LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xospata 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg gilteritinibiä (fumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, vaaleankeltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu yrityksen logo ja numero '235'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xospata on tarkoitettu monoterapiana aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen akuutti myelooinen leukemia, jossa on FLT3-mutaatio (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Xospata-hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa vain syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen gilteritinibin ottamista potilaiden, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen AML, on saatava validoidulla testillä vahvistus FMS:n kaltaisesta tyrosiinikinaasi 3 (FLT3) -mutaatiosta (sisäinen tandem-duplikaatio [ITD] tai tyrosiinikinaasidomeeni [TKD]).

Xospata-hoito voidaan aloittaa uudelleen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen (ks. taulukko 1).

<u>Annostus</u>
Suositeltava aloitusannos on 120 mg gilteritinibiä (kolme 40 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa.

Veren koostumus, mukaan lukien kreatiinifosfokinaasi, tulee tutkia ennen hoidon aloittamista, hoidon 15. päivänä ja kuukausittain hoidon aikana.

Potilaalta tulee ottaa sydänsähkökäyrä (EKG) ennen gilteritinibihoidon aloittamista, ensimmäisen hoitojakson 8. ja 15. päivänä ja ennen seuraavien kolmen peräkkäisen hoitokuukauden aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hoitoa tulee jatkaa, kunnes Xospata-valmisteesta ei enää ole potilaalle kliinistä hyötyä, tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka. Vaste voi ilmaantua viiveellä, ja siksi hoidon jatkamista määrätyllä annoksella jopa 6 kuukauden ajan pitää harkita, jotta kliininen vaste ehtii kehittyä.

Jos vastetta ei ole saatu [potilas ei ole saavuttanut täydellistä yhdistelmäremissiota (CRc)] 4 viikon hoidon jälkeen, annos voidaan suurentaa 200 mg:aan (viisi 40 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa, jos annos on siedettävä ja sen käyttäminen on kliinisesti perusteltua.

Annoksen muuttaminen

Taulukko 1: Suosituksia Xospata-annosten pienentämisestä, hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen AML

Kriteerit	Xospata-valmisteen annostus
Erilaistumisoireyhtymä	• Kun epäillään erilaistumisoireyhtymää, anna kortikosteroideja ja aloita hemodynaaminen valvonta (ks. kohta 4.4). • Keskeytä gilteritinibin anto, jos vaikeat merkit ja/tai oireet jatkuvat yli 48 tuntia kortikosteroidien aloittamisen jälkeen. • Jatka gilteritinibihoitoa samalla annoksella, kun oireet paranevat vaikeusasteelle 2[a] tai sitä pienemmälle.
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä	• Lopeta gilteritinibin anto.
QTcF-aika > 500 ms	• Keskeytä gilteritinibin anto. • Jatka pienennetyllä gilteritinibiannoksella (80 mg tai 120 mg[b]), kun QTcF-aika palaa 30 millisekunnin sisään perustasosta tai tasolle ≤ 480 ms.
QTcF-ajan piteneminen > 30 millisekunnilla EKG:ssä 1. hoitojakson päivänä 8	• Varmista EKG:llä päivänä 9. • Jos piteneminen varmistuu, harkitse annoksen pienentämistä 80 mg:aan.
Pankreatiitti	• Keskeytä gilteritinibin anto, kunnes pankreatiitti on hoidettu. • Jatka gilteritinibihoitoa pienennetyllä annoksella (80 mg tai 120 mg[b]).
Muu vaikeusasteen 3[a] tai suuremman vaikeusasteen toksisuus, jota pidetään hoitoon liittyvänä.	• Keskeytä gilteritinibin anto, kunnes toksisuus häviää tai vähenee vaikeusasteelle 1[a]. • Jatka gilteritinibihoitoa pienennetyllä annoksella (80 mg tai 120 mg[b]).
Suunniteltu HSCT	• Keskeytä gilteritinibin anto viikko ennen HSCT:n esihoidon antamista. • Hoitoa voidaan jatkaa 30 päivää HSCT:n jälkeen, jos siirto oli onnistunut, potilaalle ei tullut asteen ≥ 2 akuuttia hylkimisreaktiota ja potilas oli saavuttanut täydellisen yhdistelmäremission[c].

