sem máli skiptir. Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun geta aukið hættuna á lengingu á QT-bili. Því skal leiðrétta blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun fyrir og meðan á meðferð með Xospata stendur.

Gera skal hlé á meðferð með Xospata hjá sjúklingum þar sem QTcF > 500 msek. (sjá kafla 4.2).

Ákvörðunin um að hefja gilteritinib meðferð aftur eftir tilfelli QT-lengingar skal vera byggð á vandlegu mati á ávinningi og áhættu. Ef meðferð með Xospata er hafin á ný með lægri skammti skal taka hjartalínurit eftir 15 daga meðferð og fyrir upphaf næstu þriggja meðferðarmánaða. Í klínískum rannsóknum höfðu 12 sjúklingar QTcF > 500 msek. Þrjú sjúklingar gerðu hlé á meðferð og hófu hana að nýju án þess að lengt QT-bil kæmi fram aftur.

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu. Meta skal og fylgjast með sjúklingum sem fá teikn og einkenni sem benda til brisbólgu. Gera skal hlé á meðferð með Xospata og hana má hefja að nýju með minni skammti þegar teikn og einkenni brisbólgu hafa gengið til baka (sjá kafla 4.2).

Verulega skert nýrnastarfsemi

Útsetning gilteritinibs getur aukist hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Fylgjast á náð með sjúklingum með tilliti til eiturverkana við gjöf Xospata (sjá kafla 5.2).

Milliverkanir

Samhliða gjöf CYP3A/P-gp örva getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir gilteritinibi og þar af leiðandi hættu á skertri verkun. Því skal forðast samhliða notkun gilteritinibs með öflugum CYP3A4/P-gp örvum (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar þegar gilteritinibi er ávísað samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A, P-gp og/eða viðnámsprótein brjóstakrabbameins (breast cancer resistant protein, BCRP) (t.d., en takmarkast ekki við, vorikónazól, ítrakónazól, pósakónazól og klarítrómýsín) vegna þess að þau geta aukið útsetningu fyrir gilteritinibi. Íhuga skal önnur lyf sem eru ekki öflugir hemlar á CYP3A, P-gp og/eða BCRP. Í tilvikum þar sem önnur fullnægjandi meðferðarúrræði liggja ekki fyrir skal fylgjast náð með sjúklingum með tilliti til eiturverkana við gjöf gilteritinibs (sjá kafla 4.5).

Gilteritinib getur dregið úr áhrifum lyfja sem miða á 5HT_{2B} viðtaka eða ósértæka sigma viðtaka. Því skal forðast samhliða notkun gilteritinibs með þessum lyfjum nema notkun þeirra sé talin nauðsynleg fyrir meðferð sjúklingsins (sjá kafla 4.5).

Eiturverkanir á fósturvísu og fóstur og getnaðarvarnir

Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að taka þungunarpróf sjö dögum áður en meðferð með Xospata er hafin og að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xospata stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Konur sem nota hormónagetnaðarvörn skulu bæta við hindrunargetnaðarvörn. Ráðleggja skal körlum sem eiga kvenkyns maka sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt Xospata.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gilteritinib umbrotnar að stærstum hluta fyrir tilstilli CYP3A-ensíma, sem mörg lyf sem notuð eru samhliða geta örvað eða hamlað.

Áhrif annarra lyfja á Xospata

CYP3A/P-gp örvar

Forðast skal samhliða notkun Xospata með öflugum CYP3A/P-gp örvum (t.d. fenýtóíni, rifampíni og jóhannesarjurt) vegna þess að þeir geta lækkað plasmabéttni giliteritinibs. Hjá heilbrigðum einstaklingum lækkaði samhliða gjöf rifampicíns (600 mg), sem er öflugur CYP3A/P-gp örvi, meðal C_{max} fyrir giliteritinib um 27% og meðal AUC_{inf} um 70%, talið í sömu röð, við jafnvægi með stökum 20 mg skammti af giliteritinibi, samanborið við einstaklinga sem fengu stakan skammt af giliteritinibi einu sér (sjá kafla 4.4).

CYP3A, P-gp og/eða BCRP hemlar

Öflugir hemlar á CYP3A, P-gp og/eða BCRP (t.d. voríkónazól, ítrakónazól, pósakónazól, klaritrómýcín, erýtrómýcín, kaptópríl, carvedilól, rítónavír, azitrómýcín) geta hækkað plasmabéttni giliteritinibs. Þegar stakur 10 mg skammtur af giliteritinibi var gefinn heilbrigðum einstaklingum samhliða ítrakónazóli (200 mg einu sinni á sólarhring í 28 daga), sem er öflugur CYP3A, P-gp og BCRP hemill, leiddi það til u.þ.b. 20% hækkunar á meðalgildi C_{max} og 2,2-faldrar hækkunar á meðalgildi AUC_{inf} samanborið við einstaklinga sem fengu stakan skammt af giliteritinibi einu sér. Útsetning fyrir giliteritinibi jókst u.þ.b. 1,5-falt hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð þegar það var gefið samhliða öflugum CYP3A, P-gp og/eða BCRP hemli (sjá kafla 4.4).

Áhrif Xospata á önnur lyf

Giliteritinib sem hemill eða örvi

Giliteritinib er ekki hemill eða örvi á CYP3A4 eða hemill á MATE1 *in vivo*. Lyfjahlvörf mídazólams (næmt CYP3A4 hvarfefni) urðu ekki fyrir marktækum áhrifum (C_{max} og AUC jukust um u.þ.b. 10%) eftir gjöf giliteritinibs (300 mg) einu sinni á sólarhring í 15 daga hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði með FLT3-stökkbreytingu eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð. Þar að auki urðu lyfjahlvörf cefalexíns (næmt MATE1 hvarfefni) ekki fyrir marktækum áhrifum (C_{max} og AUC minnkaði um minna en 10%) eftir gjöf giliteritinibs (200 mg) einu sinni á sólarhring í 15 daga hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði með FLT3-stökkbreytingu eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð.

Giliteritinib er hemill á P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro*. Þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir er ekki hægt að útiloka að giliteritinib geti hamlað þessum flutningspróteinum við ráðlagðan skammt. Gæta skal varúðar við samhliðagjöf giliteritinibs með P-gp hvarfefnum (t.d. digoxíns, dabígatran etexílat), BCRP (t.d. mitoxantrons, metótretaxats, rósuvastatíns) og OCT1 (t.d. metformíns).

