

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xospata 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg gilteritiniba (v obliki fumarata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogla, svetlo rumena filmsko obložena tableta z vtisnjenim logotipom podjetja in številko „235“ na isti strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xospata je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljeno ali neodzivno akutno mieloično levkemijo (AML) z mutacijo FLT3 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Xospata mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo terapij za zdravljenje raka.

Pred jemanjem gilteritiniba je treba pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML z validirano preiskavo potrditi prisotnost mutacije FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) (notranja tandemska podvojitvev (ITD – internal tandem duplication) v domeni tirozin kinaze (TKD – tyrosine kinase domain)).

Zdravilo Xospata je mogoče ponovno uvesti bolnikom po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) (glejte preglednico 1).

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 120 mg gilteritiniba (tri 40 mg tablete) enkrat dnevno.

Krvne preiskave kemijskih parametrov, vključno s kreatin fosfokinazo, je treba oceniti pred začetkom zdravljenja, na 15. dan in nato vsak mesec med zdravljenjem.

Preiskavo z elektrokardiogramom (EKG) je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z gilteritinibom, na 8. in 15. dan prvega ciklusa in pred začetkom naslednjih treh mesecev zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler bolnik od uporabe zdravila Xospata nima več kliničnih koristi ali dokler ne pride do nedopustne toksičnosti. Odziv je lahko zakasnel, zato pride v poštev nadaljevanje zdravljenja v predpisanem odmerku še do 6 mesecev, da lahko pride do kliničnega odziva.

Če po 4 tednih zdravljenja ni odziva [bolnik ni dosegel sestavljene popolne remisije (CRc – *composite complete remission*)], je odmerek mogoče povečati na 200 mg (pet 40 mg tablet) enkrat na dan, če bolnik to prenese in če je klinično upravičeno.

Prilagajanje odmerka

Preglednica 1. Priporočila o prekinitvi zdravljenja, zmanjšanju odmerka ter ustavitvi zdravljenja z zdravilom zdravila Xospata pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML

Kriteriji	Odmerjanje zdravila Xospata
Sindrom diferenciacije	<ul style="list-style-type: none"> V primeru suma na sindrom diferenciacije uvedite kortikosteroidno terapijo in hemodinamično spremljanje (glejte poglavje 4.4). Če hudi znaki in/ali simptomi vztrajajo več kot 48 ur po začetku uporabe kortikosteroidov, prekinite zdravljenje z giliteritinibom. Zdravljenje z giliteritinibom nadaljujte z enakim odmerkom, ko se znaki in simptomi izboljšajo do 2. stopnje^a ali nižje stopnje resnosti.
Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z giliteritinibom ustavite.
Interval QTcF > 500 milisekund	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z giliteritinibom prekinite. Zdravljenje z giliteritinibom nadaljujte z zmanjšanim odmerkom (80 mg ali 120 mg^b), ko se interval QTcF vrne znotraj 30 milisekund od izhodiščne vrednosti ali na ≤ 480 milisekund.
Interval QTcF na EKG je 8. dan 1. ciklusa podaljšan za > 30 milisekund	<ul style="list-style-type: none"> Potrdite z EKG-jem 9. dan. Če je potrjeno, razmislite o zmanjšanju odmerka na 80 mg.
Pankreatitis	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z giliteritinibom prekinite, dokler se pankreatitis ne pozdravi. Zdravljenje z giliteritinibom nadaljujte z zmanjšanim odmerkom (80 mg ali 120 mg^b).
Druge toksičnosti 3. stopnje ^a ali višje stopnje resnosti, ki so povezane z zdravljenjem.	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z giliteritinibom prekinite, dokler se toksičnost ne odpravi oz. izboljša do 1. stopnje^a. Zdravljenje z giliteritinibom nadaljujte z zmanjšanim odmerkom (80 mg ali 120 mg^b).
Načrtovana PKMC	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z giliteritinibom prekinite en teden pred uporabo sheme priprave za PKMC. Zdravljenje se lahko nadaljuje 30 dni po PKMC, če je bila presaditev uspešna ni prišlo do akutne reakcije presadka proti gostitelju ≥ 2. stopnje in je bila dosežena CRc^c.

a. 1. stopnja resnosti je blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je huda, 4. stopnja pa smrtno nevarna.

b. Dnevni odmerek je mogoče zmanjšati s 120 mg na 80 mg ali z 200 mg na 120 mg.

c. CRc je opredeljena kot delež remisije vseh CR (za opredelitev CR glejte poglavje 5.1), CRp [dosežen CR z izjemo nepopolnega okrevanja trombocitov (< 100 x 10⁹/l)] in CRi (dosežena vsa merila za CR z izjemo nepopolnega hematološkega okrevanja z rezidualno nevtropenijo < 1 x 10⁹/l, s popolnim okrevanjem trombocitov ali brez njega).

Zdravilo Xospata je treba aplicirati vsak dan ob približno istem času. Če bolnik odmerek pozabi ali ga ne vzame ob običajnem času, ga mora vzeti še isti dan, takoj ko je to mogoče, naslednji dan pa se mora vrniti na normalni urnik jemanja. Če bolnik po odmerjanju bruha, ne sme vzeti še enega odmerka, temveč mora zdravilo vzeti naslednji dan po običajnem razporedu.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh razred A) ali zmerno (Child-Pugh razred B) okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravljenje z zdravilom Xospata ni priporočeno pri bolnikih s hudo (Child-Pugh razred C) okvaro jeter, ker varnost in učinkovitost za to populacijo nista bili ocenjeni (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Za bolnike s hudo okvaro ledvic ni kliničnih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xospata pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Pri *in vitro* preiskavah je prišlo do vezave na 5HT_{2B} (glejte poglavje 4.5), zato zdravilo morda vpliva na razvoj srca pri bolnikih, mlajših od 6 mesecev.

Način uporabe

Zdravilo Xospata je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje. Treba jih je pogoltniti cele skupaj z vodo in se jih ne sme zlomiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sindrom diferenciacije

Gilteritinib je povezan s sindromom diferenciacije (glejte poglavje 4.8). Sindrom diferenciacije je povezan s hitro proliferacijo in diferenciacijo celic mieloidne vrste in je lahko življenje ogrožajoč ali smrten, če ni zdravjen. Simptomi in klinični dokazi sindroma diferenciacije vključujejo zvišano telesno temperaturo, dispnejo, plevralni izliv, perikardialni izliv, pljučni edem, hipotenzijo, hitro pridobivanje telesne mase, periferni edem, izpuščaje in disfunkcijo ledvic.

