

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Xospata 40 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg gilteritinibu (vo forme fumarátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhla svetložltá filmom obalená tableta s vyrazeným logom spoločnosti a číslom „235“ na rovnakej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Xospata je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) s mutáciou FLT3 (pozri časti 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Xospata má byť iniciovaná a vedená lekárom so skúsenosťami s protirakovinovými terapiami.

Pred užívaním gilteritinibu musí byť u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML potvrdená mutácia FMS-like tyrozín kinázy 3 (FLT3) (interná tandemová duplikácia [ITD] alebo tyrozín kinázová doména [TKD]) použitím validovaného testovania.

Podávanie lieku Xospata je možné opätovne iniciovať u pacientov po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (TKB).

#### Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka je 120 mg gilteritinibu (tri 40 mg tablety) raz denne.

Biochemické vyšetrenie krvi, vrátane vyšetrenia kreatínfosfokinázy, má byť vykonané pred začiatkom liečby, v 15. deň liečby a následne každý mesiac po dobu trvania liečby.

Elektrokardiografické vyšetrenie (EKG) má byť vykonané pred začiatkom liečby gilteritinibom, v 8. a 15. deň cyklu 1 a pred začiatkom troch nasledujúcich po sebe idúcich mesiacov liečby (pozri časti 4.4 a 4.8).

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prítomný klinický prínos z lieku Xospata alebo do neprijateľnej toxicity. Odpoveď môže byť oneskorená, preto sa má zväžiť pokračovanie liečby v predpísanej dávke po dobu až 6 mesiacov, aby sa zabezpečil čas na klinickú odpoveď. V prípade absencie odpovede [pacient nedosiahol kompozitnú kompletnú remisiu (CRc)] po 4 týždňoch liečby

môže byť dávka zvýšená na 200 mg (päť 40 mg tabliet) raz denne, ak je tolerovaná alebo klinicky odôvodnená.

### Úprava dávkovania

**Tabuľka 1: Odporúčania týkajúce sa prerušenia, zníženia a vysadenia dávok lieku Xospata u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML**

Kritériá	Dávkovanie lieku Xospata
Diferenciačný syndróm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pri podozrení na diferenciačný syndróm podajte kortikosteroidy a inicializujte hemodynamické sledovanie (pozri časť 4.4).</li> <li>Prerušte podávanie gilteritinibu, ak závažné príznaky a/alebo symptómy pretrvávajú dlhšie ako 48 hodín po podaní kortikosteroidov.</li> <li>Pokračujte v podávaní gilteritinibu v rovnakej dávke, keď sa príznaky a symptómy zlepšia na stupeň 2<sup>a</sup> alebo nižší.</li> </ul>
Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukončite podávanie gilteritinibu.</li> </ul>
QTcF interval >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prerušte podávanie gilteritinibu.</li> <li>Pokračujte s podávaním gilteritinibu v zníženej dávke (80 mg alebo 120 mg<sup>b</sup>), pokiaľ sa QTcF interval vráti do 30 ms rozsahu začiatocnej hodnoty alebo je jeho hodnota ≤480 ms.</li> </ul>
QTcF interval zvýšený o >30 ms na EKG v deň 8 cyklu 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potvrďte pomocou EKG na deň 9.</li> <li>Ak sa potvrdí, zväžte zníženie dávky na 80 mg.</li> </ul>
Pankreatitída	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prerušte podávanie gilteritinibu až kým nie je vyriešená pankreatitída.</li> <li>Pokračujte v liečbe gilteritinibom v zníženej dávke (80 mg alebo 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Iná toxicita stupňa 3 <sup>a</sup> alebo vyššia považovaná za súvisiacu s liečbou.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prerušte podávanie gilteritinibu, až kým toxicita neustúpi alebo neklesne na stupeň 1<sup>a</sup>.</li> <li>Pokračujte v liečbe gilteritinibom v zníženej dávke (80 mg alebo 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Plánovaná TKB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prerušte liečbu gilteritinibom jeden týždeň pred podaním prípravného režimu pred zákrokom TKB.</li> <li>V liečbe je možné pokračovať 30 dní po zákroku TKB, ak bolo uchytenie transplantátu úspešné, ak pacient nemal stupeň ≥2 akútnej reakcie štepu proti hostiteľovi a bol v CRc<sup>c</sup>.</li> </ul>

- Stupeň 1 je mierny, stupeň 2 je stredne ťažký, stupeň 3 je ťažký a stupeň 4 je život ohrozujúci.
- Denná dávka môže byť znížená zo 120 mg na 80 mg alebo z 200 mg na 120 mg.
- CRc je definovaná ako miera remisie všetkých CR (pre definíciu CR pozri časť 5.1), CRp [dosiahnutá CR s výnimkou neúplného obnovenia krvných doštičiek (<100 x 10<sup>9</sup>/l)] a CRi (dosiahnuté všetky kritériá pre CR s výnimkou neúplného hematologického zotavenia s reziduálnou neutropéniou <1 x 10<sup>9</sup>/l s úplným obnovením krvných doštičiek alebo bez neho).

Liek Xospata sa má podávať približne v rovnakom čase každý deň. Ak je dávka vynechaná alebo nie je podaná vo zvyčajnom čase, dávka má byť podaná hneď, ako je to možné v ten istý deň, a pacienti sa majú na nasledujúci deň vrátiť k normálnej schéme užívania. Ak dôjde po podaní dávky k zvracaniu, pacienti nemajú užiť ďalšiu dávku, ale nasledujúci deň sa majú vrátiť k normálnej schéme užívania.

### Starší

U pacientov vo veku ≥65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou (trieda A na základe skóre podľa Childa a Pugh) alebo stredne ťažkou (trieda B na základe skóre podľa Childa a Pugh) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Užívanie lieku Xospata sa neodporúča na použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C na základe skóre podľa Childa a Pugh), pretože bezpečnosť a účinnosť u tejto populácie nebola vyhodnotená (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xospata u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Kvôli *in vitro* väzbe na 5HT<sub>2B</sub> (pozri časť 4.5) existuje potenciálny vplyv na vývoj srdca u pacientov mladších ako 6 mesiacov.

### Spôsob podávania

Liek Xospata je určený na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou, nemajú sa lámať ani drviť.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Diferenciačný syndróm

Gilteritinib bol spojený s diferenciačným syndrómom (pozri časť 4.8). Diferenciačný syndróm je spájaný s rapidnou proliferáciou a diferenciáciou myeloidných buniek a, ak sa nelieči, môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný. Medzi symptómy a klinické príznaky diferenciačného syndrómu patria horúčka, dýchavičnosť, pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, pľúcny edém, hypotenzia, rapidný prírastok hmotnosti, periférny edém, vyrážka a renálna dysfunkcia.

Pri podozrení na diferenciačný syndróm má byť nasadená liečba kortikoidmi spolu s hemodynamickým sledovaním pacienta až do vyriešenia symptómov. Ak závažné príznaky a/alebo symptómy pretrvávajú dlhšie ako 48 hodín po podaní kortikosteroidov, užívanie lieku Xospata sa má prerušiť, až kým nebudú príznaky a symptómy menej závažné (pozri časti 4.2 a 4.8).

Dávka kortikoidov môže byť po odoznení symptómov postupne znížená a má sa podávať po dobu aspoň 3 dní. Symptómy diferenciačného syndrómu sa môžu pri predčasnom vysadení kortikoidov znovu objaviť.

### Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

U pacientov užívajúcich liek Xospata boli zaznamenané prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (pozri časť 4.8). PRES je vzácna, reverzibilná, neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať rapídne sa rozvíjajúcimi symptómami vrátane záchvatov, bolesti hlavy, zmätenosti, zrakových a neurologických porúch s pridruženou hypertenziou alebo bez nej a zmenami psychického stavu. Pri podozrení na PRES má byť táto diagnóza potvrdená zobrazovacou metódou mozgu, ideálne pomocou magnetickej rezonancie (MRI). U pacientov, u ktorých sa objaví PRES, sa odporúča vysadenie lieku Xospata (pozri časť 4.2. a 4.8).

### Predĺžený QT interval

Gilteritinib bol spájaný s predĺženou ventrikulárnou repolarizáciou (QT interval) (pozri časť 4.8 a 5.1). Predĺženie QT intervalu môžeme pozorovať počas prvých troch mesiacov liečby gilteritinibom. Preto sa má vykonať elektrokardiografické vyšetrenie (EKG) pred začiatkom liečby, v 8. a 15. deň cyklu 1 a pred začiatkom troch nasledujúcich po sebe idúcich mesiacov liečby. U pacientov s relevantnou anamnézou kardiálneho ochorenia je potrebné postupovať opatrne. Hypokalémia alebo

hypomagneziémia môžu zvyšovať riziko predĺženia QT intervalu. Preto má byť hypokalémia alebo hypomagneziémia upravená pred začiatkom a tiež počas trvania liečby liekom Xospata.

Užívanie lieku Xospata sa má prerušiť u pacientov s hodnotou QTcF >500 ms (pozri časť 4.2).

Rozhodnutie obnoviť liečbu gilteritinibom po výskyte predĺženého QT intervalu má byť založené na dôkladnom zvážení prínosov a rizík. V prípade opakovaného začatia podávania lieku Xospata so zníženou dávkou má byť vykonané EKG po 15 dňoch užívania a pred začiatkom troch nasledujúcich po sebe idúcich mesiacov liečby. V klinických štúdiách malo 12 pacientov hodnotu QTcF >500 ms. Traja pacienti liečbu prerušili a následne sa vrátili k liečbe bez recidívy predĺženia QT intervalu.

#### Pankreatitída

Boli zaznamenané prípady pankreatitídy. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky a symptómy poukazujúce na pankreatitídu, majú byť vyšetrení a sledovaní. Užívanie lieku Xospata sa má prerušiť a je možné v ňom pokračovať pri zníženej dávke, keď príznaky a symptómy pankreatitídy ustúpia (pozri časť 4.2).

#### Závažná porucha funkcie obličiek

Expozícia gilteritinibu sa môže zvýšiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek. Pacienti majú byť počas podávania Xospaty pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity (pozri časť 5.2).

#### Interakcie

Súbežné podávanie induktorov CYP3A/P-gp môže viesť k zníženiu expozície gilteritinibu a následne k riziku nedostatočnej účinnosti. Preto je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu gilteritinibu so silnými induktormi CYP3A4/P-gp (pozri časť 4.5).

Pri súbežnom predpisovaní gilteritinibu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A, P-gp a/alebo proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) (ako sú napríklad vorikonazol, itrakonazol, posakonazol a klaritromycín) je potrebná opatrnosť, pretože môžu zvyšovať expozíciu gilteritinibu. Malo by sa zvážiť použitie alternatív týchto liekov, ktoré silno neinhibujú aktivitu CYP3A, P-gp a/alebo BCRP. V prípadoch, keď neexistujú uspokojivé terapeutické alternatívy, majú byť pacienti počas podávania gilteritinibu dôkladne sledovaní na toxicitu (pozri časť 4.5).

Gilteritinib môže znižovať účinok liekov, ktoré sa viažu na receptor 5HT<sub>2B</sub> alebo sigma nešpecifické receptory. Preto je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu gilteritinibu s týmito liekmi, pokiaľ ich užívanie nie je považované za nevyhnutné pri starostlivosti o pacienta (pozri časť 4.5).

#### Embryofetálna toxicita a antikoncepcia

Tehotné ženy majú byť informované o potenciálnom riziku poškodenia plodu (pozri časť 4.6 a 5.3). Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o vykonaní tehotenského testu aspoň sedem dní pred začiatkom liečby liekom Xospata a o používaní účinnej formy antikoncepcie počas liečby liekom Xospata a aspoň 6 mesiacov po jej ukončení. Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú pridať bariérovú metódu antikoncepcie. Pacienti mužského pohlavia, ktorí majú partnerku vo fertilnom veku, majú byť poučení o používaní účinnej formy antikoncepcie počas liečby a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke lieku Xospata.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Gilteritinib je metabolizovaný primárne enzýmami CYP3A, ktoré môžu byť indukované alebo inhibované radou súbežne užívaných liekov.

#### Vplyvy iných liekov na liek Xospata

##### Induktory CYP3A/P-gp

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu lieku Xospata so silnými induktormi CYP3A/P-gp (napr. fenytoín, rifampín a ľubovník bodkovaný), pretože môžu znižovať koncentráciu gilteritinibu v

plazme. Súbežné podávanie rifampicínu (600 mg), silného induktora CYP3A/P-gp, do rovnovážneho stavu spolu s jedinou dávkou 20 mg gilteritinibu znižovalo u zdravých subjektov strednú hodnotu  $C_{max}$  gilteritinibu o 27 % a strednú hodnotu  $AUC_{inf}$  o 70 % (v tomto poradí) v porovnaní so subjektmi, ktorým bola podaná len jediná dávka gilteritinibu (pozri časť 4.4).

#### *Inhibítory CYP3A, P-gp a/alebo BCRP*

Silné inhibítory CYP3A, P-gp a/alebo BCRP (napr. vorikonazol, itraconazol, posakonazol, klaritromycín, erytromycín, kaptopril, karvedilol, ritonavír, azitromycín) môžu zvyšovať koncentráciu gilteritinibu v plazme. Jediná dávka 10 mg gilteritinibu podaná súbežne s itraconazolom (200 mg jedenkrát denne po dobu 28 dní), silným inhibítorom CYP3A, P-gp a BCRP, viedla u zdravých subjektov k zvýšeniu strednej hodnoty  $C_{max}$  približne o 20 % a k 2,2-násobnému zvýšeniu strednej hodnoty  $AUC_{inf}$  v porovnaní so subjektmi, ktorým bola podaná len jediná dávka gilteritinibu. Expozícia gilteritinibu vzrástla u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML približne 1,5-násobne, keď bol súbežne užívaný so silným inhibítorom CYP3A, P-gp a/alebo BCRP (pozri časť 4.4).

#### Vplyv lieku Xospata na iné lieky

##### *Gilteritinib ako inhibítor alebo induktor*

Gilteritinib nie je inhibítorom ani induktorom CYP3A4, ani inhibítorom MATE1 *in vivo*.

Farmakokinetika midazolamu (senzitivný substrát CYP3A4) nebola u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML s FLT3 mutáciou významne (hodnoty  $C_{max}$  a AUC vzrástli približne o 10 %) ovplyvnená po podaní gilteritinibu (300 mg) jedenkrát denne po dobu 15 dní. Taktiež farmakokinetika cefalexínu (senzitivný substrát MATE1) nebola u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML s FLT3 mutáciou významne (hodnoty  $C_{max}$  a AUC poklesli o menej ako 10 %) ovplyvnená po jednorazovom dennom podaní gilteritinibu (200 mg) po dobu 15 dní.