5HT_{2B} viðtaki eða ósértækur sigma viðtaki

Með hliðsjón af *in vitro* gögnum getur giliteritinib dregið úr áhrifum lyfja sem miða á 5HT_{2B} viðtaka eða ósértæka sigma viðtaka (t.d. citalópram, flúoxetín, sertralín). Forðast skal samhliða notkun þessara lyfja með Xospata nema notkun þeirra sé talin nauðsynleg fyrir meðferð sjúklingsins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvörn hjá körlum og konum

Konum sem geta orðið þungaðar er ráðlagt að taka þungunarpróf sjö dögum áður en meðferð með Xospata er hafin. Konum sem geta orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn (aðferðir þar sem meðgöngutíðni er undir 1%) meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir meðferð. Ekki er þekkt hvort giliteritinib geti dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna og þess vegna skulu konur sem nota getnaðarvörn með hormónum bæta við hindrunargetnaðarvörn. Frjóum körlum er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt af Xospata (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Giliteritinib getur valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu. Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun giliteritinibs á meðgöngu. Æxlunarrannsóknir á rottum hafa sýnt að giliteritinib dregur úr fósturvexti og veldur fósturvísis-/fósturlátum og vansköpunum (sjá kafla 5.3).

Xospata er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort giliteritinib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum sýna að giliteritinib og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum og dreifast í vefi hjá rottuungum með mjólkinni (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Xospata stendur og í að minnsta kosti tvo mánuði eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif giliteritinibs á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Giliteritinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl hjá sjúklingum sem taka Xospata og hafa skal það í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi Xospata var metið hjá 319 sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð, sem fengu a.m.k. einn 120 mg skammt af giliteritinibi.

Algengustu aukaverkanirnar með giliteritinibi voru hækkun á alanínámínótransferasa (ALAT) (82,1%), hækkun á aspartatamínótransferasa (ASAT) (80,6%), hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði (68,7%), hækkun á kreatínfosfókinasa í blóði (53,9%), niðurgangur (35,1%), þreyta (30,4%), ógleði (29,8%), hægðatregða (28,2%), hósti (28,2%), bjúgur á útlimum (24,1%), mæði (24,1%), sundl (20,4%), lágþrýstingur (17,2%), verkir í útlimum (14,7%), þröttleysi (13,8%), liðverkir (12,5%) og vöðvaverkir (12,5%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru bráður nýrnaskaði (6,6%), niðurgangur (4,7%), hækkun á alanínámínótransferasa (4,1%), mæði (3,4%), hækkun á aspartatamínótransferasa (3,1%) og lágþrýstingur (2,8%). Aðrar klínískt marktækar alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hvítkornafjölgunarheilkenni (2,2%), QT-lenging á hjartalínuriti (0,9%) og afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (0,6%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér að neðan eftir tíðniflokki. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Aukaverkanir

| Aukaverkun | Öll stig % | Stig ≥ 3 % | Tíðniflokkur |
|--|------------|-----------------|---------------|
| Ónæmiskerfi | | | |
| Bráðaofnæmisviðbrögð | 1,3 | 1,3 | Algengar |
| Taugakerfi | | | |
| Sundl | 20,4 | 0,3 | Mjög algengar |
| Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni | 0,6 | 0,6 | Sjaldgæfar |
| Hjarta | | | |

| Aukaverkun | Öll stig % | Stig ≥3 % | Tíðniflokkur |
|--|------------|-----------|---------------|
| Lenging QT-bils á hjartalínuriti | 8,8 | 2,5 | Algengar |
| Vökvasöfnun í gollurshúsi | 4,1 | 0,9 | Algengar |
| Gollurshússbólga | 1,6 | 0 | Algengar |
| Hjartabilun | 1,3 | 1,3 | Algengar |
| Æðar | | | |
| Lágbrýstingur | 17,2 | 7,2 | Mjög algengar |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | |
| Hósti | 28,2 | 0,3 | Mjög algengar |
| Mæði | 24,1 | 4,4 | Mjög algengar |
| Hvítkornafjölgunarheilkenni | 3,4 | 2,2 | Algengar |
| Meltingarfæri | | | |
| Niðurgangur | 35,1 | 4,1 | Mjög algengar |
| Ógleði | 29,8 | 1,9 | Mjög algengar |
| Hægðatregða | 28,2 | 0,6 | Mjög algengar |
| Lifur og gall | | | |
| Hækkaður alanínámínótransferasi* | 82,1 | 12,9 | Mjög algengar |
| Hækkaður aspartatamínótransferasi* | 80,6 | 10,3 | Mjög algengar |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | |
| Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði* | 53,9 | 6,3 | Mjög algengar |
| Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði* | 68,7 | 1,6 | Mjög algengar |
| Verkur í útlím | 14,7 | 0,6 | Mjög algengar |
| Liðverkir | 12,5 | 1,3 | Mjög algengar |
| Vöðvaverkir | 12,5 | 0,3 | Mjög algengar |
| Verkir í stoðkerfi | 4,1 | 0,3 | Algengar |
| Nýru og þvafæri | | | |
| Bráður nýrnaskaði | 6,6 | 2,2 | Algengar |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | | |
| Þreyta | 30,4 | 3,1 | Mjög algengar |
| Bjúgur á útlímum | 24,1 | 0,3 | Mjög algengar |
| Þróttleysi | 13,8 | 2,5 | Mjög algengar |
| Lasleiki | 4,4 | 0 | Algengar |

* Tíðni er byggð á gildum frá miðlægni rannsóknastofu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hvítkornafjölgunarheilkenni

Af 319 sjúklingum sem fengu meðferð með Xospata í klínískum rannsóknum fengu 11 (3%) hvítkornafjölgunarheilkenni. Hvítkornafjölgunarheilkenni tengist hraðri fjölgun og sérhæfingu mergfrumna og getur verið lifshættulegt eða banvænt ef það er ekki meðhöndlað. Einkenni og klínískar niðurstöður hvítkornafjölgunarheilkennis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Xospata voru hiti, mæði, vökvasöfnun í fleiðruholi, vökvasöfnun í gollurshúsi, lungnabjúgur, lágbrýstingur, hröð þyngdaraukning, bjúgur á útlímum, útbrot og truflun á starfsemi nýrna. Í sumum tilvikum kom samhliða fram bráður daufkyrningahúðkvilli með hita (acute febrile neutrophilic dermatosis). Hvítkornafjölgunarheilkenni kom fyrir einum til 82 dögum eftir að meðferð með Xospata var hafin og hefur komið fram með eða án samhliða hvítfrumnafjölgun. Af þeim 11 sjúklingum sem fengu hvítkornafjölgunarheilkenni gekk heilkennið til baka hjá 9 (82%) eftir meðferð eða eftir að gert var hlé á meðferð með Xospata. Ráðleggingar ef grunur leikur á hvítkornafjölgunarheilkenni má finna í kafla 4.2 og 4.4.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Af þeim 319 sjúklingum sem fengu Xospata í klínískum rannsóknum fengu 0,6% afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES). PRES er mjög sjaldgæfur, afturkræfur taugakvilli, sem getur komið fram sem ört versnandi einkenni þ.m.t. flog, höfuðverkur, rugl, sjón- og taugaraskanir, með eða án háþrýstings. Einkenni hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lenging QT-bils