V primeru suma na sindrom diferenciacije je treba uvesti kortikosteroidno terapijo s hemodinamičnim spremljanjem in jo izvajati do odprave simptomov. Če hudi znaki in/ali simptomi vztrajajo več kot 48 ur po začetku uporabe kortikosteroidov, je treba zdravljenje z zdravilom Xospata prekiniti, dokler znaki in simptomi niso več hudi (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Odmerek kortikosteroidov se lahko po odpravi simptomov zmanjša, dajati pa jih je treba vsaj 3 dni. Simptomi sindroma diferenciacije se lahko pri predčasni ustavitvi zdravljenja s kortikosteroidi ponovijo.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xospata, so poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna nevrološka motnja, pri kateri so lahko prisotni simptomi, ki se hitro razvijajo in vključujejo epileptične napade, glavobol, zmedenost, motnje vida in nevrološke motnje, s pridruženimi hipertenzijo in spremenjenim duševnim stanjem ali brez njiju. V primeru suma na PRES je treba to stanje potrditi s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MRI). Pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, se priporoča ustavitev zdravljenja z zdravilom Xospata (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Podaljšan interval QT

Gilteritinib je povezan s podaljšano repolarizacijo srčnih prekatov (interval QT) (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podaljšanje intervala QT je mogoče opaziti v prvih treh mesecih zdravljenja z gilteritinibom. Zato je treba preiskavo z elektrokardiogramom (EKG) opraviti pred začetkom zdravljenja, na 8. in 15. dan prvega ciklusa in pred začetkom naslednjih treh mesecev zdravljenja. Pri

bolnikih z relevantno anamnezo težav s srcem je potrebna previdnost. Hipokaliemija ali hipomagneziemija lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QT. Hipokaliemijo ali hipomagneziemijo je torej treba odpraviti pred zdravljenjem z zdravilom Xospata in med njim.

Zdravljenje z zdravilom Xospata je treba prekiniti pri bolnikih, ki imajo vrednost QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.2).

Pri odločanju o ponovni uvedbi zdravljenja z gilteritinibom po pojavu podaljšanega intervala QT je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja. Če se zdravljenje z zdravilom Xospata znova uvede z zmanjšanim odmerkom, je treba preiskavo z elektrokardiogramom (EKG) izvesti po 15 dneh uporabe in pred začetkom naslednjih treh mesecev zdravljenja. V kliničnih študijah je imelo 12 bolnikov vrednost QTcF > 500 milisekund. Zdravljenje treh bolnikov so prekinili in znova uvedli, pri tem pa ni prišlo do ponovitve podaljšanja intervala QT.

Pankreatitis

Poročali so o pankreatitisu. Stanje bolnikov, pri katerih se razvijejo znaki in simptomi, ki kažejo na pankreatitis, je treba ovrednotiti in spremljati. Zdravljenje z zdravilom Xospata je treba prekiniti. Kasneje, ko se znaki in simptomi pankreatitisa odpravijo, se lahko zdravljenje nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A/P-gp lahko povzroči manjšo izpostavljenost gilteritinibu in posledično tveganje za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba izogibati hkratni uporabi gilteritiniba z močnimi induktorji CYP3A4/P-gp (glejte poglavje 4.5).

Pri hkratnem predpisovanju gilteritiniba z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A, P-gp in/ali proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistant protein*) (kot so med drugim vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in klaritromicin), je potrebna previdnost, ker lahko povečajo izpostavljenost gilteritinibu. Razmisliti je treba o uporabi drugih zdravil, ki niso močni zaviralci aktivnosti encima CYP3A, P-gp in/ali BCRP. V primeru, da ustrezná nadomestna terapija ne obstaja, je treba bolnike med dajanjem gilteritiniba pozorno nadzorovati in spremljati glede razvoja toksičnosti (glejte poglavje 4.5).

Gilteritinib lahko zmanjša učinke zdravil, ki tarčno delujejo na receptor 5HT_{2B} ali nespecifične receptorje sigma. Zato se je treba izogibati hkratni uporabi gilteritiniba s temi zdravili, razen če je njihova uporaba bistvena za oskrbo bolnika (glejte poglavje 4.5).

Embrio-fetalna toksičnost in kontracepcija

Nosečnice je treba obvestiti o morebitnem tveganju za plod (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba priporočiti, da sedem dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xospata opravijo test nosečnosti ter da med zdravljenjem z zdravilom Xospata in vsaj 6 mesecev po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo hkrati uporabljati še pregradno metodo kontracepcije. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba priporočiti, da med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Xospata uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Gilteritinib primarno presnavljajo encimi CYP3A, ki jih lahko inducira ali zavira več sočasno uporabljenih zdravil.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Xospata

Induktorji CYP3A/P-gp

Izogibati se je treba hkratni uporabi zdravila Xospata z močnimi induktorji CYP3A/P-gp (npr. fenitoin, rifampicin in šentjanževka), ker lahko zmanjšajo koncentracijo gilteritiniba v plazmi. Pri zdravih preiskovancih se je s hkratnim dajanjem rifampicina (600 mg), močnim induktorjem CYP3A/P-gp, v stanju dinamičnega ravnovesja, in enkratnega odmerka 20 mg

gilteritiniba povprečna vrednost C_{max} zmanjšala za 27 %, povprečna vrednost AUC_{inf} pa za 70 % v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli samo enkratni odmerek gilteritiniba (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A, P-gp in/ali BCRP

Močni zaviralci CYP3A, P-gp in/ali BCRP (kot so vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, klaritromicin, eritromicin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azitromicin) lahko povečajo koncentracijo gilteritiniba v plazmi. Z enkratnim odmerkom 10 mg gilteritiniba, danim zdravim preiskovancem skupaj z itrakonazolom (200 mg enkrat dnevno 28 dni), močnim zaviralcem CYP3A, P-gp in BCRP, se je povprečna vrednost C_{max} povečala za približno 20 %, povprečna vrednost AUC_{inf} pa za 2,2-krat v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli samo enkratni odmerek gilteritiniba. Izpostavljenost gilteritinibu se je pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML povečala za približno 1,5-krat, ko se je gilteritinib dajal hkrati z močnim zaviralcem CYP3A, P-gp in/ali BCRP (glejte poglavje 4.4).

Učinki zdravila Xospata na druga zdravila

Gilteritinib kot zaviralec ali induktor

In vivo preiskave so pokazale, da gilteritinib ni niti zaviralec niti induktor encima CYP3A4 niti zaviralec MATE1. Farmakokinetika midazolama (občutljivega substrata CYP3A4) se ni bistveno spremenila (vrednosti C_{max} in AUC sta se povečali za približno 10 %) po 15-dnevnem dajanju gilteritiniba (300 mg) enkrat na dan pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML z mutacijo FLT3. Poleg tega se farmakokinetika cefaleksina (občutljivega substrata MATE1) ni bistveno spremenila (vrednosti C_{max} in AUC sta se zmanjšali za manj kot 10 %) po 15-dnevnem dajanju gilteritiniba (200 mg) enkrat na dan pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML z mutacijo FLT3.

Gilteritinib je zaviralec P-gp, BCRP in OCT1 *in vitro*. Kliničnih podatkov o tej interakciji ni na voljo in zato ni mogoče izključiti, da terapevtski odmerek gilteritiniba zavira omenjene prenašalce. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi gilteritiniba in substratov P-gp (npr. digoksin ali dabigatraneteksilat), BCRP (npr. mitoksantron, metotreksat, rosuvastatin) in OCT1 (npr. metformin).