a. Vaikeusaste 1 on lievä, vaikeusaste 2 on kohtalainen, vaikeusaste 3 on vaikea, vaikeusaste 4 on henkeä uhkaava.
b. Vuorokausiannos voidaan pienentää 120 mg:sta 80 mg:aan tai 200 mg:sta 120 mg:aan.
c. CRc:n määritelmä on remissio, joka pitää sisällään täydellisen remission (CR, ks. määritelmä kohdasta 5.1), CRp:n [saavutettu CR muuten, paitsi verihiutaleiden palautuminen on epätäydellistä (< 100 x 10^9/l)] ja CRi:n (saavutettu kaikki CR:n kriteerit muuten, paitsi hematologinen palautuminen on epätäydellistä; potilaalla edelleen neutropenia < 1 x 10^9/l, ja sen yhteydessä joko täydellinen verihiutaleiden palautuminen tai ei täydellistä verihiutaleiden palautumista).

Xospata on annettava suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Jos annos on jäänyt väliin tai sitä ei ole otettu tavalliseen aikaan, annos on annettava mahdollisimman pian samana päivänä ja seuraavana päivänä on palattava normaaliin aikatauluun. Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, annosta ei tule ottaa uudelleen, vaan seuraavana päivänä tulee palata normaaliin aikatauluun.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Xospata-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, sillä turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2.).

Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat
Xospata-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. $5HT_{2B}$:hen kohdistuvan *in vitro* -sitoutumisen vuoksi (ks. kohta 4.5) vaikutus alle 6 kuukauden ikäisten potilaiden sydämen kehitykseen on mahdollista.

Antotapa
Xospata otetaan suun kautta.
Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Ne pitää niellä kokonaisina veden kera, eikä niitä saa rikkoa tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erilaistumisoireyhtymä
Gilteritinibi on liitetty erilaistumisoireyhtymään (ks. kohta 4.8). Erilaistumisoireyhtymään liittyy nopea proliferaatio ja myelooisten solujen erilaistuminen, ja se saattaa hoitamattomana olla henkeä uhkaava tai fataali. Erilaistumisoireyhtymän oireita ja kliinisiä löydöksiä ovat kuume, hengenahdistus, pleuraeffuusio, perikardiumeffuusio, keuhkopöhö, hypotensio, nopea painonnousu, perifeerinen turvotus, ihottuma ja munuaisten vajaatoiminta.

Jos epäillään erilaistumisoireyhtymää, on aloitettava kortikosteroidihoito ja hemodynaaminen valvonta, kunnes oireet häviävät. Jos vaikeat oireet jatkuvat yli 48 tuntia kortikosteroidien aloittamisen jälkeen, Xospata-valmisteen käyttö pitää keskeyttää siihen asti, että oireet eivät ole enää vaikeita (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kortikosteroideja voidaan vähentää, kun oireet ovat hävinneet, ja niitä pitää antaa vähintään 3 päivää. Erilaistumisoireyhtymän oireet voivat uusiutua, jos kortikosteroidihoito lopetetaan liian aikaisin.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Xospata-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) (ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, korjaantuva neurologinen sairaus, joka voi ilmetä nopeasti kehittyvinä oireina, kuten kouristeluna, päänsärkynä, sekavuutena, näköhäiriöinä ja neurologisina häiriöinä, joissa voi ilmetä tai olla ilmenemättä hypertensiota ja psyykkisen tilan vaihtelua. Kun epäillään PRES:ää, se pitää varmistaa aivokuvantamisella, mieluiten magneettikuvauksella (MRI). Xospata-hoidon lopetus on suositeltavaa, jos potilaalle kehittyy PRES (ks. kohdat 4.2 ja 4.8.).