Af þeim 317 sjúklingum sem fengu meðferð með 120 mg af gilteritinibi og voru með QTC-gildi eftir að meðferð var hafin (post-baseline) í klínískum rannsóknum, voru 4 sjúklingar (1%) með QTcF > 500 msek. Óháð skammtastærð voru að auki 12 sjúklingar (2,3%) með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð, sem höfðu hámarks QTcF-bil eftir að meðferð var hafin > 500 msek (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt sértækt mótefni er til staðar fyrir Xospata. Í tilviki ofskömmunar á að hætta meðferð með Xospata. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi einkenna- og stuðningsmeðferð með hliðsjón af löngum helmingunartíma lyfsins sem er u.þ.b. 113 klst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX13

Verkunarháttur

Gilteritinib fúmarat er hemill á FLT3 og AXL.

Gilteritinib hamlar boðum FLT3-viðtaka og fjölgun í frumum sem tjá FLT3-stökkbreytingar útrænt, þ.m.t. FLT3-ITD, FLT3-D835Y og FLT3-ITD-D835Y, sem veldur stýrðum frumudauða hjá hvítblæðisvaldandifrumum sem tjá FLT3-ITD.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð sem fengu 120 mg af gilteritinibi var umtalsverð (> 90%) hömlun á fosfórun FLT3 hröð (innan 24 klst. eftir fyrsta skammt) og viðvarandi samkvæmt *ex vivo* mælingu á hömlunarvirkni í plasma (plasma inhibitory activity, PIA).

Lenging á QT-bili

Þéttitengd aukning á breytingum frá upphafsgildi QTcF kom fram við skammta gilteritinibs sem voru á bilinu 20 til 450 mg. Áætluð meðalbreyting frá upphafsgildi QTcF við meðal C_{max} við jafnvægi (282,0 ng/ml) eftir gjöf á 120 mg sólarhringsskammtinum var 4,96 msek. með efri 1-hliðar 95% CI = 6,20 msek.

Verkun og öryggi

Brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð

Verkun og öryggi voru metin í 3.°stigs rannsókninni með virkum samanburði (2215-CL-0301).

ADMIRAL rannsóknin (2215-CL-0301)

ADMIRAL rannsóknin er 3.°stigs, opin, fjölsetra, slembiröðuð klínísk rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði með FLT3-stökkbreytingu eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð samkvæmt mælingu með LeukoStrat[®] CDx FLT3 stökkbreytingarprófinu. Í rannsókninni var 371 sjúklingi slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá gilteritinib eða eina af eftirfarandi björgunarmedferðum við krabbameini (247 í gilteritinib arminum og 124 í arminum sem fékk björgunarmedferð):

- cýtarabín 20 mg tvisvar á sólarhring sem stungulyf undir húð (s.c.) eða með innrennsli í bláæð (i.v.) í 10 daga (dagar 1 til 10) (LoDAC)
- azasitidín 75 mg/m² einu sinni á sólarhring undir húð eða í bláæð í 7 daga (dagar 1 til 7)
- mitoxantrón 8 mg/m², etópósíð 100 mg/m² og cýtarabín 1.000 mg/m² einu sinni á sólarhring í bláæð í 5 daga (dagar 1 til 5) (MEC)
- kyrningavaxtarþáttur 300 míkróg/m² einu sinni á sólarhring undir húð í 5 daga (dagar 1 til 5), flúdarabín 30 mg/m² einu sinni á sólarhring í bláæð í 5 daga (dagar 2 til 6), cýtarabín 2000 mg/m² einu sinni á sólarhring í bláæð í 5 daga (dagar 2 til 6), idarubicín 10 mg/m² einu sinni á sólarhring í bláæð í 3 daga (dagar 2 til 4) (FLAG-Ida).

Sjúklingarnir sem tóku þátt voru með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð eftir fyrstuvals meðferð og var þeim lagskipt eftir svörun við fyrri meðferð við bráðu mergfrumuhvítblæði og fyrirfram valinni krabbameinslyfjameðferð þ.e. öflug eða ekki öflug meðferð. Í rannsókninni tóku þátt sjúklingar með margvíslegar óeðlilegar niðurstöður úr litningagreiningum en sjúklingar með brátt formerglingahvítblæði (promyelocytic leukaemia) eða meðferðartengt brátt mergfrumuhvítblæði voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sextán sjúklingum var slembiraðað en fengu ekki meðferð í rannsókninni (1 sjúklingur í gilteritinib hópnum og 15 sjúklingar í krabbameinslyfjaarminum). Gilteritinib var gefið til inntöku í upphafsskammtinum 120 mg á sólarhring fram að óviðunandi eiturverkunum eða skorti á klínískum ávinningi. Skammtalækkarnir voru leyfðar til að meðhöndla aukaverkanir og skammtahækkarnir voru leyfðar fyrir þá sjúklinga sem ekki höfðu svarað upphafsskammtinum 120 mg.

Af þeim sjúklingum sem voru valdir fyrirfram til að fá björgunarmedferð var 60,5% slembiraðað til að fá öfluga meðferð og 39,5% meðferð sem ekki var öflug. MEC og FLAG-Ida voru gefin í allt að tvær lotur samkvæmt svörun við fyrstu lotu. LoDAC og azasitidín voru gefin í samfelldum 4 vikna lotum fram að óviðunandi eiturverkunum eða skorti á klínískum ávinningi.