Receptor 5HT_{2B} ali nespecifični receptor sigma

Glede na podatke *in vitro* preiskav lahko gilteritinib zmanjša učinke zdravil, ki ciljajo na receptor 5HT_{2B} ali nespecifični receptor sigma (npr. escitalopram, fluoksetin, sertralin). Izogibajte se hkratni uporabi teh zdravil z zdravilom Xospata, razen če je njihova uporaba bistvena za oskrbo bolnika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Priporoča se, da ženske v rodni dobi sedem dni pred zdravljenjem z zdravilom Xospata opravijo test nosečnosti. Priporoča se, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo (metode, pri katerih je stopnja zanositve manjša od 1 %). Ni znano, ali lahko gilteritinib zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, hkrati uporabljati še pregradno metodo kontracepcije. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba priporočiti uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Xospata (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Če se gilteritinib daje nosečnicam, lahko škoduje plodu. Podatkov o uporabi gilteritiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije reprodukcije pri podganah so pokazale, da gilteritinib zavira rast ploda, povzroča smrt zarodka oz. ploda in teratogenost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Xospata ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se gilteritinib oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki o testiranju na živalih kažejo, da se gilteritinib in njegovi presnovki izločajo v mleko podgan ter se prek vnosa z mlekom porazdeljujejo v tkivih podganjih mladičev (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojene otroke ni mogoče izločiti. Med zdravljenjem z zdravilom Xospata in vsaj dva meseca po zadnjem odmerku mora biti dojenje prekinjeno.

Plodnost

Ni podatkov o učinku gilteritiniba na plodnost ljudi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Gilteritinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xospata, so poročali o omotici, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Xospata so ovrednotili na podlagi 319 bolnikov s ponovljeno ali neodzivno AML, ki so prejeli vsaj en odmerek 120 mg gilteritiniba.

Najpogostejši neželeni učinki gilteritiniba so bili zvišanje ravni alanin aminotransferaze (ALT) (82,1 %), zvišanje ravni aspartat aminotransferaze (AST) (80,6 %), zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi (68,7 %), zvišanje ravni kreatin fosfokinaze v krvi (53,9 %), driska (35,1 %), utrujenost (30,4 %), navzea (29,8 %), zaprtje (28,2 %), kašelj (28,2 %), periferni edem (24,1 %), dispneja (24,1 %), omotica (20,4 %), hipotenzija (17,2 %), bolečina v okončinah (14,7 %), astenija (13,8 %), artralgijska (12,5 %) in mialgija (12,5 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili akutna poškodba ledvic (6,6 %), driska (4,7 %), zvišanje ravni ALT (4,1 %), dispneja (3,4 %), zvišanje ravni AST (3,1 %) in hipotenzija (2,8 %). Drugi klinično pomembni resni neželeni učinki so vključevali sindrom diferenciacije (2,2 %), podaljšani interval QT, izmerjen z elektrokardiogramom (0,9 %), in sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (0,6 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so glede na kategorijo pogostnosti navedeni spodaj. Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Neželeni učinek zdravila	Vse stopnje %	Stopnje ≥ 3 %	Kategorija pogostnosti
Bolezni imunskega sistema			
anafilaktična reakcija	1,3	1,3	pogosti
Bolezni živčevja			
omotica	20,4	0,3	zelo pogosti
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	0,6	0,6	občasni
Srčne bolezni			
podaljšani interval QT, izmerjen z elektrokardiogramom	8,8	2,5	pogosti
perikardialni izliv	4,1	0,9	pogosti
perikarditis	1,6	0	pogosti
popuščenje srca	1,3	1,3	pogosti
Žilne bolezni			

Neželeni učinek zdravila	Vse stopnje %	Stopnje ≥ 3 %	Kategorija pogostnosti
hipotenzija	17,2	7,2	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
kašelj	28,2	0,3	zelo pogosti
dispneja	24,1	4,4	zelo pogosti
sindrom diferenciacije	3,4	2,2	pogosti
Bolezni prebavil			
driska	35,1	4,1	zelo pogosti
navzea	29,8	1,9	zelo pogosti
zaprtje	28,2	0,6	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvišanje ravni alanin aminotransferaze*	82,1	12,9	zelo pogosti
zvišanje ravni aspartat aminotransferaze*	80,6	10,3	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zvišanje ravni kreatin fosfokinaze v krvi*	53,9	6,3	zelo pogosti
zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi*	68,7	1,6	zelo pogosti
bolečina v okončinah	14,7	0,6	zelo pogosti
artralgija	12,5	1,3	zelo pogosti
mialgija	12,5	0,3	zelo pogosti
mišično-skeletne bolečine	4,1	0,3	pogosti
Bolezni sečil			
akutna okvara ledvic	6,6	2,2	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost	30,4	3,1	zelo pogosti
periferni edem	24,1	0,3	zelo pogosti
astenija	13,8	2,5	zelo pogosti
splošno slabo počutje	4,4	0	pogosti

* Pogostnost temelji na vrednostih centralnega laboratorija.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom diferenciacije

Od 319 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xospata v kliničnih študijah, je pri 11 (3 %) prišlo do sindroma diferenciacije. Sindrom diferenciacije je povezan s hitro proliferacijo in diferenciacijo celic mieloidne vrste in je lahko življenjsko nevaren, če se ne zdravi. Simptomi in klinični dokazi sindroma diferenciacije so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xospata, vključevali zvišano telesno temperaturo, dispnejo, plevralni izliv, perikardialni izliv, pljučni edem, hipotenzijo, hitro pridobivanje telesne mase, periferni edem, izpuščaj in ledvično disfunkcijo. V nekaterih primerih je hkrati prišlo do akutne febrilne nevtrofilne dermatoze. Do sindroma diferenciacije je prišlo od 1 do 82 dni po začetku zdravljenja z zdravilom Xospata, z ali brez sočasne levkocitoze. Od 11 bolnikov, pri katerih je prišlo do sindroma diferenciacije, si je 9 (82 %) bolnikov po zdravljenju ali po prekinitvi odmerjanja zdravila Xospata opomoglo. Za priporočila v primeru suma na sindrom diferenciacije glejte poglavji 4.2 in 4.4.

PRES

Od 319 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xospata v kliničnih študijah, je pri 0,6 % prišlo do sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). PRES je redka, reverzibilna nevrološka motnja, pri kateri so lahko prisotni simptomi, ki hitro napredujejo in vključujejo epileptične napade, glavobol, zmedenost, motnje vida in nevrološke motnje. S PRES je lahko povezana hipertenzija ali pa ne. Simptomi so po ustavitvi zdravljenja izzveneli (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Podaljšanje intervala QT

Od 317 bolnikov, zdravljenih s 120 mg gilteritiniba ter z izmerjeno vrednostjo QTC po izhodiščnem stanju v kliničnih študijah, je pri 4 bolnikih (1 %) prišlo do vrednosti QTcF > 500 milisekund. Poleg tega je bila, ne glede na velikost odmerka, pri 12 bolnikih (2,3 %) s ponovljeno/neodzivno AML

izmerjena najvišja vrednost intervala QTcF po izhodiščnem stanju, ki je bila višja od 500 milisekund (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravilo Xospata ne obstaja specifični antidot. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno zdravljenje z zdravilom Xospata zaustaviti. Bolnike je treba pozorno spremljati, če se pokažejo znaki ali simptomi neželenih učinkov, ter uvesti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati dolg razpolovni čas, ki je ocenjen na 113 ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX13

Mehanizem delovanja

Gilteritinibijev fumarat je zaviralec receptorjev FLT3 in AXL.