Pidentynyt QT-aika
Gilteritinibi on liitetty pidentyneeseen sydämen kammion repolarisaatioon (QT-aika) (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). QT-ajan pidentyminen voi ilmetä gilteritinibihoidon kolmen ensimmäisen kuukauden aikana. Siksi potilaalta tulee ottaa sydänsähkökäyrä (EKG) ennen hoidon aloittamista, ensimmäisen hoitojakson 8. ja 15. päivänä ja ennen seuraavien kolmen peräkkäisen hoitokuukauden

aloittamista. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut aiempia merkityksellisiä sydäntapahtumia. Hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa lisätä QT-ajan pidentymisriskiä. Hypokalemia tai hypomagnesemia pitää siksi hoitaa ennen Xospata-hoitoa ja sen aikana.

Xospata-valmisteen käyttö pitää keskeyttää, jos potilaan QTcF on >500 ms (ks. kohta 4.2).

Päätöksen gilteritinibihoidon aloittamisesta uudelleen QT-ajan pidentymisen jälkeen pitää perustua huolelliseen hyötyjen ja riskien arviointiin. Jos Xospata-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella, sydänsähkökäyrä (EKG) tulee ottaa hoidon 15. päivänä ja ennen seuraavien kolmen peräkkäisen hoitokuukauden aloittamista. Kliinisissä tutkimuksissa 12 potilaalla todettiin QTcF >500 ms. Kolme potilasta keskeytti hoidon ja aloitti sen uudelleen ilman, että QT-ajan pidentyminen uusiutui.

Pankreatiitti
Pankreatiittitapauksia on raportoitu. Potilaat, joilla ilmenee pankreatiittiin viittaavia merkkejä ja oireita, on arvioitava ja heitä on valvottava. Xospata-hoito pitää keskeyttää, ja sitä voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella, kun pankreatiitin merkit ja oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.2).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Gilteritinibialtistus voi lisääntyä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus Potilaita on seurattava tarkoin toksisuudenvaralta Xospata-hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset
CYP3A:n/P-glykoproteiinin indusoijien samanaikainen antaminen saattaa johtaa vähentyneeseen gilteritinibialtistukseen, jolloin riskinä on gilteritinibin tehon häviäminen. Siksi gilteritinibin samanaikaista käyttöä vahvojen CYP3A4:n/P-glykoproteiinin indusoijien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Gilteritinibin käytössä samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat vahvoja CYP3A:n, P-glykoproteiinin ja/tai rintasyöpäresistenttien proteiinien (BCRP) estäjiä (joihin kuuluvat muun muassa vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja klaritromysiini), on noudatettava varovaisuutta, sillä ne voivat lisätä gilteritinibialtistusta. On harkittava vaihtoehtoisia lääkevalmisteita, jotka eivät voimakkaasti estä CYP3A:n, P-glykoproteiinin ja/tai BCRP:n toimintaa. Tilanteissa, joissa hyväksyttäviä vaihtoehtoisia hoitoja ei ole, potilaita on seurattava tarkasti toksisuuden varalta gilteritinibin annon aikana (ks. kohta 4.5).

Gilteritinibi saattaa heikentää sellaisten lääkevalmisteiden tehoa, jotka vaikuttavat $5HT_{2B}$-reseptoreihin tai epäspesifisiin sigma-reseptoreihin. Siksi gilteritinibin samanaikaista käyttöä näiden valmisteiden kanssa pitää välttää, paitsi jos käytön katsotaan olevan välttämätöntä potilaan hoidon kannalta (ks. kohta 4.5).