Gott jafnvægi var á lýðfræðilegum eiginleikum og eiginleikum við grunnildi á milli meðferðararmanna tveggja. Miðgildi aldurs við slembiröðun var 62 ár (á bilinu 20 til 84 ára) í gilteritinib hópnum og 62 ár (á bilinu 19 til 85 ára) í hópnum sem fékk björgunarmedferð við krabbameini. Í rannsókninni voru 42% sjúklinga 65 ára eða eldri og 12% voru 75 ára eða eldri. Fimmtíu og fjögur prósent sjúklinganna voru konur. Flestir sjúklingar í rannsókninni voru hvítir (59,3%); 27,5% asískir, 5,7% svartir, 4% af öðrum kynþáttum og 3,5% óþekkt. Meirihluti sjúklinga (83,8%) var með 0 eða 1 stig á ECOG-færnikvarðanum (ECOG performance status score). Sjúklingarnir voru með eftirfarandi staðfestar stökkbreytingar: FLT3-ITD eina sér (88,4%), FLT3-TKD eina sér (8,4%) eða bæði FLT3-ITD og FLT3-TKD (1,9%). Tólf prósent sjúklinga fengu fyrri meðferð með öðrum FLT3 hemli. Meirihluti sjúklinga var með brátt mergfrumuhvítblæði þar sem litningagreining (cytogenetics) gaf til kynna miðlungsmikla hættu (73%), 10% voru með óhagstæða, 1,3% voru með hagstæða og 15,6% voru með óflokkaða litningagreiningu.

Fyrir meðferð með gilteritinibi höfðu 39,4% sjúklinga frumkomið brátt mergfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð og meirihluti þessara sjúklinga voru flokkaðir með sjúkdóm sem svarar ekki meðferð eftir 1 lotu af undirbúningsmeðferð, 19,7% höfðu brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumnaígræðslu (HSCT) og 41% höfðu brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag án ósamgena blóðmyndandi stofnfrumnaígræðslu.

Aðalendapunktur verkunar fyrir lokagreiningarnar var heildarlifun í meðferðarhópnum (intent-to-treat, ITT), mæld frá slembiröðunardegi til dauðsfalls af hvaða orsök sem er (fjöldi greindra tilvika var 261). Sjúklingar sem slembiraðað var í gilteritinib arminn höfðu marktækt lengri lifun samanborið við

krabbameinslyfjaarminn (HR 0,637; 95% CI 0,490 – 0,830; 1-hliða p-gildi: 0,0004). Miðgildi heildarlifunar var 9,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu gilteritinib og 5,6 mánuðir hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð. Verkunin var studd enn frekar með hlutfalli sjúklinga sem náðu algjöru sjúkdómshléi (complete remission, CR)/algjöru sjúkdómshléi með blóðfræðilegum bata að hluta til (complete remission with partial haematologic recovery, CRh) (tafla 3, mynd 1).

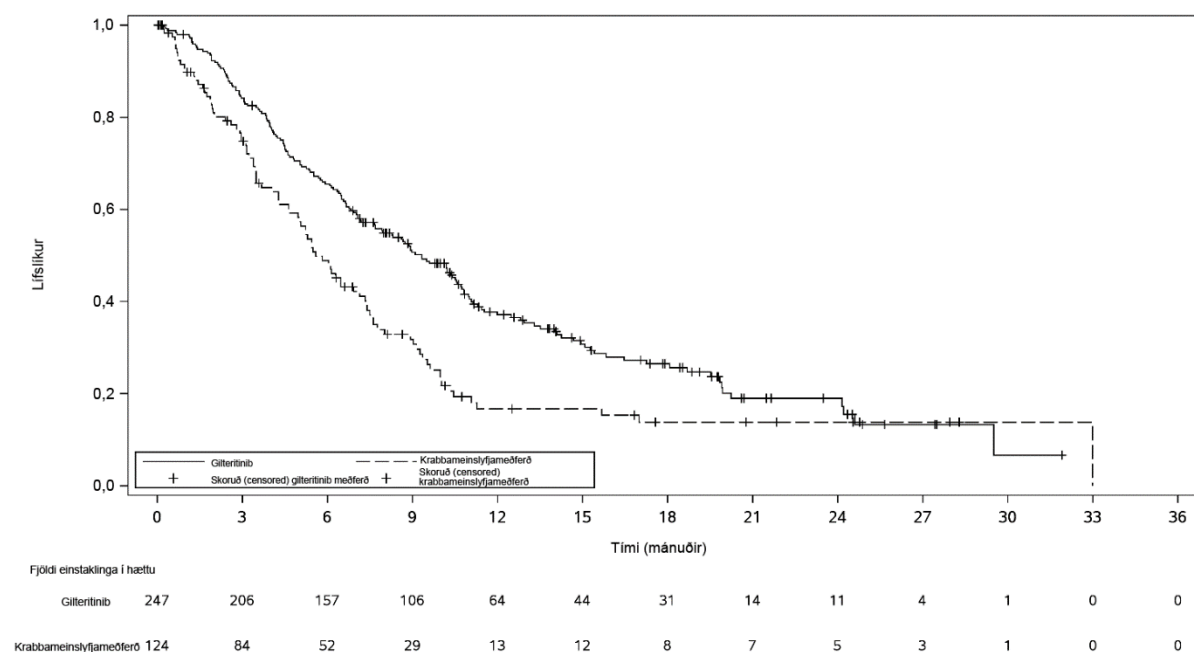
Tafla 3: ADMIRAL rannsókn á heildarlifun og algjöru sjúkdómshléi hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð

| | Gilteritinib (N=247) | Krabbameinslyfjameðferð (N=124) |
|---|-------------------------|------------------------------------|
| Heildarlifun | | |
| Dauðsföll, n (%) | 171 (69,2) | 90 (72,6) |
| Miðgildi í mánuðum (95% CI) | 9,3 (7,7; 10,7) | 5,6 (4,7; 7,3) |
| Áhættuhlutfall (95% CI) | 0,637 (0,490; 0,830) | |
| p-gildi (1-hliða) | 0,0004 | |
| 1 árs lifunarhlutfall, % (95% CI) | 37,1 (30,7; 43,6) | 16,7 (9,9; 25) |
| Algjört sjúkdómshlé | | |
| 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: confidence interval: öryggisbil