Gilteritinib je inhibítorom P-gp, BCRP and OCT1 *in vitro*. Pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nemožno vylúčiť, že gilteritinib môže v terapeutickej dávke inhibovať tieto transportéry. Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom podávaní gilteritinibu so substrátmi P-gp (napríklad digoxín, dabigatranetexilát), BCRP (napríklad mitoxantrón, metorexát, rosuvastatín) a OCT1 (napríklad metformín).

#### *Receptor 5HT<sub>2B</sub> alebo sigma nešpecifický receptor*

Na základe *in vitro* údajov môže gilteritinib znižovať účinky liekov, ktoré sa viažu na receptor na 5HT<sub>2B</sub> alebo sigma nešpecifický receptor (napr. escitalopram, fluoxetín, sertralín). Vyhnite sa súbežnému užívaniu týchto liekov s liekom Xospata, pokiaľ ich užívanie nepovažujete za nevyhnutné pri starostlivosti o pacienta.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

U žien vo fertilnom veku sa odporúča vykonať tehotenský test sedem dní pred začiatkom liečby liekom Xospata. U žien vo fertilnom veku sa odporúča užívanie účinnej formy antikoncepcie (metódy, ktorých výsledkom je menej ako 1 % miera tehotenstva) počas liečby a až 6 mesiacov po jej ukončení. Nie je známe, či gilteritinib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú pridať bariérovú metódu antikoncepcie. Muži vo fertilnom veku majú byť poučení o používaní účinnej formy antikoncepcie počas liečby a ešte aspoň 4 mesiace po poslednej dávke lieku Xospata (pozri časť 4.4).

#### Gravidita

Gilteritinib môže pri užívaní u tehotných žien spôsobiť poškodenie plodu. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití gilteritinibu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na potkanoch ukázali, že gilteritinib spôsobuje potlačenie rastu plodu, embryo-fetálne usmrtenie a teratogenitu (pozri časť 5.3). Liek Xospata sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku bez použitia účinnej antikoncepcie.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa gilteritinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje zo zvierat preukázali vylučovanie gilteritinibu a jeho metabolitov do mlieka laktujúcich potkanov a jeho distribúciu do tkanív mláďat potkanov prostredníctvom mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť prerušené počas liečby liekom Xospata a aspoň dvoch mesiacov po poslednej dávke.

## Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa vplyvu gilteritinibu na ľudskú fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Gilteritinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich liek Xospata boli hlásené závraty, je teda potrebné to brať do úvahy pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Xospata bola hodnotená u 319 pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML, ktorí užili aspoň jednu dávku 120 mg gilteritinibu.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na gilteritinib boli zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) (82,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (80,6 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (68,7 %), zvýšená kreatínfosfokináza v krvi (53,9 %), hnačka (35,1 %), únava (30,4 %), nevoľnosť (29,8 %), zápcha (28,2 %), kašeľ (28,2 %), periférny edém (24,1 %), dýchavičnosť (24,1 %), závrat (20,4 %), hypotenzia (17,2 %), bolesť v končatine (14,7 %), asténia (13,8 %), artralgia (12,5 %) a myalgia (12,5 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli akútne poškodenie obličiek (6,6 %), hnačka (4,7 %), zvýšená ALT (4,1 %), dýchavičnosť (3,4 %), zvýšená AST (3,1 %) a hypotenzia (2,8 %). Iné klinicky významné závažné nežiaduce reakcie zahŕňali diferenciálny syndróm (2,2 %), predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (0,9 %) a syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (0,6 %).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie v kategóriách frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie**

Nežiaduca lieková reakcia	Všetky stupne %	Stupeň $\geq 3$ %	Kategória frekvencie
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Anafylaktická reakcia	1,3	1,3	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrat	20,4	0,3	Veľmi časté
Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie	0,6	0,6	Menej časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Predĺžený QT interval na elektrokardiograme	8,8	2,5	Časté
Perikardiálny výpotok	4,1	0,9	Časté
Perikarditída	1,6	0	Časté

Nežiaduca lieková reakcia	Všetky stupne %	Stupeň ≥3 %	Katégoria frekvencie
Srdcové zlyhanie	1,3	1,3	Časté
<b>Poruchy ciev</b>			
Hypotenzia	17,2	7,2	Veľmi časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Kašeľ	28,2	0,3	Veľmi časté
Dýchavičnosť	24,1	4,4	Veľmi časté
Diferenciačný syndróm	3,4	2,2	Časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Hnačka	35,1	4,1	Veľmi časté
Nevoľnosť	29,8	1,9	Veľmi časté
Zápcha	28,2	0,6	Veľmi časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zvýšená alanínaminotransferáza*	82,1	12,9	Veľmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza*	80,6	10,3	Veľmi časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi*	53,9	6,3	Veľmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi*	68,7	1,6	Veľmi časté
Bolesť v končatine	14,7	0,6	Veľmi časté
Artralgia	12,5	1,3	Veľmi časté
Myalgia	12,5	0,3	Veľmi časté
Muskuloskeletálna bolesť	4,1	0,3	Časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Akútne poškodenie obličiek	6,6	2,2	Časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Únava	30,4	3,1	Veľmi časté
Periférny edém	24,1	0,3	Veľmi časté
Asténia	13,8	2,5	Veľmi časté
Malátnosť	4,4	0	Časté

\* Frekvencia je stanovená na základe stredných laboratórnych hodnôt.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Diferenciačný syndróm*

Z 319 pacientov liečených liekom Xospata v klinických štúdiách sa diferenciačný syndróm objavil u 11 pacientov (3 %). Diferenciačný syndróm je spájaný s rapidnou proliferáciou a diferenciáciou myeloidných buniek a môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný, ak sa nelieči. Symptómy a klinické nálezy diferenciačného syndrómu u pacientov liečených liekom Xospata zahŕňali horúčku, dýchavičnosť, pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, pľúcny edém, hypotenziu, rapidný prírastok hmotnosti, periférny edém, vyrážku a renálnu dysfunkciu. V niektorých prípadoch sa objavila sprievodná akútna febrilná neutrofilná dermatóza. Diferenciačný syndróm sa vyskytol už po jednom dni a najneskôr po 82 dňoch od začiatku užívania lieku Xospata a bol pozorovaný pri sprievodnej leukocytóze alebo bez nej. Z 11 pacientov, u ktorých sa objavil diferenciačný syndróm, sa 9 (82 %) po liečbe alebo po prerušení užívania lieku Xospata zotavilo. Odporúčania v prípade podozrenia na diferenciačný syndróm nájdete v častiach 4.2 a 4.4.

#### *PRES*

Z 319 pacientov liečených liekom Xospata v klinických štúdiách sa syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES) objavil u 0,6 % pacientov. PRES je vzácna, reverzibilná, neurologická porucha, ktorá sa môže prejaviť rapidne sa rozvíjajúcimi symptómami vrátane záchvatov, bolesti hlavy, zmätenosti, zrakových a neurologických porúch s pridruženou hypertenziou alebo bez nej. Po vysadení liečby symptómy ustúpili (pozri časti 4.2 a 4.4).