Gilteritinib zavira signalizacijo prek receptorja FLT3 in proliferacijo celic z eksogeno ekspresijo FLT3, vključno s FLT3-ITD, FLT3-D835Y in FLT3-ITD-D835Y, ter na ta način inducira apoptozo levkemičnih celic, ki izražajo FLT3-ITD.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML, ki so prejeli 120 mg gilteritiniba, je bilo znatno (> 90 %) zaviranje fosforilacije FLT3 hitro (v 24 urah po prvem odmerku) in dolgotrajno, kar je pokazal *ex vivo* preskus inhibicije aktivnosti v plazmi (PIA - plasma inhibitory activity).

Podaljšan interval QT

Od koncentracije odvisno zvišanje vrednosti QTcF glede na izhodiščno stanje so opazili pri vseh odmerkih gilteritiniba od 20 do 450 mg. Predvidena povprečna sprememba QTcF glede na izhodiščno vrednost, pri povprečni C_{max} v stanju dinamičnega ranovesja (282,0 ng/ml) in 120 mg dnevnom odmerku, je znašala 4,96 milisekund, pri čemer je zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) znašala 6,20 milisekund.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovljena ali neodzivna AML

Učinkovitost in varnost sta bili ovrednoteni v okviru študije 3. faze, kontrolirane z učinkovino (2215-CL-0301).

Študija ADMIRAL (2215-CL-0301)

Študija ADMIRAL je odprta, multicentrična, randomizirana klinična študija 3. faze pri odraslih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML z mutacijo FLT3, določeno z LeukoStrat[®] CDx analizo mutacije FLT3. V tej študiji je bilo 371 bolnikov randomiziranih tako, da so v razmerju 2 : 1 prejeli gilteritinib ali eno od naslednjih reševalnih zdravljenj s kemoterapijo (247 v skupini zdravljenja z gilteritinibom in 124 v skupini reševalnega zdravljenja s kemoterapijo):

- 20 mg citarabina dvakrat dnevno, 10 dni apliciranega s subkutano injekcijo (SC) ali intravensko infuzijo (IV) (od 1. do 10. dne) (LoDAC);
- 75 mg/m² azacitidina enkrat dnevno, 7 dni apliciranega subkutano ali intravensko (od 1. do 7. dne);

- 8 mg/m² mitoksantrona, 100 mg/m² etopozida in 1.000 mg/m² citarabina enkrat dnevno, 5 dni apliciranih intravensko (od 1. do 5. dne) (MEC);
- 300 µg/m² granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja enkrat dnevno, 5 dni apliciranega subkutano (od 1. do 5. dne), 30 mg/m² fludarabina enkrat dnevno, 5 dni apliciranega intravensko (od 2. do 6. dne), 2.000 mg/m² citarabina enkrat dnevno, 5 dni apliciranega intravensko (od 2. do 6. dne), 10 mg/m² idarubicina enkrat dnevno, 3 dni apliciranega intravensko (od 2. do 4. dne) (FLAG-Ida).

Vključeni bolniki so obsegali bolnike s ponovljeno ali neodzivno boleznijo po prvi liniji zdravljenja AML in so bili stratificirani glede na odziv na prejšnje zdravljenje AML in glede na predhodno izbrano kemoterapijo, tj. visokointenzivno ali nizkointenzivno. Študija je sicer vključila bolnike z različnimi citogenetskimi nenormalnostmi, povezanimi z AML, a izključeni so bili bolniki z akutno promielocitno levkemijo (APL) ali AML, povezano z zdravljenjem.

Šestnajst bolnikov je bilo randomiziranih, vendar se v študiji niso zdravili (1 bolnik v skupini zdravljenja z gilteritinibom in 15 bolnikov v skupini zdravljenja s kemoterapijo). Gilteritinib se je dajal peroralno z začetnim odmerkom 120 mg na dan, dokler se ni ugotovila nedopustna toksičnost ali odsotnost klinične koristi. Zmanjšanje odmerka je bilo dovoljeno za obvladovanje neželenih učinkov, povečanje odmerka pa je bilo dovoljeno za tiste bolnike, ki se niso odzvali na začetni odmerek 120 mg.

Od bolnikov, ki so bili predhodno izbrani za reševalno zdravljenje s kemoterapijo, jih je bilo 60,5 % randomiziranih v skupino zdravljenja z visoko intenzivno, 39,5 % pa v skupino zdravljenja z nizko intenzivno kemoterapijo. Zdravljenji z MEC in FLAG-Ida sta se glede na odziv v prvem ciklu izvajali največ dva cikla. Zdravljenji z LoDAC in azacitidinom sta se izvajali v neprekinjenih 4-tedenskih ciklih, dokler se ni ugotovila nedopustna toksičnost ali odsotnost klinične koristi.

Demografske in izhodiščne lastnosti so bile med obema skupinama zdravljenja dobro uravnotežene. Mediana starosti ob randomizaciji je bila 62 let (razpon od 20 do 84 let) v skupini zdravljenja z gilteritinibom in 62 let (razpon od 19 do 85 let) v skupini reševalnega zdravljenja s kemoterapijo. V študiji je bilo 42 % bolnikov starih 65 let ali več, 12 % pa jih je bilo starih 75 let ali več. 54 % bolnikov je bilo žensk. Največ bolnikov v študiji je bilo belcev (59,3 %), 27,5 % jih je bilo Azijcev, 5,7 % črne rase, 4 % bolnikov je bilo druge rase, za 3,5 % pa podatek ni znan. Večina bolnikov (83,8 %) je imela oceno stanja zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG. Pri bolnikih so bile potrjene naslednje mutacije: samo FLT3-ITD (88,4 %), samo FLT3-TKD (8,4 %) ali FLT3-ITD in FLT3-TKD skupaj (1,9 %). 12 % bolnikov se je predhodno zdravilo z drugim zaviralcem receptorja FLT3. Večina bolnikov je imela AML s citogenetsko zmernim tveganjem (73 %), 10 % bolnikov je imelo neugodno tveganje, 1,3 % bolnikov je imelo ugodno tveganje, 15,6 % pa citogenetsko nerazvrščeno tveganje.

Pred zdravljenjem z gilteritinibom je imelo 39,4 % bolnikov primarno neodzivno AML in večina teh bolnikov je bila po 1 ciklusu indukcijskega zdravljenja s kemoterapijo opredeljena kot neodzivnih, 19,7 % jih je imelo ponovljeno AML po alogeni presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), 41 % pa ponovljeno AML brez alogene PKMC.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti za končno analizo je bilo celokupno preživetje (OS – overall survival) pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT – intent-to-treat), merjeno od datuma randomizacije do smrti iz katerega koli vzroka (število analiziranih dogodkov je bilo 261). Čas preživetja bolnikov, randomiziranih v skupino zdravljenja z gilteritinibom, je bil bistveno daljši v primerjavi s časom preživetja bolnikov v skupini zdravljenja s kemoterapijo (razmerje ogroženosti (HR – hazard ratio): 0,637; 95 % IZ: 0,490–0,830; enostranska p-vrednost: 0,0004). Mediana celokupnega preživetja je bila 9,3 meseca pri bolnikih, ki so prejeli gilteritinib, in 5,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo. Učinkovitost sta še nadaljnje podpirali stopnja popolne remisije (CR – complete remission)/popolne remisije z delnim hematološkim okrevanjem (CRh – complete remission with partial haematologic recovery) (preglednica 4, slika 1).