Alkio- ja sikiötoksisuus ja ehkäisy
Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava tekemään raskaustesti seitsemän päivän sisällä ennen Xospata-hoidon aloittamista ja käyttämään tehokasta ehkäisyä Xospata-hoidon aikana sekä ainakin 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää. Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä Xospata-hoidon aikana sekä ainakin 4 kuukautta viimeisen Xospata-annoksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gilteritinibiä metaboloivat pääasiassa CYP3A-entsyymit, joita jotkin samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet voivat indusoida tai estää.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Xospata-valmisteeseen

CYP3A:n/P-glykoproteiinin indusoijat

Xospata-valmisteen samanaikaista käyttöä vahvojen CYP3A:n/P-glykoproteiiniin indusoijien (kuten fenytoiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman) kanssa pitää välttää, sillä ne voivat pienentää gilteritinibin pitoisuuksia plasmassa. Terveillä tutkittavilla samanaikainen rifampisiinin (600 mg), vahvan CYP3A:n/P-glykoproteiinin indusoijan, antaminen vakaassa tilassa 20 mg:n gilteritinibiannoksen kanssa pienensi gilteritinibin keskimääräistä C_{max}-arvoa 27 % ja keskimääräistä AUC_{inf}-arvoa 70 % verrattuna tutkittaviin, joille annettiin ainoastaan yksi annos gilteritinibiä (ks. kohta 4.4).

CYP3A:n, P-glykoproteiinin ja/tai BCRP:n estäjät

Vahvat CYP3A:n, P-glykoproteiinin ja/tai BCRP:n estäjät (muun muassa vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, kaptopriili, karvediloli, ritonaviiri ja atsitromysiini) voivat suurentaa gilteritinibipitoisuuksia plasmassa. Yhden 10 mg:n gilteritinibiannoksen antaminen samanaikaisesti itrakonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan), vahvan CYP3A:n, P-glykoproteiinin ja BCRP:n estäjän kanssa terveille tutkittaville suurensi keskimääräistä C_{max}-arvoa 20 %:lla ja suurensi AUC_{inf}-arvon 2,2-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, jotka saivat ainoastaan yhden gilteritinibiannoksen. Gilteritinibialtistus suureni noin 1,5-kertaiseksi potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen AML, kun gilteritinibiä annettiin samanaikaisesti vahvan CYP3A:n, P-glykoproteiinin ja/tai BCRP:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.4).

Xospata-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Gilteritinibi estäjänä tai indusoijana

Gilteritinibi ei ole CYP3A4:n estäjä tai indusoija eikä MATE1:n estäjä *in vivo*. Vaikutukset midatsolaamin (sensitiivinen CYP3A4:n substraatti) farmakokinetiikkaan eivät olleet merkittäviä (C_{max} ja AUC suurenivat noin 10 %) 15 päivän ajan kerran vuorokaudessa annetulla gilteritinibillä (300 mg) potilaille, joilla oli FLT3-mutatoitunut uusiutunut tai refraktaarinen AML. Lisäksi vaikutukset kefaleksiinin (sensitiivinen MATE1:n substraatti) farmakokinetiikkaan eivät olleet merkittäviä (C_{max} ja AUC pienenivät noin 10 %) 15 päivän ajan kerran vuorokaudessa annetulla gilteritinibillä (200 mg) potilaille, joilla oli FLT3-mutatoitunut uusiutunut tai refraktaarinen AML.

Gilteritinibi on P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OCT1:n estäjä *in vitro*. Koska kliinistä tietoa ei ole saatavilla, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että gilteritinibi voisi estää näitä kuljettajaproteiineja terapeuttisella annoksella. Varovaisuutta suositellaan jos gilteritinibiä annostellaan samanaikaisesti P-glykoproteiinin substraattien (esim. digoksiinin tai dabigatraanieteksilaatin), BCRP substraattien (esim. mitoksantroni, metotreksaatti, rosuvastatiini), tai OCT1 substraattien (esim. metformiini) kanssa.