- CR var skilgreint sem algildur (absolute) daufkyrningafjöldi $\geq 1,0 \times 10^9/l$, blóðflögur $\geq 100 \times 10^9/l$, eðlileg deilitalning í merg (marrow differential) með $< 5\%$ kímfrumum, sjúklingur þarf að hafa verið óháður gjöf rauðra blóðfrumna og blóðflagna og engar vísbendingar um hvítblæði utan beinmergs (extramedullary leukemia).
- 95% CI hlutfallið var reiknað út með nákvæmu aðferðinni sem byggist á tvíhliða dreifingu.
- CRh var skilgreint sem kímfrumur í merg $< 5\%$, algildur daufkyrningafjöldi við blóðfræðilegan bata að hluta til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 50 \times 10^9/l$, engar vísbendingar um hvítblæði utan beinmergs og gæti ekki hafa verið flokkað sem CR.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun í ADMIRAL rannsókninni



Hjá sjúklingum sem náðu CR/CRh var miðgildi tímalengdar fram að fyrstu svörun 3,7 mánuðir (á bilinu 0,9 til 10,6 mánuðir) í gilteritinib hópnum og 1,2 mánuðir (á bilinu 1 til 2,6 mánuðir) í

hópnum sem fékk björgunarmeðferð við krabbameini. Miðgildi tímans að bestu svörun fyrir CR/CRh var 3,8 mánuðir (á bilinu 0,9 til 16 mánuðir) í gilteritinib hópnum og 1,2 mánuðir (á bilinu 1 til 2,6 mánuðir) í hópnum sem fékk björgunarmeðferð við krabbameini.

CHRYSALIS rannsóknin (2215-CL-0101)

Í 1/2 stigs stuðningsrannsóknin með skammtaaukningu 2215-CL-0101 tóku þátt 157 sjúklingar með FLT3 stökkbreytt brátt mergfrumuhvítblæði sem höfðu fengið meðferð með annað hvort 1 eða >1 meðferð áður í sameinaða skammtahópnum (þ.e. 80 mg, 120 mg eða 200 mg); 31,2% höfðu fengið 1 meðferð áður og 68,8% höfðu fengið >1 meðferð áður.

Svörunarhlutfallið (CR/CRh) sem kom fram í rannsókn 2215-CL-0101 hjá sjúklingum sem höfðu fengið meira en 1 meðferð áður var 21,4% fyrir 120 mg skammtinn og 15,7% fyrir samsettu skammtana. Miðgildi heildarlifunar var 7,2 mánuðir fyrir 120 mg skammtinn og 7,1 mánuðir fyrir samsetta skammtinn.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xospata hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á bráðu mergfrumuhvítblæði. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku gilteritinibs næst hámarksþéttni í plasma við miðgildi t_{max} sem nemur u.þ.b. 4 til 6 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð. Gilteritinib gengst undir fyrstu gráðu frásög (first-order absorption) með áætluðum frásogshraða (k_a) sem nemur $0,43 \text{ klst.}^{-1}$ og biðtíma sem nemur 0,34 klst. byggt á lyfjahvarfalíkani af þýðinu. Miðgildi hámarksþéttni við jafnvægi (C_{max}) er 282,0 ng/ml (CV% = 50,8), og svæðið undir plasmabéttni ferlinum á 24 klst. skammtabili (AUC_{0-24}) er 6180 ng klst./ml (CV% = 46,4) eftir gjöf á 120 mg af gilteritinibi einu sinni á sólarhring. Plasmabéttni við jafnvægi næst innan 15 daga frá gjöf einu sinni á sólarhring með áætlaðri 10-faldri uppsöfnun.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum lækkaði C_{max} og AUC fyrir gilteritinib um u.þ.b. 26% og minna en 10%, í sömu röð, þegar einn 40 mg skammtur af gilteritinibi var gefinn samhliða fituríkri máltíð samanborið við útsetningu fyrir gilteritinibi á fastandi maga. Miðgildi t_{max} seinkaði um 2 klst. þegar gilteritinib var gefið með fituríkri máltíð.

Dreifing

Miðlægt og útlægt dreifingarrúmmál hjá þýðinu var 1092 l og 1100 l, í sömu röð. Þessar upplýsingar gefa til kynna að gilteritinib dreifist í miklum mæli utan plasma, sem getur bent til umtalsverðrar dreifingar í vefi. *In vivo* plasmapróteinbinding hjá mönnum er u.þ.b. 90% og gilteritinib er fyrst og fremst bundið albúminu.

Umbrot

Samkvæmt *in vitro* gögnum fara umbrot gilteritinib einkum fram fyrir tilstilli CYP3A4. Helstu umbrotsefnin hjá mönnum eru M17 (myndast með N-dealkýleringu og oxun), M16 og M10 (myndast bæði með N-dealkýleringu) og þau sáust hjá dýrum. Ekkert af þessum þremur umbrotsefnum fór yfir 10% af heildarútsetningu móðurlyfsins. Lyfjafræðileg virkni umbrotsefnanna gegn FLT3 og AXL viðtökum er óþekkt.

Milliverkanir við lyfjaflutningsprótein (transporter drug-drug interactions)

In vitro tilraunir sýndu að gilteritinib er hvarfefni P-gp og BCRP. Gilteritinib getur hugsanlega hamlað BCRP, P-gp og OCT1 við klínískt viðeigandi gildi (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af [^{14}C]-gilteritinibi skilst gilteritinib fyrst og fremst út með hægðum þar sem 64,5% af gefnum heildarskammti endurheimtist í hægðum. Um það bil 16,4% af heildarskammtinum

skildist út með þvagi sem óbreytt lyf og umbrotsefni. Plasmagildi giliteritinibs lækkaði með tveggja veldisstiga (biexponential) hætti með áætluðum meðalhelmingunartíma þýðis sem nam 113 klst. Áætluð úthreinsun (CL/F) á grundvelli lyfjahvarfalíkans af þýðinu er 14,85 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Almennt sýndi giliteritinib fram á línuleg, skammtaháð lyfjahvörf eftir gjöf á stökum og endurteknum skammti við skammta sem voru á bilinu 20 til 450 mg hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð til að meta áhrif innri og ytri skýribreyta á áætlaða útsetningu fyrir giliteritinibi hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð. Greining á skýribreytum benti til þess að aldur (20 til 90 ára) og líkamsþyngd (36 til 157 kg) væru tölfraðilega marktækar, hins vegar var áætluð breyting á útsetningu fyrir giliteritinibi minni en tvöföld.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf giliteritinibs voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) og miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi. Niðurstöður sýna að útsetning fyrir óbundnu giliteritinibi hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er sambærileg við það sem sést hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Áhrif vægrar skerðingar á lifrarstarfsemi [samkvæmt skilgreiningu NCI-ODWG] á útsetningu giliteritinibs voru einnig metin með lyfjahvarfalíkani af þýðinu og niðurstöðurnar sýndu lítinn mun á útsetningu fyrir giliteritinibi við jafnvægi miðað við dæmigerðan sjúkling með brátt mergfrumuhvítblæði eftir bakslag eða sem svarar ekki meðferð og eðlilega lifrarstarfsemi.

Giliteritinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh flokkur C) skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf giliteritinibs voru metin hjá fimm einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 15 - <30 ml/mín.) og hjá fjórum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCL <15 ml/mín.). 1,4 föld hækkun á meðalgildi C_{max} og 1,5 föld hækkun á meðalgildi AUC_{inf} fyrir giliteritinib sást hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (n=8) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum (lyfjafræðilegt öryggi/eiturverkanir við endurtekna skammta) við útsetningu sem er svipuð og klínískri útsetningu og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Lyfjafræðilegt öryggi

Hjá rottum sáust minnkuð þvaglát við 30 mg/kg og hærri skammta og minnkaður hægðaútskilnaður við 100 mg/kg. Hjá hundum kom fram blóð í hægðum við 10 mg/kg og hærri skammta, lækkuð gildi kalsíums í blóði við 30 mg/kg, munnvatnsrennsli og hækkuð og síðan lækkuð gildi kalsíums í blóði við 100 mg/kg. Þessar breytingar sáust við útsetningu í plasma sem er svipuð eða minni en klínísk útsetning. Hugsanleg klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Eiturverkanir við endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum voru marklíffærin hvað varðar eiturverkanir meltingarvegurinn (blæðingar hjá hundum), eitlar og blóðmyndandi kerfi (drep í eitilfrumum og fækkun frumna í beinmerg (hypocellularity) með breytingum á blóðfræðilegum færribreytum), augu (bólga og ógagnsæi í augasteinum hjá rottum, litabreyting í augnbotnum hjá hundum, frymisbólumyndun í sjónu), lungu (millivæfslungnabólga hjá rottum og bólga hjá hundum), nýru (breytingar á nýrnapiplum með jákvæðum mælingum fyrir blóði í þvagi) og lifur

(frymisbólumyndun í lifrarfrumum), þvagblaðra (frymisbólumyndun í þekju), þekjuvefur (sár og bólga) og uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) (lungu og nýru hjá rottum). Þessar breytingar sáust við útsetningu í plasma sem er svipuð og eða minni en klínísk útsetning. Flestar breytingarnar gengu til baka í lok 4 vikna batatímabilsins. Hugsanleg klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Giliteritinib framkallaði ekki stökkbreytingar í erfðaeefni eða litningabreytingar *in vitro*. *In vivo* smákjarnaprófið sýndi að giliteritinib hefur tilhneigingu til að framkalla smákjarna hjá músum.

Eiturverkanir á æxlun

Giliteritinib dró úr fósturvexti og framkallaði fósturvísis-/fósturlát og vanskapanir í rannsóknnum á fósturvísis-fósturþroska hjá rottum við útsetningu sem er svipuð klínískri útsetningu. Sýnt var fram á flutning giliteritinibs yfir fylgju hjá rottum með flutningi á geislavirkni til fóstursins, í svipuðu magni og fram kom í plasma hjá móður.

Giliteritinib skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum, þar sem styrkurinn í mjólkinni var hærri en í plasma hjá móður. Giliteritinib dreifðist með móðurmjólkinni til ýmissa vefja, fyrir utan heila, hjá rottum á spena.

Rannsókn á eiturverkunum á ung dýr

Í rannsókninni á eiturverkunum hjá rottuungum var banvænn lágmarksskammtur (2,5 mg/kg/sólarhring) mun lægri en hjá fullorðnum rottum (20 mg/kg/sólarhring). Meltingarvegurinn var auðkenndur sem eitt af markklíffærunum, svipað og hjá fullorðnum rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)

Hýdroxýprópýlsellulósi

Hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur (low-substituted)

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Talkúm

Makrógól

Títandíoxíð

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins varðandi hitastig. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

OPA/ál/PVC/álþynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu.

Hver pakking inniheldur 84 filmhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1399/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. október 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Xospata fer á markað í hverju aðildarríki fyrir sig þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi, við viðeigandi yfirvald í hverju landi, um innihald og framsetningu fræðsluefnis fyrir lækna, þar með talið hvernig samskiptum er miðlað, fyrirkomulag dreifingar og allar aðrar hliðar áætlunarinnar. Öryggiskortið fyrir sjúklinga verður látið fylgja með pakkningunni og innihald þess verður samþykkt sem hluti af áletrunum (Viðauki III).

Fræðsluefninu er beint til sérfræðinga í blóðsjúkdómum sem meðhöndla sjúklinga með hvítblæði þ.m.t. brátt mergfrumuhvítblæði og sjúklinga með brátt mergfrumuhvítblæði sem fá ávísáð Xospata, til þess að fræða þá sem ávísá lyfinu og sjúklinga um mikilvæga þekkta áhættu á hvítkornafjölgunarheilkenni.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki sem Xospata er markaðssett að sérfræðingar í blóðsjúkdómum sem búist er við að munu ávísá Xospata og sjúklingar sem búist er við að noti Xospata fái eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Öryggiskort fyrir sjúkling

Fræðsluefni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Kennslutæki ætluð þeim sem ávísa lyfinu
 - Kennslutæki ætluð þeim sem ávísa lyfinu:
 - Upplýsingar um Xospata, þar með talið samþykkt ábending samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfsins.
 - Lýsing á teiknum og einkennum hvítkornafjölgunarheilkennis.
 - Meðhöndlun hvítkornafjölgunarheilkennis.