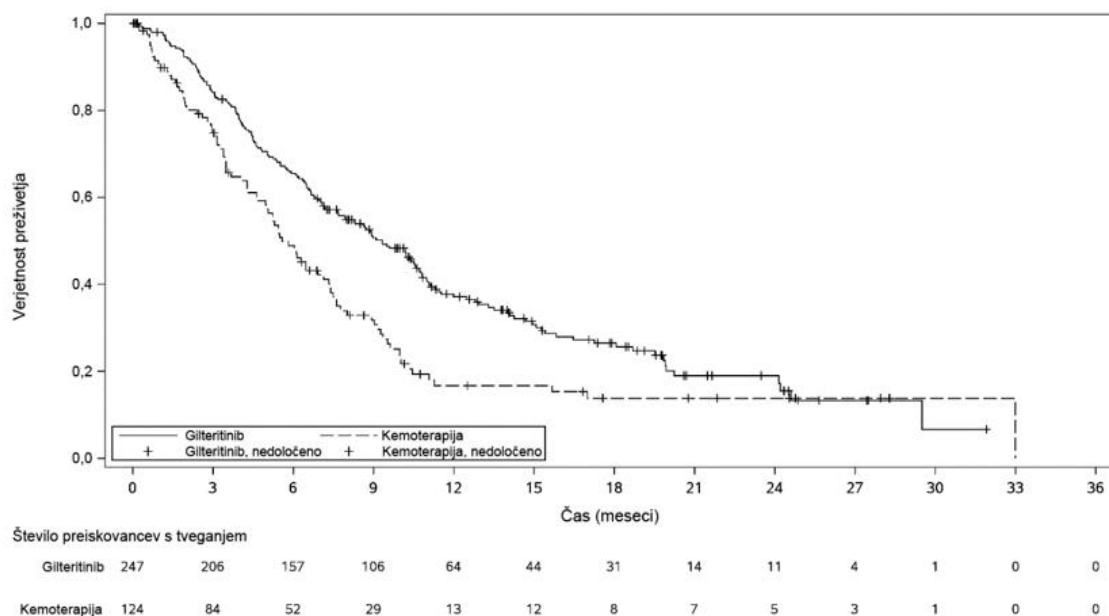
Preglednica 3: Celokupno preživetje in popolna remisija v okviru študije ADMIRAL pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML

	Gilteritinib (N = 247)	Kemoterapija (N = 124)
Celokupno preživetje		
smrti, N (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
mediana v mesecih (95 % IZ)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-vrednost (enostranska)	0,0004	
stopnja preživetja po 1 letu, % (95 % IZ)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Popolna remisija		
CR ^a (95 % IZ ^b)	21,1 % (16,1; 26,7)	10,5 % (5,7; 17,3)
CRh ^c (95 % IZ ^b)	13 % (9; 17,8)	4,8 % (1,8; 10,2)
CR/CRh (95 % IZ ^b)	34 % (28,1; 40,3)	15,3 % (9,5; 22,9)

IZ: interval zaupanja

- CR je bila opredeljena kot: absolutno število nevtrofilcev $\geq 1,0 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, diferencialna krvna slika normalnega kostnega mozga z manj kot 5 % blastov, neodvisnost od transfuzije eritrocitov in trombocitov ter brez dokazov ekstramedularne levkemije.
- Raven 95-odstotnega IZ se je izračunala z natančno metodo na podlagi binominalne distribucije.
- CRh je bila opredeljena kot: manj kot 5 % blastov v kostnem mozgu, delno hematološko okrevanje z absolutnim številom nevtrofilcev $\geq 0,5 \times 10^9/l$ in številom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, brez dokazov ekstramedularne levkemije, obenem pa je ni bilo mogoče razvrstiti kot CR.

Slika 1: Kaplan-Meierjev diagram celokupnega preživetja v študiji ADMIRAL



Pri bolnikih, ki so dosegli CR/CRh, je bila mediana časa do prvega odziva 3,7 meseca (razpon od 0,9 do 10,6 meseca) v skupini zdravljenja z gilteritinibom in 1,2 meseca (razpon od 1 do 2,6 meseca) v skupini reševalnega zdravljenja s kemoterapijo. Mediana časa do najboljšega odziva pri CR/CRh je bila 3,8 meseca (razpon od 0,9 do 16 mesecev) v skupini zdravljenja z gilteritinibom in 1,2 meseca (razpon od 1 do 2,6 meseca) v skupini reševalnega zdravljenja s kemoterapijo.

Študija CHRYSALIS (2215-CL-0101)

Podporna študija 1./2. faze 2215-CL-0101 s povečevanjem odmerkov je vključila 157 bolnikov, ki so imeli AML z mutacijo FLT3, zdravljenih ali z 1 ali > 1 predhodno linijo zdravljenja v skupini s

kombiniranim odmerkom (tj. 80 mg, 120 mg ali 200 mg); 31,2 % jih je prejelo 1 predhodno linijo zdravljenja in 68,8 % jih je prejelo > 1 predhodno linijo zdravljenja.

Delež odziva (CR/CRh) v študiji 2215-CL-0101 pri bolnikih, ki so prejeli več kot 1 linijo predhodnega zdravljenja, je bil z odmerkom 120 mg 21,4 % in s kombiniranimi ravnimi odmerki 15,7 %. Mediano celokupno preživetje (OS) je bilo z odmerkom 120 mg 7,2 meseca in s kombiniranimi ravnimi odmerki 7,1 meseca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xospata za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje akutne mieloične levkemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju gilteritiniba so najvišje plazemske koncentracije opažene pri mediani vrednosti t_{max} približno 4–6 ur pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML. Gilteritinib je podvržen absorpciji prvega reda, pri čemer ocenjena hitrost absorpcije (k_a) na podlagi populacijske farmakokinetične analize znaša $0,43 \text{ h}^{-1}$, s časovnim zamikom 0,34 ure. Mediana najvišje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) znaša 282,0 ng/ml (CV% = 50,8) in površina pod krivuljo plazemske koncentracije v 24-urnem intervalu odmerjanja (AUC_{0-24}) znaša $6.180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV% = 46,4) po odmerjanju 120 mg gilteritiniba enkrat na dan. Plazemske ravni v stanju dinamičnega ravnovesja se dosežejo v 15 dneh z odmerjanjem enkrat na dan, s približno 10-kratnim kopičenjem.