$5HT_{2B}$-reseptori tai epäspesifinen sigma-reseptori

In vitro-tietojen perusteella gilteritinibi saattaa heikentää sellaisten lääkevalmisteiden tehoa, jotka vaikuttavat $5HT_{2B}$-reseptoriin tai epäspesifiseen sigma-reseptoriin (esimerkiksi essitalopraami, fluoksetiini, sertraliini). Siksi Xospata-valmisteen samanaikaista käyttöä näiden lääkevalmisteiden kanssa pitää välttää, paitsi jos käytön katsotaan olevan välttämätöntä potilaan hoidon kannalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan raskaustestin tekemistä seitsemän päivää ennen Xospata-hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä (keinoja, joilla raskauden todennäköisyys on alle 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukautta sen jälkeen. Ei tiedetä, heikentääkö gilteritinibi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, ja siksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää. Lisääntymiskykyisiä miehiä on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin 4 kuukautta viimeisen Xospata-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus
Gilteritinibi saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja gilteritinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Rotilla tehdyt lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, että gilteritinibi ehkäisi sikiön kasvua ja aiheutti alkioiden ja sikiöiden kuolemia ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Xospata-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö gilteritinibiä tai sen metaboliitteja ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet gilteritinibin ja sen metaboliittien erittyvän eläimen maitoon imettävillä rotilla ja leviävän imeväisten rottien kudoksiin maidon kautta (ks. kohta 5.3).

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Xospata-hoidon ajaksi ja ainakin kahdeksi kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys
Tietoja gilteritinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gilteritinibillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Xospata-valmistetta käyttävillä potilailla on raportoitu heitehuimausta, ja tämä on otettava huomioon potilaan ajokyvyn tai koneidenkäyttökyvyn arvioinnissa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Xospata-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 319 uusiutunutta tai refraktaarista AML:aa sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet vähintään yhden 120 mg:n annoksen gilteritinibiä.

Yleisimmät gilteritinibin haittavaikutukset olivat alaniiniaminotransferaasin (ALT) lisääntyminen (82,1 %), aspartaattiaminotransferaasin (AST) lisääntyminen (80,6 %), veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen (68,7 %), veren kreatiinifosfokinaasin lisääntyminen (53,9 %), ripuli (35,1 %), uupumus (30,4 %), pahoinvointi (29,8 %), ummetus (28,2 %), yskä (28,2 %), perifeerinen turvotus (24,1 %), hengenahdistus (24,1 %), heitehuimaus (20,4 %), hypotensio (17,2 %), raajojen kipu (14,7 %), astenia (13,8 %), artralgia (12,5 %) ja myalgia (12,5 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat akuutti munuaisvaurio (6,6 %), ripuli (4,7 %), ALT:n lisääntyminen (4,1 %), hengenahdistus (3,4 %), AST:n lisääntyminen (3,1 %) ja hypotensio (2,8 %). Muita kliinisesti merkittäviä vakavia haittavaikutuksia olivat muun muassa erilaistumisoireyhtymä (2,2 %), sydänsähkökäyrässä näkyvä pidentynyt QT-aika (0,9 %) ja posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (0,6 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa yleisyysluokittain. Yleisyysluokat määritellään seuraavalla tavalla: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Haittavaikutus	Kaikki arvot %	Arvot ≥ 3 %	Yleisyysluokka
Immuunijärjestelmä			
Anafylaksia	1,3	1,3	Yleinen
Hermosto			
Heitehuimaus	20,4	0,3	Hyvin yleinen
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä	0,6	0,6	Melko harvinainen
Sydän			
Sydänsähkökäyrän pidentynyt QT-aika	8,8	2,5	Yleinen
Perikardiumeffuusio	4,1	0,9	Yleinen
Sydänpussitulehdus	1,6	0	Yleinen
Sydämen vajaatoiminta	1,3	1,3	Yleinen
Verisuonisto			
Hypotensio	17,2	7,2	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yskä	28,2	0,3	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	24,1	4,4	Hyvin yleinen
Erilaistumisoireyhtymä	3,4	2,2	Yleinen
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	35,1	4,1	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	29,8	1,9	Hyvin yleinen
Ummetus	28,2	0,6	Hyvin yleinen
Maksa ja sappi			
Alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen*	82,1	12,9	Hyvin yleinen
Aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen*	80,6	10,3	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Veren kreatiinikinaasin lisääntyminen*	53,9	6,3	Hyvin yleinen
Veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen*	68,7	1,6	Hyvin yleinen
Raajojen kipu	14,7	0,6	Hyvin yleinen
Nivelkipu	12,5	1,3	Hyvin yleinen
Lihaskipu	12,5	0,3	Hyvin yleinen
Tuki- ja liikuntaelinkipu	4,1	0,3	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet			
Akuutti munuaisvaurio	6,6	2,2	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Uupumus	30,4	3,1	Hyvin yleinen
Perifeerinen turvotus	24,1	0,3	Hyvin yleinen
Astenia	13,8	2,5	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	4,4	0	Yleinen