### Predĺženie QT intervalu

Z 317 pacientov liečených gilteritinibom s dávkou 120 mg s povýchodiskovou hodnotou QTC v klinických štúdiách sa u 4 pacientov (1 %) objavilo QTcF >500 ms. Navyše pri všetkých dávkach malo 12 pacientov (2,3 %) s relabovanou/refraktérnou AML maximálny povýchodiskový interval QTcF >500 ms (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Pre liek Xospata nie je známa žiadna špecifická protilátka. V prípade predávkovania sa má liečba liekom Xospata prerušiť. U pacientov musia byť pozorne sledované prejavy a symptómy nežiaducich reakcií a musí sa začať s vhodnou symptomatickou a podpornou liečbou s ohľadom na dlhý polčas rozpadu, ktorý je odhadovaný na 113 hodín.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX13

#### Mechanizmus účinku

Gilteritinib-fumarát je inhibítor FLT3 a AXL.

Gilteritinib inhibuje signalizáciu receptora FLT3 a proliferáciu v bunkách, ktoré exogénne exprimujú mutácie FLT3 vrátane FLT3-ITD, FLT3-D835Y a FLT3-ITD-D835Y a tiež indukuje apoptózu leukemických buniek exprimujúcich FLT3-ITD.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML ktorí užívali 120 mg gilteritinibu, bola značná (> 90%) inhibícia fosforylácie FLT3 rapidná (v priebehu 24 hodín po prvej dávke) a pretrvávala, čo bolo preukázané *ex vivo* plazmatickým testom inhibičnej aktivity (PIA).

#### Predĺžený QT interval

Nárast zmeny od východiskovej hodnoty QTcF súvisiaci s koncentráciou bol pozorovaný v rozsahu dávok gilteritinibu od 20 do 450 mg. Predpokladaná priemerná hodnota zmeny od východiskovej hodnoty QTcF pri priemernom rovnovážnom stave  $C_{max}$  (282,0 ng/ml) pri dennej dávke 120 mg bola 4,96 ms s horným 1-stranným 95 % CI = 6,20 ms.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Relabovaná alebo refraktérna AML*

Účinnosť a bezpečnosť boli hodnotené v aktívne kontrolovanej štúdii fázy 3 (2215-CL-0301).

##### *Štúdia ADMIRAL (2215-CL-0301)*

Štúdia ADMIRAL je otvorená multicentrická randomizovaná klinická štúdia fázy 3 u dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML s mutáciou FLT3, čo bolo stanovené mutačným testom LeukoStrat<sup>®</sup> CDx FLT3. V tejto štúdii bolo 371 pacientov randomizovaných v pomere 2:1, kedy tieto skupiny dostávali gilteritinib alebo jednu z nasledujúcich záchranných chemoterapií (247 v ramene liečby gilteritinibom a 124 v ramene záchranej chemoterapie):

- cytarabín 20 mg dvakrát denne subkutánnou injekciou (s.c.) alebo intravenóznou infúziou (i.v.) po dobu 10 dní (deň 1 až 10) (LoDAC),
- azacitidín 75 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne s.c. alebo i.v. po dobu 7 dní (deň 1 až 7),

- mitoxantrón 8 mg/m<sup>2</sup>, etopozid 100 mg/m<sup>2</sup> a cytarabín 1000 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne i.v. po dobu 5 dní (deň 1 až 5) (MEC),
- faktor stimulujúci granulocytárne kolónie 300 mcg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne s.c. po dobu 5 dní (deň 1 až 5), fludarabín 30 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne i.v. po dobu 5 dní (deň 2 až 6), cytarabín 2000 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne i.v. po dobu 5 dní (deň 2 až 6), idarubicín 10 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne i.v. po dobu 3 dní (deň 2 až 4) (FLAG-Ida).

Zaradení pacienti boli relapsovani alebo refraktérni po prvej línii AML liečby a boli stratifikovani podľa odpovede na predchádzajúcu liečbu AML a podľa vopred vybranej chemoterapie, t.j. vysokej alebo nízkej intenzity. Kým štúdia zahŕňala pacientov s rôznymi cytogenetickými abnormalitami súvisiacimi s AML, pacienti s akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) alebo s liečbou súvisiacou s AML boli vylúčení.

V tejto štúdii bolo 16 pacientov randomizovaných ale neliečených (1 pacient v ramene s gilteritinibom a 15 pacientov v ramene s chemoterapiou). Gilteritinib bol užívaný perorálne v úvodnej dávke 120 mg denne až do neprijateľnej toxicity alebo nedostatku klinického prínosu. Boli povolené zníženia dávky, ktoré dopomohli k zvládnutiu nežiaducich reakcií, a tiež zvýšenie dávky u pacientov, u ktorých nedošlo k odpovedi pri počiatočnej dávke 120 mg.

Z pacientov, ktorí boli vybraní na podávanie záchranej chemoterapie, 60,5 % bolo randomizovaných na vysokú intenzitu a 39,5 % na nízku intenzitu. MEC and FLAG-Ida boli podávané najviac v dvoch cykloch v závislosti od odpovede na prvý cyklus. LoDAC a azacitidín boli podávané v kontinuálnych 4-týždenných cykloch až do neprijateľnej toxicity alebo nedostatku klinického prínosu.

Demografické a začiatkové charakteristiky boli medzi oboma liečebnými ramenami dobre vyvážené. Medián veku pri randomizácii bol 62 rokov (rozsah od 20 do 84 rokov) v ramene liečby gilteritinibom a 62 rokov (rozsah od 19 do 85 rokov) v ramene záchranej chemoterapie. V rámci štúdie bolo 42 % pacientov vo veku 65 rokov alebo viac a 12 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Päťdesiatštyri percent pacientov boli ženy. Väčšina pacientov v štúdii boli kaukazskej rasy (59,3 %), 27,5 % ázijskej rasy, 5,7 % afroamerickej rasy, 4 % inej rasy a 3,5 % je neznáme. Väčšina pacientov (83,8 %) mala skóre výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1. Pacienti mali nasledujúce potvrdené mutácie: iba FLT3-ITD (88,4 %), iba FLT3-TKD (8,4 %) alebo obe FLT3-ITD a FLT3-TKD (1,9 %). 12 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu iným inhibítorom FLT3. Väčšina pacientov mala AML so stredne rizikovou cytogenetikou (73 %), 10 % malo nepriaznivú, 1,3 % malo priaznivú a 15,6 % malo neklasifikovateľnú cytogenetiku.

Pred liečbou gilteritinibom malo 39,4 % pacientov primárnu refraktérnu AML a väčšina týchto pacientov bola klasifikovaná ako refraktérna po 1 cykle liečby indukčnou chemoterapiou, 19,7 % malo relabovanú AML po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (TKB) a 41 % malo relabovanú AML bez alogénnej TKB.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti pre konečnú analýzu bolo celkové prežívanie (overall survival, OS) v populácii so zámerom liečiť sa (intent-to-treat, ITT), merané od dátumu randomizácie až do smrti z akejkoľvek príčiny (počet analyzovaných udalostí bol 261). Pacienti randomizovaní do ramena s gilteritinibom mali výrazne dlhšie prežívanie v porovnaní s ramenom chemoterapie (HR 0,637, 95 % CI 0,490 – 0,830; 1-stranná hodnota p: 0,0004). Medián OS bol u pacientov užívajúcich gilteritinib 9,3 mesiaca a 5,6 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu. Účinnosť bola ďalej podporovaná mierou úplnej remisie (CR)/úplnou remisiou s čiastočnou hematologickou obnovou (CRh) (Tabuľka 3, Obrázok 1).