Učinek hrane

Pri zdravih odraslih se je vrednosti gilteritiniba C_{max} zmanjšala za približno 26 %, AUC pa za manj kot 10 %, ko je bil enkratni odmerek 40 mg gilteritiniba apliciran skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob, v primerjavi z izpostavljenostjo gilteritinibu na tešče. Mediana vrednosti t_{max} se je zamaknila za 2 uri, ko je bil gilteritinib apliciran z obrokom z visoko vsebnostjo maščob.

Porazdelitev

Ocenjeni porazdelitveni volumen v centralnem in perifernem prostoru pri populaciji je znašal 1092 l oziroma 1100 l. Ti podatki nakazujejo, da se gilteritinib obširno porazdeli zunaj plazme, kar lahko kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Pri ljudeh je *in vivo* vezava na beljakovine v plazmi približno 90 %, gilteritinib pa se primarno veže na albumin.

Biotransformacija

Na podlagi podatkov *in vitro* preiskav se gilteritinib primarno presnavlja z encimom CYP3A4. Primarni presnovki pri ljudeh vključujejo M17 (tvori se z N-dealkilacijo in oksidacijo), M16 in M10 (oba se tvorita z N-dealkilacijo) in so bili opaženi pri živalih. Noben od teh treh presnovkov ni presegel 10 % skupne izpostavljenosti starševske spojine. Farmakološka aktivnost presnovkov proti receptorjema FLT3 in AXL ni znana.

Medsebojno delovanje zdravil, ki vplivajo na prenašalce

In vitro poskusi so pokazali, da je gilteritinib substrat P-gp ter BCRP. Gilteritinib lahko morda zavira BCRP, P-gp in OCT1 pri klinično pomembnih koncentracijah (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po enkratnem odmerku [^{14}C]-gilteritiniba se gilteritinib primarno izloča z blatom, pri čemer se z blatom izloči 64,5 % skupnega apliciranega odmerka. Približno 16,4 % skupnega odmerka se je izločilo z urinom v obliki nespremenjenega zdravila in presnovkov. Plazemske koncentracije gilteritiniba so se zmanjšale biekspONENTNO, pri čemer je bil ocenjen povprečni razpolovni čas 113 ur. Ocenjeni navidezni očistek (CL/F) na podlagi populacijske farmakokinetične analize je 14,85 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Na splošno je bila po dajanju enkratnega in večkratnih odmerkov med 20 in 450 mg bolnikom s ponovljeno ali neodzivno AML ugotovljena linearna farmakokinetika gilteritiniba, sorazmerna z velikostjo odmerka.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena za vrednotenje učinka intrinzičnih in ekstrinzičnih spremenljivk na predvideno izpostavljenost gilteritinibu pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML. Analiza spremenljivk je pokazala, da sta starost (od 20 let do 90 let) in telesna masa (od 36 kg do 157 kg) statistično pomembna, vendar pa je bila predvidena sprememba izpostavljenosti gilteritinibu manj kot 2-kratna.

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko gilteritiniba so preiskovali pri bolnikih z blago (Child-Pugh razred A) in zmerno (Child-Pugh razred B) okvaro jeter. Rezultati kažejo, da je izpostavljenost nevezanemu gilteritinibu pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter primerljiva z izpostavljenostjo pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Vpliv blage okvare jeter (po klasifikaciji NCI-ODWG) na izpostavljenost gilteritinibu je bil ocenjen tudi s populacijsko farmakokinetično analizo, rezultati pa kažejo majhne razlike v predvideni izpostavljenosti gilteritinibu v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s tipičnim bolnikom s ponovljeno ali neodzivno AML in normalnim delovanjem jeter.

Zdravljenje z gilteritinibom ni bilo preiskovano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C).

Okvara ledvic

Namenske študije o okvari ledvic za ocenjevanje učinka okvare ledvic na farmakokinetiko gilteritiniba niso bile izvedene. Učinek blage ali zmerne okvare so ovrednotili s populacijskim farmakokinetičnim modelom. Za statistično pomembno spremenljivko se je izkazal serumski kreatinin, ki je indikator delovanja ledvic. Vendar pa je bilo predvideno povečanje izpostavljenosti gilteritinibu manj kot 2-kratno. Učinek hude okvare ledvic na izpostavljenost gilteritinibu še ni bil preučen (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih (farmakološka varnost/toksičnost pri ponavljajočih odmerkih) pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Farmakološka varnost

Pri podganah sta bila ugotovljena zmanjšano izločanje urina (pri odmerkih 30 mg/kg in več) in zmanjšano izločanje blata (pri 100 mg/kg). Pri psih so opazili pozitivno okultno kri v blatu (pri 10 mg/kg in več), zmanjšano koncentracijo kalcija v krvi (pri 30 mg/kg) ter salivacijo in povečanje koncentracije kalcija v krvi, ki mu je sledilo zmanjšanje (pri 100 mg/kg). Te spremembe so opazili ob ravneh izpostavljenosti v plazmi, ki so bile podobne ali manjše od ravni klinične izpostavljenosti. Morebitni klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so bili ciljni organi toksičnosti prebavni trakt (krvavitev pri psih), hematopoetski in limfni sistem (nekroza limfocitov in hipocelularnost kostnega mozga s spremembami v hematoloških parametrih), oči (vnetje in motnost leče pri podganah, sprememba barve očesnega ozadja pri psih, vakuolizacija mrežnice), pljuča (intersticijska pljučnica pri podganah in vnetje pri psih), ledvice (spremembe ledvičnih tubulov z reakcijo pozitivne okultne krvi v urinu) in jetra (vakuolizacija hepatocitov), sečni mehur (vakuolizacija epitelijskega tkiva, epitelijsko tkivo (razjeda in vnetje) in fosfolipidoza (pljuča in ledvice pri podganah). Te spremembe so opazili ob ravneh izpostavljenosti v plazmi, ki so bile podobne ali manjše od ravni klinične izpostavljenosti. Ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja je bila večina sprememb reverzibilnih. Morebitni klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Genotoksičnost

Gilteritinib ni induciral genskih mutacij ali kromosomskih nepravilnosti *in vitro*. Mikrojedrni test *in vivo* je pokazal, da lahko gilteritinib inducira nastanek mikrojedrov pri miših.

Reprodukcijska toksičnost

Embrio-fetalne razvojne študije so pokazale, da gilteritinib zavira rast ploda ter inducira smrt zarodka oz. ploda in teratogenost pri podganah, s stopnjami izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Pri podganah je bil dokazano prehajanje gilteritiniba skozi placento, ki je povzročilo prenos radioaktivnosti na plod, tako da je bila ta podobna kot v materini plazmi.

Gilteritinib se je v mleku doječih podgan izločal v koncentraciji, ki je bila večja od koncentracije v materini plazmi. Gilteritinib se je iz materinega mleka porazdelil v različna tkiva dojenih podgan z izjemo možganov.

Študija toksičnosti pri živalskih mladičih

V študiji toksičnosti pri mladičih podgan, je bil najmanjši smrtni odmerek (2,5 mg/kg/dan), veliko manjši kot pri odraslih podganah (20 mg/kg/dan). Ugotovljeno je bilo, da so prebavila eden od tarčnih organov, podobno kot pri odraslih podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)

hidroksipropilceluloza

hidroksipropilceluloza, nizko substituirana

magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza

smukec

makrogol

titanov dioksid

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti OPA/aluminij/PVC/aluminij, ki vsebujejo po 21 filmsko obloženih tablet.