* Yleisyys perustuu keskuslaboratorion arvoihin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Erilaistumisoireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa Xospata-hoitoa saaneesta 319 potilaasta 11:llä (3 %) ilmeni erilaistumisoireyhtymä. Erilaistumisoireyhtymään liittyy nopea proliferaatio ja myelooisten solujen erilaistuminen, ja se saattaa hoitamattomana olla henkeä uhkaava tai fataali. Xospata-hoitoa saaneilla potilailla erilaistumisoireyhtymän oireita ja kliinisiä löydöksiä olivat kuume, hengenahdistus, pleuraeffuusio, perikardiumeffuusio, keuhkopöhö, hypotensio, nopea painonnousu, perifeerinen turvotus, ihottuma ja munuaisten vajaatoiminta. Joissakin tapauksissa ilmeni samanaikaisesti Sweetin oireyhtymä. Erilaistumisoireyhtymä ilmeni aikaisimmillaan yksi päivä ja enimmillään 82 päivää Xospata-hoidon aloittamisen jälkeen ja osassa tapauksia sen kanssa havaittiin samanaikaisesti leukosytoosia. Erilaistumisoireyhtymän saaneista 11 potilaasta 9 (82 %) parani hoidon tai Xospata-annosten keskeyttämisen jälkeen. Erilaistumisoireyhtymäepäilyihin liittyvät suositukset ovat luettavissa kohdista 4.2 ja 4.4.

PRES
Kliinisissä tutkimuksissa Xospata-hoitoa saaneesta 319 potilaasta 0,6 %:lla ilmeni posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES). PRES on harvinainen, korjaantuva neurologinen sairaus, joka voi ilmetä nopeasti kehittyvinä oireina, kuten kouristeluna, päänsärkynä, sekavuutena, näköhäiriöinä ja neurologisina häiriöinä ja jossa voi ilmetä tai olla ilmenemättä hypertensiota. Oireet ovat hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

QT-ajan pidentyminen
Kliinisissä tutkimuksissa 120 mg gilteritinibiä saaneista 317 potilaasta, joilta mitattiin lähtötilanteen jälkeinen QTc-arvo, 4 potilaalla (1 %) QTcF-arvo oli > 500 ms. Lisäksi kaikilla annosmäärillä 12 potilaalla (2,3 %), joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen AML, suurin lähtötilanteen jälkeinen QTcF-aika oli > 500 ms (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Xospata-valmisteelle ei tiedetä olevan spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksissa Xospata-hoito tulee lopettaa. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja aloitettava oireiden mukainen ja elintoimintoja tukeva hoito, ottaen huomioon pitkän puoliintumisajan, jonka arvioidaan olevan 113 tuntia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX13

Vaikutusmekanismi
Gilteritinibifumaraatti on FLT3:n ja AXL:n estäjä.
Gilteritinibi estää FLT3-reseptorin signaalivälityksen ja proliferaation soluissa, joissa ilmenee eksogeenisesti FLT3-mutaatioita, kuten FLT3-ITD:tä, FLT3-D835Y:tä ja FLT3-ITD-D835Y:tä, ja se indusoi apoptoosia leukemiasoluissa, joissa ilmenee FLT3-ITD:tä.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen AML ja jotka saivat 120 mg gilteritinibiä, huomattava (> 90 %) FLT3:n fosforylaation estäminen oli nopeaa (24 tunnin sisällä ensimmäisestä annoksesta) ja pysyi käynnissä, kuten *ex vivo* plasman inhibitorisen toiminnan (PIA) analyysi osoitti.