**Tabuľka 3: Štúdia ADMIRAL celkového prežívania a kompletnej remisie u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML**

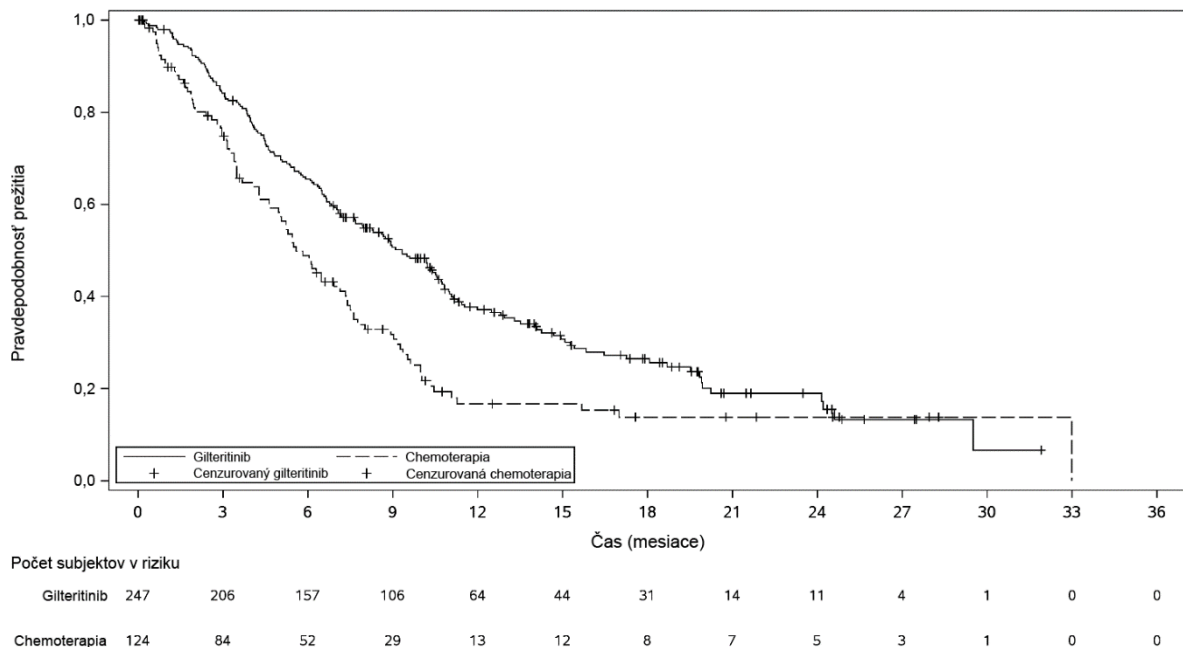
	<b>Gilteritinib (N = 247)</b>	<b>Chemoterapia (N = 124)</b>
<b>Celkové prežívanie</b>		
Smrť, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Medián v mesiacoch (95 % CI)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)

	<b>Gilteritinib (N = 247)</b>	<b>Chemoterapia (N = 124)</b>
Pomer rizík (95 % CI)	0,637 (0,490, 0,830)	
Hodnota p (1-stranná)	0,0004	
Pomer 1-ročného prežívania, % (95 % CI)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
<b>Kompletná remisia</b>		
CR <sup>a</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	21,1 % (16,1, 26,7)	10,5 % (5,7, 17,3)
CRh <sup>c</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	13 % (9, 17,8)	4,8 % (1,8, 10,2)
CR/CRh (95 % CI <sup>b</sup> )	34 % (28,1, 40,3)	15,3 % (9,5, 22,9)

CI: interval spoľahlivosti;

- CR bola definovaná ako absolútny počet neutrofilov  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , doštičiek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , normálny diferenciálny rozpočet v kostnej dreni s  $< 5\%$  blastov a tieto hodnoty musia byť nezávislé od transfúzie červených krviniek alebo doštičiek, bez dôkazu leukémie mimo kostnej drene.
- Miera 95% CI bola vypočítaná použitím presnej metódy založenej na binomickej distribúcii.
- CRh bola definovaná ako počet blastov v kostnej dreni  $< 5\%$ , čiastočná hematologická obnova absolútneho počtu neutrofilov  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a doštičiek  $\geq 50 \times 10^9/l$ , bez dôkazu leukémie mimo kostnej drene a tento stav nemôže byť klasifikovaný ako CR.

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v štúdiu ADMIRAL**



U pacientov, ktorí dosiahli CR/CRh, bol medián času prvej odpovede 3,7 mesiaca (rozsah od 0,9 do 10,6 mesiaca) v ramene liečby gilteritinibom a 1,2 mesiaca (rozsah od 1 do 2,6 mesiaca) v ramene záchranej chemoterapie. Medián času do najlepšej odpovede CR/CRh bol 3,8 mesiaca (rozsah od 0,9 do 16 mesiacov) v ramene liečby gilteritinibom a 1,2 mesiaca (rozsah od 1 do 2,6 mesiaca) v ramene záchranej chemoterapie.

#### CHRYSALIS štúdia (2215-CL-0101)

Podporná štúdia 2215-CL-0101 fázy 1/2 s eskaláciou dávky zahŕňala 157 pacientov s AML s mutáciou FLT3 liečených buď 1 alebo  $>1$  predchádzajúcou líniou liečby v skupine s kombinovanou dávkou (t.j. 80 mg, 120 mg alebo 200 mg); 31,2 % dostalo 1 predchádzajúcu líniu liečby a 68,8 % dostalo  $>1$  predchádzajúcu líniu liečby.

Miera odpovede (CR/CRh) pozorovaná v štúdiu 2215-CL-0101 u pacientov, ktorí dostali viac ako 1 líniu predchádzajúcej liečby bola 21,4 % pri dávke 120 mg a 15,7 % pri kombinovaných hladinách dávky. Medián celkového prežívania bol 7,2 mesiaca pri dávke 120 mg a 7,1 mesiaca pri kombinovaných hladinách dávky.

### *Pediatrická populácia*

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xospata v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe akútnej myeloidnej leukémie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní gilteritinibu sú u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML maximálne koncentrácie v plazme pozorované v časovom mediáne  $t_{max}$  približne medzi 4 a 6 hodinami. Gilteritinib podlieha absorpcii prvého rádu s odhadovanou absorpčnou mierou ( $k_a$ )  $0,43 \text{ h}^{-1}$  s dĺžkou oneskorenia  $0,34$  hodiny na základe populačného PK modelu. Medián maximálnej koncentrácie v rovnovážnom stave ( $C_{max}$ ) je  $282,0 \text{ ng/ml}$  ( $CV \% = 50,8$ ) a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu ( $AUC_{0-24}$ ) je  $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  ( $CV \% = 46,4$ ) po dávke  $120 \text{ mg}$  gilteritinibu jedenkrát denne. Plazmatické hladiny rovnovážneho stavu sú dosiahnuté do 15 dní pri dávkovaní jedenkrát denne s približne 10-násobnou akumuláciou.

### Vplyv jedla

U zdravých dospelých poklesla hodnota  $C_{max}$  gilteritinibu približne o 26 % a hodnota AUC o menej ako 10 %, keď bola jedna dávka  $40 \text{ mg}$  gilteritinibu podaná spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku, v porovnaní s expozíciou gilteritinibu nalačno. Časový medián  $t_{max}$  bol oneskorený o 2 hodiny, keď bol gilteritinib podaný s jedlom s vysokým obsahom tuku.