Eno pakiranje vsebuje 84 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1399/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. oktober 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov PROIZVAJALCA, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Xospata na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva za zdravnike, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa. Opozorilna kartica za bolnika bo vključena v pakiranje, vsebina pa bo dogovorjena kot del označevanja (Priloga III).

Izobraževalno gradivo je namenjeno hematologom, ki zdravijo bolnike z levkemijami, vključno z AML, in bolnikom z AML, ki jim je predpisano zdravilo Xospata, in sicer za dodatno seznanjanje zdravnikov, ki predpisujejo zdravilo, in bolnikov o pomembnem ugotovljenem tveganju za sindrom diferenciacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Xospata na trgu, vsi hematologi, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo Xospata, in vsi bolniki, ki ga bodo predvidoma uporabljali zdravilo Xospata, prejeli naslednja izobraževalna gradiva:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Opozorilna kartica za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Izobraževalni pripomoček, namenjen zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo:
 - Izobraževalni pripomoček, namenjen zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo:
 - Informacije o zdravilu Xospata, vključno z odobreno indikacijo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.
 - Opis znakov in simptomov sindroma diferenciacije.
 - Obvladovanje sindroma diferenciacije.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika:

- Navodilo za uporabo
- Opozorilna kartica za bolnika
 - Opozorilna kartica za bolnika:
 - Informacije za bolnike, da lahko zdravljenje z zdravilom Xospata povzroči sindrom diferenciacije.
 - Opis znakov ali simptomov tega tveganja in kdaj poiskati zdravniško pomoč, če obstaja sum na sindrom diferenciacije
 - Opozorilo zdravnikom, ki kadar koli zdravijo bolnika (vključno s primeri nujnega zdravljenja), da bolnik uporablja zdravilo Xospata.
 - Kontaktni podatki lečečega zdravnika, ki je predpisal zdravilo Xospata.
 - Potreba, da ima bolnik kartico vedno pri sebi in jo pokaže vsem zdravstvenim delavcem.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Xospata 40 mg filmsko obložene tablete
gilteritinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg gilteritiniba (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablet ne smete lomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1399/001 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xospata 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Xospata 40 mg tablete
gilteritinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

VSEBINA OPOZORILNE KARTICE ZA BOLNIKA

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

XOSPATA (gilteritinib)

- To kartico imejte **vedno** pri sebi, zlasti ko potujete ali obiščete drugega zdravnika.
- V primeru kakršnega koli zdravljenja oziroma obiskov bolnišnice ali klinike to kartico pokažite zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.
- Če se vam pojavijo kateri koli neželni učinki, zlasti tisti, ki so navedeni na tej kartici, se **nemudoma** obrnite na zdravnika.

POMEMBNE INFORMACIJE O VARNOSTI ZA BOLNIKE

Zdravilo Xospata lahko povzroči resne neželene učinke, vključno s sindromom diferenciacije. Sindrom diferenciacije je bolezensko stanje, ki vpliva na vaše krvne celice in je lahko življenje ogrožajoče ali povzroči smrt, če se ne zdravi pravočasno.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate katerega od naslednjih simptomov:

- zvišana telesna temperatura,
- oteženo dihanje,
- izpuščaji,
- omotica ali vrtoglavica,
- hitro pridobivanje telesne mase,
- otekanje rok ali nog.

Sindrom diferenciacije se lahko pojavi kadar koli v prvih 3 mesecih zdravljenja – že po 1 dnevu zdravljenja. Zgodnje zdravljenje lahko prepreči, da bi težava postala resnejša.

Zdravnik bo spremljal vaše zdravstveno stanje, lahko pa tudi prekine zdravljenje in/ali vam lahko da zdravila za zdravljenje bolezenskega stanja.

V primeru nadaljnjih vprašanj glede zdravljenja se obrnite na zdravnika.

POMEMBNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

- Ta bolnik se zdravi z zdravilom Xospata (gilteritinib), ki lahko povzroči sindrom diferenciacije.
- Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, dispnejo, plevralni izliv, perikardialni izliv, pljučni edem, hipotenzijo, hitro pridobivanje telesne mase, periferni edem, izpuščaje in disfunkcijo ledvic.
- V primeru suma na sindrom diferenciacije je treba uvesti in kortikosteroidno terapijo s hemodinamičnim spremljanjem in jo izvajati do odprave simptomov.
- Če hudi znaki in/ali simptomi vztrajajo več kot 48 ur po začetku uporabe kortikosteroidov, je treba zdravljenje z zdravilom Xospata prekiniti, dokler znaki in simptomi niso več hudi.

Za več informacij se obrnite na bolnikovega hematologa/onkologa in si preberite informacije o gilteritinibu, ki so dostopne na <https://www.ema.europa.eu/>.

Ime bolnika: _____
Telefonska številka bolnika: _____
Stik za nujne primere: _____
Telefonska številka za nujne primere: _____
Ime hematologa/onkologa/medicinske sestre na oddelku: _____
Telefonska številka zdravnika/medicinske sestre: _____
Telefonska številka izven rednega delovnega časa: _____
Naziv bolnišnice: _____
Telefonska številka bolnišnice: _____

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xospata 40 mg filmsko obložene tablete gilteritinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xospata in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xospata
3. Kako jemati zdravilo Xospata
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xospata
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xospata in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xospata

Xospata sodi v skupino zdravil za zdravljenje raka, ki se imenujejo zaviralci proteinskih kinaz. Vsebuje učinkovino gilteritinib.

Za kaj se uporablja zdravilo Xospata

Xospata se uporablja za zdravljenje odraslih z akutno mieloično levkemijo (AML), obliko raka določenih belih krvničk (levkocitov). Zdravilo Xospata se uporablja, če je AML povezana s spremembo gena FLT3, daje pa se bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali se stanje ni izboljšalo s prejšnjimi zdravljenji.

Kako deluje zdravilo Xospata

Pri bolnikih z AML se razvije veliko število abnormalnih levkocitov. Gilteritinib zavira delovanje določenih encimov (kinaz), ki so potrebni za razmnoževanje in rast abnormalnih celic, ter s tem prepreči širjenje raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xospata

Ne jemljite zdravila Xospata

- če ste alergični na gilteritinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate katerega koli od naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, oteženo dihanje, izpuščaji, omotica ali vrtoglavica, hitro pridobivanje telesne mase, otekanje rok ali nog. To so lahko znaki bolezenskega stanja, ki se imenuje sindrom diferenciacije (glejte poglavje 4 – Možni neželeni učinki). Sindrom diferenciacije se lahko pojavi kadar koli v prvih 3 mesecih

zdravljenja z zdravilom Xospata – že po 1 dnevu zdravljenja. Če se pojavi pri vas, bo zdravnik spremljal vaše zdravstveno stanje in vam lahko predpisal zdravilo za zdravljenje tega sindroma. Zdravnik lahko zdravljenje z zdravilom Xospata tudi prekine, dokler se simptomi ne zmanjšajo. Te informacije boste našli tudi na opozorilni kartici bolnika, ki je priložena pakiranju. Pomembno je, da imate to opozorilno kartico pri sebi in jo pokažete zdravstvenemu delavcu, ki vas obravnava;

- če dobite epileptični napad ali simptome, ki se hitro poslabšujejo, kot so glavobol, zmanjšana pozornost, zmedenost, zamegljen vid ali druge težave z vidom. To so lahko znaki bolezenskega stanja, ki se imenuje PRES (glejte poglavje 4 – Možni neželeni učinki). Zdravnik lahko s preiskavo preveri, ali se je pri vas razvil PRES, in ustavi zdravljenje z zdravilom Xospata, če potrdi, da imate PRES.