Upplýsingapakki fyrir sjúkling:

- Fylgiseðill
- Öryggiskort fyrir sjúkling
 - Öryggiskort fyrir sjúkling:
 - Upplýsingar fyrir sjúklinga um að Xospata meðferð geti valdið hvítkornafjölgunarheilkenni
 - Lýsing á teiknum eða einkennum varðandi öryggi og hvenær eigi að leita lækniástoðar ef grunur er um hvítkornafjölgunarheilkenni.
 - Varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðhöndlun sjúklings á einhverjum tímapunkti, þ.m.t. í bráðatilfellum, um að sjúklingurinn sé að nota Xospata.
 - Samskiptaupplýsingar um lækinn sem sér um meðferðina og ávísaði Xospata.
 - Sjúklingurinn þarf alltaf að hafa það meðferðis og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xospata 40 mg filmuhúðaðar töflur
gilteritinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af gilteritinibi (sem fúmarat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má brjóta eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1399/001 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xospata 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Xospata 40 mg töflur
gilteritinibum

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLINGA

XOSPATA (gilteritinib)

- Hafðu þetta kort **alltaf** meðferðis, einkum þegar þú ert á ferðalagi eða þegar þú ferð til annars læknis.
- Vertu viss um að þú sýnir öllum læknum, lyfjafræðingum eða hjúkrunarfræðingum kortið þegar þú gengst undir lækni meðferð eða ferð á sjúkrahús eða heilsugæslustöð.
- Hafðu **tafarlaust** samband við lækinn ef þú færð einhverjar aukaverkanir, einkum þær sem taldar eru upp á kortinu.

MIKILVÆGAR ÖRYGGISUPPLÝSINGAR FYRIR SJÚKLINGA

Xospata getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þar á meðal hvítkornafjölgunarheilkenni (differentiation syndrome).

Hvítkornafjölgunarheilkenni er ástand sem hefur áhrif á blóðfrumurnar og getur verið lífshættulegt eða banvænt ef það er ekki meðhöndlað tímanlega.

Hafðu **tafarlaust** samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú ert með einhver af eftirtöldum einkennum:

- Hiti
- Öndunarerfiðleikar
- Útbrot
- Sundl eða vægur svimi
- Hröð þyngdaraukning
- Bólga á handleggjum eða fótleggjum

Hvítkornafjölgunarheilkenni getur komið fram hvenær sem er á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar, allt frá 1 degi eftir að meðferð er hafin. Ef lækni meðferð er hafin fljótt getur það komið í veg fyrir að ástandið verði alvarlegra.

Læknirinn mun fylgjast með þér, hann gæti gert hlé á meðferðinni og/eða gefið þér lyf til að meðhöndla ástandið.

Hafðu samband við lækinn ef þú hefur frekari spurningar um meðferðina.

MIKILVÆGAR UPPLÝSINGAR FYRIR VEITENDUR HEILBRIGÐISÞJÓNUSTU

- Þessi sjúklingur er á meðferð með Xospata (gilteritinibi) sem getur valdið hvítkornafjölgunarheilkenni.
- Einkenni eru m.a. hiti, mæði, vökvasöfnun í fleiðruholi, vökvasöfnun í gollurshúsi, lungnabjúgur, lágþrýstingur, hröð þyngdaraukning, bjúgur á útlimum, útbrot og truflun á starfsemi nýrna.
- Ef grunur leikur á hvítkornafjölgunarheilkenni skal hefja meðferð með barksterum og fylgjast náið með blóðflæði þar til einkenni ganga til baka.
- Ef alvarleg teikn og/eða einkenni eru viðvarandi í lengri tíma en 48 klst. eftir upphaf meðferðar með barksterum skal hætta notkun Xospata þar til teikn og einkenni eru ekki lengur alvarleg.

Vinsamlegast hafið samband við blóðsjúkdómalækni/krabbameinslækni sjúklingsins til að fá frekari upplýsingar og kynnið ykkur lyfjaupplýsingarnar fyrir gilteritinib sem finna má á <https://www.ema.europa.eu/>.

Nafn mitt: _____
Símanúmer tengiliðs: _____
Tengiliður í neyðartilvikum: _____
Símanúmer tengiliðs í neyðartilvikum: _____
Nafn blóðsjúkdómalæknis/krabbameinslæknis/krabbameinshjúkrunarfræðings: _____
Símanúmer: _____
Símanúmer utan skrifstofutíma: _____
Nafn sjúkrahússins: _____
Símanúmer sjúkrahússins: _____

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xospata 40 mg filmuhúðaðar töflur gilteritinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xospata og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xospata
3. Hvernig nota á Xospata
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xospata
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xospata og við hverju það er notað

Upplýsingar um Xospata

Xospata tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem kallast próteínkínasahemlar. Það inniheldur virka efnið gilteritinib.

Við hverju Xospata er notað

Xospata er notað til meðferðar hjá fullorðnum með brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML), sem er krabbamein í tilteknum hvítum blóðfrumum. Xospata er notað ef brátt mergfrumuhvítblæði er tengt breytingu á geni sem kallast FLT3 og er gefið sjúklingum þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða hefur ekki lagast eftir fyrri meðferð(ir).

Hvernig Xospata virkar

Í bráðu mergfrumuhvítblæði mynda sjúklingar mikið magn óeðlilegra hvíttra blóðfrumna. Gilteritinib hindrar virkni tiltekinna ensíma (kínasa) sem nauðsynleg eru til þess að óeðlilegu frumurnar geti fjölgað sér og vaxið, og kemur þannig í veg fyrir vöxt krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Xospata

Ekki má nota Xospata

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir gilteritinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið tafarlaust ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum:

- ef þú hefur einhver af eftirfarandi einkennum: hiti, öndunarerfiðleikar, útbrot, sundl eða vægur svimi, hröð þyngdaraukning, bólga í handleggjum eða fótleggjum. Þetta geta verið merki um sjúkdóm sem kallast hvítkornafjölgunarheilkenni (sjá kafla 4. - Hugsanlegar aukaverkanir). Hvítkornafjölgunarheilkenni getur komið fram hvenær sem er á fyrstu 3 mánuðum meðferðar með Xospata, allt frá 1 degi eftir að meðferð með Xospata er hafin. Ef þetta gerist mun

Læknirinn hafa eftirlit með þér og gæti gefið þér lyf til að meðhöndla ástandið. Læknirinn gæti einnig gert hlé á meðferð með Xospata þar til dregið hefur úr einkennum. Þú finnur þessar upplýsingar einnig á öryggiskorti fyrir sjúklinga sem fylgir með í pakkningunni. Mikilvægt er að þú hafir öryggiskortið meðferðis og sýnir það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem þú leitar til.

- ef þú færð krampa eða einkenni sem fara hratt versnandi eins og höfuðverk, minnkaða árvekni, rugl, þokusýn eða önnur vandamál með sjónina. Þetta geta verið merki um sjúkdóm sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) (sjá kafla 4. - Hugsanlegar aukaverkanir). Læknirinn gæti gert próf til að kanna hvort þú hafir þróað PRES og stöðvar meðferð með Xospata ef staðfest er að þú sért með PRES.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xospata er notað.