### Distribúcia

Populačný odhad centrálného a periférneho distribučného objemu bol  $1092 \text{ l}$  a  $1100 \text{ l}$  (v tomto poradí). Tieto údaje naznačujú, že gilteritinib sa nadmerne distribuuje mimo plazmy, čo môže naznačovať rozsiahlu distribúciu do tkanív. *In vivo* plazmatická väzba na proteín u ľudí je približne 90 % a gilteritinib je primárne viazaný na albumín.

### Biotransformácia

Na základe *in vitro* údajov je gilteritinib primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Primárne metabolity u ľudí zahŕňajú M17 (vytvorené N-dealkyláciou a oxidáciou), M16 a M10 (obe vytvorené N-dealkyláciou) a boli pozorované u zvierat. Žiadny z týchto troch metabolitov nepresiahol 10 % celkovej materskej expozície. Farmakologická aktivita metabolitov proti FLT3 a AXL receptorom nie je známa.

### Liekové interakcie a vplyv na transportéry liečiv

*In vitro* pokusy preukázali, že gilteritinib je substrátom P-gp a BCRP. Gilteritinib pri klinicky významných koncentráciách môže potenciálne inhibovať BCRP, P-gp a OCT1 (pozri časť 4.5).

### Eliminácia

Po jednej dávke [ $^{14}\text{C}$ ]-gilteritinibu je gilteritinib primárne odstraňovaný stolicou, pričom je možné v stolici detegovať 64,5 % celkovej podanej dávky. Približne 16,4 % celkovej dávky bolo vylúčené v moči v podobe nezmeneného liečiva a metabolitov. Plazmatické koncentrácie gilteritinibu klesali bi-exponenciálnym spôsobom so stredným populačným odhadovaným polčasom 113 hodín. Odhadovaný zdanlivý klírens ( $CL/F$ ) založený na PK modeli populácie je  $14,85 \text{ l/h}$ .

### Linearita/nelinearita

Vo všeobecnosti sa pri gilteritinibe preukázala lineárna farmakokinetika úmerná dávke a to pri jedinej alebo opakovanej dávke užíwanej v koncentráciách od  $20$  do  $450 \text{ mg}$  u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML.

### Špeciálne populácie

Bola uskutočnená populačná farmakokinetická analýza na vyhodnotenie vplyvu podstatných a nepodstatných kovariant predpokladanej expozície gilteritinibu u pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML. Analýza kovariantov naznačuje, že vek ( $20$  rokov až  $90$  rokov) a telesná hmotnosť

(36 kg až 157 kg) boli štatisticky významné, avšak predpokladaná zmena expozície gilteritinibu bola menej ako dvojnásobok.

#### *Porucha funkcie pečene*

Vplyv poškodenej funkcie pečene na farmakokinetiku gilteritinibu bol sledovaný na subjektoch s miernou (trieda A na základe skóre podľa Childa a Pughu) alebo stredne ťažkou (trieda B na základe skóre podľa Childa a Pughu) poruchou funkcie pečene. Výsledky preukazujú, že expozícia neviazanému gilteritinibu u subjektov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je porovnateľná s expozíciou pozorovanou u subjektov s normálnou funkciou pečene. Vplyv miernej poruchy funkcie pečene [definované podľa NCI-ODWG] na expozíciu gilteritinibu bol tiež hodnotený použitím populačného PK modelu a výsledky ukazujú malý rozdiel v predpovedanej expozícii gilteritinibu v rovnovážnom stave v porovnaní s typickým pacientom s relabovanou alebo refraktérnou AML a normálnou funkciou pečene.

Užívanie gilteritinibu nebolo sledované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C na základe skóre podľa Childa a Pughu).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika gilteritinibu sa hodnotila u piatich subjektov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 15 - <30 ml/min) a štyroch subjektov s konečným štádiom ochorenia obličiek (CrCL <15 ml/min). 1,4-násobné zvýšenie priemernej hodnoty  $C_{max}$  a 1,5 násobné zvýšenie priemernej hodnoty  $AUC_{inf}$  gilteritinibu bolo pozorované u subjektov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek v porovnaní so subjektami s normálnou funkciou obličiek (n=8) (pozri časti 4.2 a 4.4).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat (bezpečnostná farmakológia/toxicita po opakovanej dávke) pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

#### Bezpečnostná farmakológia

U potkanov bol pozorovaný pokles močenia pri 30 mg/kg a viac a pokles defekácie pri 100 mg/kg. U psov bolo pozorované pozitívne okultné krvácanie do stolice pri 10 mg/kg a viac, pokles koncentrácie vápnika v krvi pri 30 mg/kg, slinenie a nárast nasledovaný poklesom koncentrácie vápnika v krvi pri 100 mg/kg. Tieto zmeny boli pozorované pri plazmatických expozíciách podobných alebo nižších ako klinické expozície. Možný klinický význam týchto zistení nie je známy.

#### Toxicita po opakovanej dávke

V štúdiách sledujúcich toxicitu po opakovanej dávke na potkanoch a psoch patrili medzi cieľové orgány toxicity tráviaci trakt (krvácanie u psov), lymfohematopoetický systém (lymfocytárna nekróza a hypocelularita kostnej drene so zmenami hematologických parametrov), oko (zápal a zakalenie šošovky u potkanov, zmeny farby fundu u psov, vakuolizácia sietnice), pľúca (intersticiálna pneumónia u potkanov a zápal u psov), obličky (zmeny renálnych tubulov s pozitívnou reakciou na okultné krvácanie v moči), pečeň (vakuolizácia hepatocytov), močový mechúr (vakuolizácia epitelu), epitelové tkanivá (vredy a zápal) a fosfolipidóza (pľúc a obličiek u potkanov). Tieto zmeny boli pozorované pri plazmatických expozíciách podobných alebo nižších ako klinické expozície. Reverzibilita väčšiny zmien bola stanovená do konca 4-týždenej doby zotavenia. Možný klinický význam týchto zistení nie je známy.

#### Genotoxicita

Gilteritinib neindukuje génové mutácie alebo chromozómové aberácie *in vitro*. Mikronukleový *in vivo* test preukázal, že gilteritinib má potenciál indukovať mikronukley u myší.

#### Reprodukčná toxicita

Štúdie sledujúce embryo-fetálny vývoj na potkanoch ukázali, že gilteritinib, pri expozičných hladinách podobných hladinám klinickej expozície, spôsobuje potlačenie rastu plodu a indukované

embryo-fetálne usmrtenie a teratogenitu. U potkanov sa preukázal placentárny prenos gilteritinibu, čo malo za následok prenos rádioaktivity na plod podobný tomu pozorovanému v materskej plazme.

Gilteritinib bol vylučovaný do mlieka dojčiacich potkanov s koncentráciou mlieka vyššou ako v materskej plazme. Gilteritinib bol distribuovaný materským mliekom do rôznych tkanív dojčených potkanov s výnimkou mozgu.

#### Štúdia toxicity na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity na mladých potkanoch bola minimálna letálna dávka 2,5 mg/kg denne oveľa nižšia ako u dospelých potkanov (20 mg/kg denne). Tráviaci trakt bol identifikovaný ako jeden z cieľových orgánov podobne ako u dospelých potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Manitol (E421)

Hydroxypropylcelulóza

Hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná

Stearát horečnatý

#### Filmový obal

Hypromelóza

Mastenec

Makrogol

Oxid titaničitý

Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/hliník/PVC/hliníkové blistre obsahujú 21 filmom obalených tabliet.

Každé balenie obsahuje 84 filmom obalených tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1399/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. októbra 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vo všetkých členských štátoch sa musí pred uvedením lieku Xospata na trh dohodnúť na obsahu a formáte edukačných materiálov pre zdravotníckych pracovníkov, vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušnou národnou autoritou.