Pred začetkom jemanja zdravila Xospata se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate motnje srčnega ritma, kot je neenakomerno bitje srca, ali bolezensko stanje, ki se imenuje podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4 – Možni neželeni učinki);
- če ste imeli v preteklosti nizke ravni kalijevih ali magnezijevih soli v krvi, ker se lahko zaradi tega poveča tveganje za nepravilen srčni ritem;
- če imate hude bolečine v zgornjem delu trebuha in hrbta ali se pojavita slabost in bruhanje. To so lahko znaki vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Dodatno spremljanje varnosti med zdravljenjem z zdravilom Xospata

Zdravnik bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Xospata redno opravljaj preiskave krvi. Zdravnik bo pred in med zdravljenjem tudi redno preverjal delovanje vašega srca.

Otroci in mladostniki

Zdravila Xospata ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ni znano, ali je zdravilo za to starostno skupino varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Xospata

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Xospata lahko vpliva na delovanje drugih zdravil ali pa lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Xospata.

Zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro še posebej obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje tuberkuloze, kot je rifampicin;
- zdravila za zdravljenje epilepsije, kot je fenitoin;
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot so vorikonazol, pozakonazol ali itraconazol;
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, kot so eritromicin, klaritromicin ali azitromicin;
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (hipertenzije), kot sta kaptopril ali karvedilol;
- zdravila za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), kot je ritonavir;
- zdravila za zdravljenje depresije, kot so escitalopram, fluoksetin ali sertralin;
- zdravila za zdravljenje težav s srcem, kot je digoksin;
- zdravila za preprečevanje krvnih strdkov, kot je dabigatraneteksilat;
- šentjanževko (znano tudi kot *Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije.

Če običajno jemljete katero koli od teh zdravil, vam ga zdravnik lahko zamenja in predpiše drugo zdravilo, dokler se zdravite z zdravilom Xospata.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Xospata lahko škoduje nerojenemu otroku, zato ga med nosečnostjo ne smete jemati. Ženske, ki jemljejo zdravilo Xospata in lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Xospata in vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če uporabljate hormonske kontraceptive, morate hkrati uporabljati še pregradno metodo kontracepcije, kot je kondom

ali diafragma. Moški, ki se zdravijo z zdravilom Xospata in imajo partnerico, ki lahko zanosi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Xospata in vsaj 4 mesece po njem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Ni znano, ali zdravilo Xospata prehaja v materino mleko in ali lahko škoduje otroku. Med zdravljenjem z zdravilom Xospata in vsaj 2 meseca po koncu zdravljenja ne smete dojiti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po jemanju zdravila Xospata se boste morda počutili omotično. Če se to zgodi, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Xospata

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Xospata se zaužije v obliki tablet.

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Xospata morate jemati. Priporočeni odmerek je 120 mg (tri tablete) enkrat na dan. Zdravnik se lahko odloči za povečanje ali zmanjšanje odmerka, lahko pa zdravljenje tudi začasno prekine. Nadaljujte zdravljenje z odmerkom, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Jemanje zdravila Xospata

- Zdravilo Xospata vzemite enkrat na dan, in sicer vsak dan ob istem času.
- Tablete pogoltnite cele skupaj z vodo.
- Tablet ne smete lomiti ali drobiti.
- Zdravilo Xospata se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez.
- Zdravilo Xospata jemljite tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xospata, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, prenehajte z jemanjem zdravila Xospata in se obrnite na zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xospata

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xospata ob običajnem času, vzemite običajni odmerek še isti dan takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xospata

Ne prenehajte jemati zdravila Xospata, dokler vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri možni neželeni učinki so lahko resni:

- **Sindrom diferenciacije.** Takoj se obrnite na zdravnika, če imate katerega koli od naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, oteženo dihanje, izpuščaji, omotica ali vrtoglavica,

- hitro povečanje telesne teže, otekanje rok ali nog. To so lahko znaki bolezenskega stanja, ki se imenuje sindrom diferenciacije (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- **Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).** Takoj se obrnite na zdravnika, če dobite epileptični napad ali se pojavi glavobol, ki hitro postaja vse hujši, zmedenost ali težave z vidom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xospata, so poročali o občasnih primerih bolezenskega stanja, povezanega z možgani, ki se imenuje PRES (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
 - **Težave s srčnim ritmom (podaljšanje intervala QT).** Takoj se obrnite na zdravnika, če imate spremenjen srčni ritem ali če se pojavi omotica, vrtoglavica ali nezavest. Zdravilo Xospata lahko povzroči težavo s srcem, ki se imenuje podaljšanje intervala QT (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- slabost,
- zaprtje,
- utrujenost,
- otekanje zaradi zadrževanja tekočine (edem),
- izguba energije, šibkost (astenija),
- abnormalni rezultati krvnih preiskav: visoke ravni kreatin fosfokinaze v krvi (nakazuje delovanje mišic in srca), alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in/ali alkalne fosfataze v krvi (nakazuje delovanje jeter),
- bolečine v okončinah,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečine v mišicah (mialgija),
- kašelj,
- zasoplost (dispneja),
- omotica,
- nizek krvni tlak (hipotenzija).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- kopičenje tekočine okoli srca, ki lahko v hujših primerih zmanjša sposobnost srca za črpanje krvi (perikardialni izliv),
- nejasen občutek nelagodja, splošno slabo počutje,
- huda življenje ogrožajoča alergijska reakcija, npr. oteklina v ustih, na jeziku, na obrazu in v grlu, srbečica, koprivnica (anafilaktična reakcija),
- okorelost mišic,
- odvajanje manjše količine urina kot običajno, otekanje nog (znaki nenadne okvare ledvic),
- vnetje osrčnika (perikarditis),
- srčno popuščanje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xospata

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xospata

- Učinkovina je gilteritinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg gilteritiniba (v obliki fumarata).
- Druge sestavine zdravila so: manitol (E421), hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, smukec, makrogol, titanov dioksid, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Xospata in vsebina pakiranja

Xospata 40 mg filmsko obložene tablete so okrogle, svetlo rumene filmsko obložene tablete z logotipom podjetja in številko „235“, ki sta vtisnjena na eni strani tablete.

Tablete so pakirane v pretisnih omotih in so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 84 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti s po 21 filmsko obloženimi tabletami).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>