- ef þú ert með hjartsláttartruflanir, svo sem óreglulegan hjartslátt eða ástand sem kallast lenging QT-bils (sjá kafla 4. - Hugsanlegar aukaverkanir).
- ef þú hefur sögu um lítið magn af söltunum kalíum eða magnesíum í blóðinu, þar sem það getur aukið hættuna á óeðlilegum hjartslætti.
- ef þú ert með verulegan verk í efri hluta kviðar og baki, ógleði og uppköst. Þetta getur verið merki um bólgu í brisinu (brísbólgu).

Viðbótareftirlit meðan á meðferð með Xospata stendur

Læknirinn mun framkvæma reglulegar blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð með Xospata stendur. Læknirinn mun einnig fylgjast reglulega með starfsemi hjartans fyrir og meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára Xospata vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Xospata

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Xospata getur haft áhrif á virkni þessara lyfja, eða þessi lyf geta haft áhrif á virkni Xospata.

Einkum skaltu láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum, svo sem rífampicín;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við flogaveiki, svo sem fenýtóin;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við sveppasýkingum, svo sem voríkónazól, pósakónazól eða ítrakónazól;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við bakteríusýkingum, eins og erýtrómýcín, klaritrómýcín eða azitrómýcín;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við háum blóðþrýstingi (háþrýstingi) eins og kaptópríl eða karvedílóll;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við sýkingum af völdum alnæmisveiru (HIV) eins og rítónavír;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við þunglyndi eins og escítalópram, flúoxetín eða sertralín;
- lyf sem notuð eru til meðferðar við hjartasjúkdómum, eins og digoxín;
- lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa, eins og dabigatran etexílat;
- jóhannesarjurt (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*), náttúruylf sem notað er til meðferðar við þunglyndi.

Ef þú tekur venjulega einhver þessara lyfja gæti læknirinn gert breytingar og ávísað þér öðru lyfi meðan á meðferð með Xospata stendur.

Meðganga og brjóstagjöf

Xospata getur skaðað ófædda barnið og má ekki nota á meðgöngu. Konur sem taka Xospata og geta orðið þungar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xospata stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð með Xospata er hætt. Ef þú notar hormónagetnaðarvörn þarftu einnig að nota hindrunaraðferð, eins og smökk eða hettu. Karlar sem taka Xospata og eiga kvenkyns maka

sem geta orðið þungaðar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xospata stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Ekki er þekkt hvort Xospata berst í brjóstamjólkina og geti skaðað barnið þitt. Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Xospata stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir svima eftir töku Xospata. Ef það gerist máttu ekki aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Xospata

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Xospata er tekið um munn sem töflur.

Lækurinn segir þér hvaða skammt af Xospata þú átt að taka. Ráðlagður skammtur er 120 mg (þrjár töflur) einu sinni á sólarhring. Lækurinn þinn gæti ákveðið að auka eða minnka skammtinn eða hætta meðferðinni tímabundið. Haltu meðferðinni áfram með þeim skammti sem lækurinn hefur mælt fyrir um.

Notkun Xospata

- Takið Xospata einu sinni á sólarhring á sama tíma á hverjum degi.
- Gleypið töflurnar heilar með vatni.
- Ekki má brjóta eða mylja töflurnar.
- Xospata má taka með eða án matar.
- Haldið áfram að taka Xospata eins lengi og lækurinn hefur mælt fyrir um.

Ef tekinn er stærri skammtur af Xospata en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu hætta að taka Xospata og hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Xospata

Ef þú gleymir að taka Xospata á venjulegum tíma skaltu taka venjulega skammtinn eins fljótt og þú manst eftir sama dag og taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xospata

Ekki hætta að taka lyfið nema lækurinn hafi mælt fyrir um það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilteknar hugsanlegar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

- **Hvítkornafjölgunarheilkenni.** Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna: hiti, öndunarerfiðleikar, útbrot, sundl eða vægur svimi, hröð þyngdaraukning, bjúgur í handleggjum eða fótleggjum. Þetta geta verið merki um sjúkdóm sem kallast hvítornafjölgunarheilkenni (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

- **Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.** Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð krampa, hratt versnandi höfuðverk, rugl eða aðrar sjóntruflanir. Sjaldan hefur verið tilkynnt um ástand sem tengist heilanum hjá sjúklingum sem fá meðferð með Xospata, sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- **Hjartsláttartruflanir (QT-lenging).** Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir breytingu á hjartslættinum, eða ef þú finnur fyrir sundli, vægum svima eða ef það líður yfir þig. Xospata getur valdið hjartakvilla sem kallast QT-lenging (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- ógleði
- hægðatregða
- þreyta
- bjúgur vegna vökvauppsöfnunar
- orkuleysi, slappleiki (þróttleysi)
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprófum: mikið magn af kreatínfosfókínasa (sem gefur vísbendingu um starfsemi vöðva eða hjarta), alanínamínótransferasa (ALAT), aspartatamínótransferasa (ASAT) og/eða alkalískum fosfatasa í blóði (gefur vísbendingu um starfsemi lifrar)
- verkur í útlimum
- verkir í liðum (liðverkir)
- verkir í vöðvum (vöðvaverkir)
- hósti
- andþrengsli (mæði)
- sundl
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- uppsöfnun á vökva umhverfis hjartað sem getur dregið úr getu hjartans til að dæla blóði ef hún er veruleg (vökvasöfnun í gollurshúsi)
- óljós óþægindi, slappleikatilfinning (lasleiki)
- alvarleg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð, t.d. þroti í munni, tungu, andliti og hálsi, kláði, ofsakláði (bráðaofnæmisviðbrögð)
- vöðvastífleiki
- minnkuð þvaglát, þroti í fótleggjum (merki um bráðan nýrnaskaða)
- bólga í hjartanu (gollurshúsbólga)
- hjartabilun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xospata

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xospata inniheldur

- Virka innihaldsefnið er gilteritinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af gilteritinibi (sem fúmarat).
- Önnur innihaldsefni eru: mannítól (E421), hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur (low-substituted) hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat, hýprómellósi, talkúm, makrógól, títandíoxíð, gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Xospata og pakkningastærðir

Xospata 40 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, ljósgular filmuhúðaðar töflur, með ígreypstu fyrirtækjamerkinu og „235“ á annarri hlið töflunnar.

Töflurnar koma í þynnum og eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 84 filmuhúðaðar töflur (4 þynnur með 21 filmuhúðaðri töflu).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

France

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

Hrvatska

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>