Edukačné materiály sú určené pre hematológov, ktorí liečia pacientov s leukémiou vrátane AML a pacientom s AML, ktorým bola predpísaná Xospata, aby boli ďalej informovaní ohľadne dôležitého identifikovaného rizika diferenciačného syndrómu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Xospata uvedená na trh, boli hematológom, ktorí budú predpisovať Xospatu a pacientom, ktorí budú užívať liek Xospata poskytnuté tieto edukačné materiály:

- Edukačný materiál pre lekára
- Karta pre pacienta

#### Edukačný materiál pre lekára:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Edukačný nástroj určený pre predpisujúcich lekárov:
  - Edukačný nástroj určený pre predpisujúcich lekárov:
    - Informácie o lieku Xospata, vrátane schválenej indikácie podľa SPC.
    - Popis znakov a symptómov diferenciačného syndrómu.
    - Manažment diferenciačného syndrómu.

#### Balík informácií pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta pre pacienta
  - Karta pre pacienta
    - Informácia pre pacientov o tom, že liečba liekom Xospata môže spôsobiť diferenciačný syndróm.
    - Popis znakov alebo symptómov bezpečnostného charakteru a radu, kedy vyhľadať zdravotnícku pomoc v prípade podozrenia na diferenciačný syndróm.
    - Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacientov, kedykoľvek aj v prípade naliehavej situácie, že pacient užíva liek Xospata.
    - Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára, ktorý predpísal Xospatu.
    - Nutnosť nosiť kartu vždy pri sebe a vždy ju ukázať zdravotníckemu pracovníkovi.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA S “ BLUE BOXOM”**

**1. NÁZOV LIEKU**

Xospata 40 mg filmom obalené tablety  
gilteritinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg gilteritinibu (vo forme fumarátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Tablety nelámate ani nedrvte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1399/001 84 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xospata 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Xospata 40 mg tablety  
gilteritinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## OBSAH KARTY PRE PACIENTA

### KARTA PRE PACIENTA

#### XOSPATA (gilteritinib)

- Majte túto kartu **vždy** pri sebe, hlavne pri cestovaní alebo návšteve iného lekára.
- Nezabudnite ukázať túto kartu každému lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre v prípade akejkoľvek zdravotnej liečby alebo akejkoľvek návštevy v nemocnici alebo na klinike.
- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nežiaduce účinky, obzvlášť tie, ktoré sú uvedené na tejto karte, **okamžite** kontaktujte svojho lekára.

#### DÔLEŽITÉ BEZPEČNOSTNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

##### **Liek Xospata môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky vrátane diferenciačného syndrómu.**

Diferenciačný syndróm je stav, ktorý postihuje vaše krvné bunky a môže byť život ohrozujúci, prípadne viesť k smrti, ak sa včas nelieči.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nižšie uvedených príznakov, **okamžite** kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- horúčka,
- problémy s dýchaním,
- vyrážka,
- závrat alebo točenie hlavy,
- rýchly prírastok hmotnosti,
- opuch rúk alebo nôh.

Diferenciačný syndróm sa môže vyskytnúť kedykoľvek v priebehu prvých 3 mesiacov liečby, už 1 deň od začiatku liečby. Skorá medicínska liečba môže zastaviť problém skôr než sa stane vážnejším.

Váš lekár vás bude sledovať, môže prerušiť liečbu a/alebo vám môže nasadiť liek na vyličenie vášho stavu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby, kontaktujte svojho lekára.

#### DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE PRE POSKYTOVATEĽOV ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI

- Tento pacient sa lieči liekom Xospata (gilteritinib), ktorý môže spôsobiť diferenciačný syndróm.
- Symptómy zahŕňajú horúčku, dýchavičnosť, pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, pľúcny edém, hypotenziu, rapidný prírastok hmotnosti, periférny edém, vyrážku a renálnu dysfunkciu.
- Pri podozrení na diferenciačný syndróm má byť nasadená liečba kortikosteroidmi spolu s hemodynamickým sledovaním až do odznenia symptómov.
- Ak závažné príznaky a/alebo symptómy pretrvávajú dlhšie ako 48 hodín po podaní kortikosteroidov, užívanie lieku Xospata sa má prerušiť, až kým nebudú príznaky a symptómy menej závažné.

Pre viac informácií, prosím, kontaktujte hematológa/onkológa pacienta a pozrite si informácie o gilteritinibe na stránke <https://www.ema.europa.eu/>.

**Moje meno:** \_\_\_\_\_

**Moje kontaktné číslo:** \_\_\_\_\_

**Núdzový kontakt:** \_\_\_\_\_

**Číslo núdzového kontaktu:** \_\_\_\_\_

**Meno hematológa/onkológa/zdravotnej sestry onkológie:** \_\_\_\_\_

**Kontaktné číslo:** \_\_\_\_\_

**Kontaktné číslo mimo pracovných hodín:** \_\_\_\_\_

**Názov mojej nemocnice:** \_\_\_\_\_

**Kontaktné číslo mojej nemocnice:** \_\_\_\_\_



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Xospata 40 mg filmom obalené tablety gilteritinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Xospata a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xospatu
3. Ako užívať Xospatu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xospatu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Xospata a na čo sa používa

##### Čo je Xospata

Xospata patrí do skupiny liekov na liečbu rakoviny nazývaných inhibítory proteínkinázy. Obsahuje liečivo gilteritinib.

##### Na čo sa Xospata používa

Liek Xospata sa používa na liečbu dospelých pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML), rakovinou istého typu bielych krviniek. Liek Xospata sa používa, ak AML súvisí so zmenou génu nazývaného FLT3 a podáva sa pacientom, u ktorých sa ochorenie vrátilo alebo sa nezlepšilo po podaní predchádzajúcej liečby.

##### Ako Xospata funguje

Pri AML sa u pacientov vytvára vysoké množstvo abnormálnych bielych krviniek. Gilteritinib blokuje funkciu určitých enzýmov (kináz) potrebných v abnormálnych bunkách na rast a delenie, čím bráni rozširovaniu rakoviny.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xospatu

##### Neužívajte liek Xospata

- ak ste alergický na gilteritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru hneď ako:

- sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: horúčka, problémy s dýchaním, vyrážka, závrat alebo točenie hlavy, rýchly prírastok hmotnosti, opuch rúk alebo nôh. Môže ísť o príznaky takzvaného diferenciačného syndrómu (pozri časť 4 – Možné vedľajšie účinky). Diferenciačný syndróm sa môže objaviť kedykoľvek počas prvých 3 mesiacov liečby, už 1 deň

od začiatku užívania lieku Xospata. Ak sa tak stane, váš lekár vás bude sledovať a môže vám podať liek, ktorý zlepši váš zdravotný stav. Väš lekár môže tiež prerušiť liečbu liekom Xospata, až kým príznaky neustúpia. Tieto informácie nájdete tiež v Karte pre pacienta, ktorá je súčasťou balenia. Je dôležité, aby ste túto kartu mali vždy pri sebe a predložili ju všetkým poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, ktorých navštívite.

- ak sa u vás objaví záchvat alebo rýchlo sa zhoršujúce príznaky ako bolesť hlavy, znížená ostražitosť, zmätenosť, rozmazané videnie alebo iné problémy s videním. Môže ísť o príznaky stavu nazývaného PRES (pozri časť 4 – Možné vedľajšie účinky). Väš lekár môže vykonať testy, ktoré preukážu, či sa u vás vyvinul PRES, a prerušiť liečbu liekom Xospata, ak sa potvrdí, že máte PRES.

Predtým, ako začnete užívať liek Xospata, obráťte sa na svojho lekára, lekárniku alebo zdravotnú sestru:

- ak máte poruchu srdcového rytmu, ako je napríklad nepravidelný tep alebo stav nazývaný predĺženie QT intervalu (pozri časť 4 – Možné vedľajšie účinky).
- ak máte v anamnéze nízke hladiny solí draslíka alebo horčíka v krvi, pretože to môže zvyšovať riziko nepravidelného srdcového rytmu.
- ak pociťujete výraznú bolesť v hornej časti brucha a chrbta, nevoľnosť a zvracanie. Môže ísť o príznaky zápalu pankreasu (pankreatitída).

### **Dodatočné sledovanie počas liečby liekom Xospata**

Váš lekár bude vykonávať pravidelné krvné testy pred začiatkom a počas trvania liečby liekom Xospata. Väš lekár bude tiež pravidelne kontrolovať funkciu vášho srdca pred začiatkom a počas trvania liečby liekom Xospata.

### **Deti a dospievajúci**

Nepodávajte liek Xospata deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nie je známe, či je jeho užívanie bezpečné a účinné v tejto vekovej skupine.

### **Iné lieky a Xospata**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Liek Xospata môže ovplyvniť spôsob, akým tieto lieky účinkujú alebo tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Xospata.

Svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre povedzte najmä o užívaní nasledujúcich liekov:

- lieky používané na liečbu tuberkulózy, ako napríklad rifampicín,
- lieky používané na liečbu epilepsie, ako napríklad fenytoín,
- lieky používané na liečbu plesňových infekcií, ako napríklad vorikonazol, posakonazol alebo itrakonazol,
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií, ako napríklad erytromycín, klaritromycín alebo azitromycín,
- lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku (hypertenzie), ako napríklad kaptopril alebo karvedilol,
- lieky používané na liečbu infekcií vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), ako napríklad ritonavir,
- lieky používané na liečbu depresie, ako napríklad escitalopram, fluoxetín alebo sertralín,
- lieky používané na liečbu srdcových chorôb, ako napríklad digoxín,
- lieky používané na prevenciu krvných zrazenín, ako napríklad dabigatranetexilát,
- ľubovník bodkovaný (tiež známy ako *Hypericum perforatum*), rastlinný liek na liečbu depresie.

Ak bežne užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár to môže zmeniť a môže vám predpísať iný liek počas vašej liečby liekom Xospata.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Liek Xospata môže poškodiť vaše nenarodené dieťa a nemá sa užívať počas tehotenstva. Ženy užívajúce liek Xospata v plodnom veku majú počas liečby liekom Xospata a aspoň 6 mesiacov po jej ukončení používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, musíte tiež

používať bariérovú metódu, ako napr. kondóm alebo pesar. Muži užívajúci liek Xospata, ktorí majú partnerku v plodnom veku, majú počas liečby liekom Xospata a aspoň 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú formu antikoncepcie.

Nie je známe, či liek Xospata prestupuje do materského mlieka a môže poškodiť vaše dieťa. Počas liečby liekom Xospata a aspoň dva mesiace po jej ukončení nesmiete dojčiť.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po užití lieku Xospata môžete cítiť závrate. Ak sa tak stane, neriad'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať liek Xospata**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liek Xospata sa užíva perorálne vo forme tabliet.

Váš lekár vám povie, akú dávku lieku Xospata máte užívať. Odporúčaná dávka je 120 mg (tri tablety) jedenkrát denne. Váš lekár sa môže rozhodnúť dávku zvýšiť alebo znížiť alebo liečbu dočasne prerušiť. V liečbe pokračujte s dávkou, ktorú vám predpísal váš lekár.

### **Užívanie lieku Xospata**

- Liek Xospata užívajte raz denne, vždy v rovnakom čase každý deň.
- Tabletu prehltnite celú a zapite vodou.
- Tablety nelámate ani nedrvtvte.
- Liek Xospata sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
- V užívaní lieku Xospata pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

### **Ak užijete viac lieku Xospata, ako máte**

Ak ste užili viac tabliet, ako máte, prestaňte užívať liek Xospata a kontaktujte svojho lekára.

### **Ak zabudnete užiť liek Xospata**

Ak ste zabudli užiť liek Xospata vo zvyčajnom čase, užite svoju obvyklú dávku hneď, ako si spomeniete v ten istý deň, a ďalšiu dávku užite nasledujúci deň vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať liek Xospata**

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Niektoré možné vedľajšie účinky môžu byť závažné:**

- **Diferenciačný syndróm.** Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: horúčka, problémy s dýchaním, vyrážka, závrat alebo točenie hlavy, rýchly prírastok hmotnosti, opuch rúk alebo nôh. Môže ísť o príznaky stavu nazývaného diferenciačný syndróm (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí).
- **Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES).** Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví záchvat, rýchlo sa zhoršujúca bolesť hlavy, zmätenosť alebo problémy s videním. U pacientov liečených liekom

Xospata bol zriedkavo hlásený stav týkajúci sa mozgu, ktorý sa nazýva PRES (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí).

- **Problémy so srdcovým rytmom (predĺženie QT intervalu).** Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa vám zmení pulz alebo sa u vás objavia pocity závratov či slabosti. Liek Xospata môže spôsobiť problém so srdcom, ktorý sa nazýva predĺženie QT intervalu (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí).

### Ďalšie možné vedľajšie účinky

#### Veľmi časté (môže postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- hnačka
- nevoľnosť
- zápcha
- únava
- opuchy spôsobené zadržiavaním tekutiny (edém)
- strata energie, slabosť (asténia)
- abnormálne výsledky krvných testov: vysoká hladina kreatínfosfokinázy v krvi (indikuje funkciu svalov alebo srdca), alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alkalickej fosfatázy v krvi (indikujú funkciu pečene)
- bolesť v končatinách
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- kašeľ
- problémy s dýchaním (dýchavičnosť)
- závrat
- nízky krvný tlak (hypotenzia)

#### Časté (môže postihovať až 1 z 10 ľudí):

- hromadenie tekutiny v okolí srdca, ktorá môže v závažných prípadoch znižovať schopnosť srdca pumpovať krv (perikardiálny výpotok)
- nejasný pocit nepohodlia, pocit, kedy sa človek necíti dobre (malátnosť)
- závažná život ohrozujúca alergická reakcia, napr. opuch úst, jazyka, tváre a hrdla, svrbenie, žihľavka (anafylaktická reakcia)
- svalová stuhnutosť
- menej časté močenie, opuch nôh (príznaky náhleho poškodenia obličiek)
- zápal srdca (perikarditída)
- srdcové zlyhanie

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať liek Xospata

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Xospata obsahuje

- Liečivo je gilteritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg gilteritinibu (vo forme fumarátu).
- Ďalšie zložky sú: manitol (E421), hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, stearát horečnatý, hypromelóza, mastenec, makrogol, oxid titaničitý, žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Xospata a obsah balenia

Xospata 40 mg filmom obalené tablety sú okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s vyrazeným logom spoločnosti a číslom „235” na jednej strane tablety.

Tablety sú dodávané v blistroch a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 84 filmom obalených tabliet (4 blistre po 21 filmom obalených tabletách).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Τηλ: +30 210 8189900

**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

Tel.: +43 (0)1 8772668

**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

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>