Pidentynyt QT-aika
Pitoisuuteen liittyvä suureneminen QTcF:n lähtötilanteesta havaittiin 20–450 mg:n gilteritinibipitoisuuksilla. Ennustettu keskiarvomuutos QTcF:n lähtötilanteesta vakaalla keskiarvotasolla C_{max} (282,0 ng/ml) 120 mg:n vuorokausiannoksella oli 4,96 ms ja ylempi yksipuolinen 95 %:n CI = 6,20 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus
Uusiutunut tai refraktaarinen AML
Turvallisuutta ja tehoa arvioitiin aktiivisesti kontrolloidussa 3. vaiheen tutkimuksessa (2215-CL-0301).

ADMIRAL-tutkimus (2215-CL-0301)
ADMIRAL-tutkimus on vaiheen 3 satunnaistettu, avoin kliininen monikeskustutkimus aikuisilla potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen AML ja FLT3-mutaatio, joka on määritetty LeukoStrat® CDx FLT3 -mutaatioanalyysillä. Tässä tutkimuksessa 371 potilasta satunnaistettiin 2:1 saamaan gilteritinibiä tai yhtä seuraavista salvage-kemoterapiahoidoista (247 sai gilteritinibiä ja 124 sai salvage-kemoterapiaa):

- sytarabiini 20 mg kahdesti vuorokaudessa injektiona ihon alle (s.c.) tai laskimoon infuusiona (i.v.) 10 päivän ajan (päivät 1–10) (LoDAC)
- atsasitidiini 75 mg/m^2 kerran vuorokaudessa ihon alle tai laskimoon 7 päivän ajan (päivät 1–7)
- mitoksantroni 8 mg/m^2, etoposidi 100 mg/m^2 ja sytarabiini 1000 mg/m^2 kerran vuorokaudessa laskimoon 5 päivän ajan (päivät 1–5) (MEC)
- granulosyyttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä 300 µg/m^2 kerran vuorokaudessa ihon alle 5 päivän ajan (päivät 1–5), fludarabiini 30 mg/m^2 kerran vuorokaudessa laskimoon 5 päivän ajan (päivät 2–6), sytarabiini 2000 mg/m^2 kerran vuorokaudessa laskimoon 5 päivän ajan (päivät 2–6), idarubisiini 10 mg/m^2 kerran vuorokaudessa laskimoon 3 päivän ajan (päivät 2–4) (FLAG-Ida).

Tutkimukseen otettujen potilaiden tauti oli uusiutunut tai refraktaarinen ensi linjan AML-hoidon jälkeen ja heidät stratifioitiin aiempaan AML-hoitoon saadun vasteen ja ennakolta valitun kemoterapian (joko korkea tai matala intensiteetti) mukaan. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli erilaisia AML:ään liittyviä sytogeneettisiä poikkeavuuksia, mutta mukaan ei otettu potilaita, joilla oli akuutti promyelosyyttileukemia (APL) tai hoitoon liittyvä AML.

Tutkimukseen satunnaistettiin 16 potilasta, jotka eivät saaneet hoitoa (1 potilas gilteritinibihaarassa ja 15 potilasta kemoterapiahaarassa). Gilteritinibiä annettiin suun kautta 120 mg:n vuorokausiannoksella, kunnes toksisuus oli liian suuri tai kliinistä hyötyä ei ollut. Annosten pienentäminen oli sallittua, jotta haittavaikutuksia voitiin hallita, ja annosten suurentaminen oli sallittua sellaisille potilaille, joilla ei saatu hoitovastetta 120 mg:n aloitusannoksella.

Niistä potilaista, jotka valittiin etukäteen saamaan Salvage-kemoterapiaa, 60,5 % satunnaistettiin korkean intensiteetin ja 39,5 % matalan intensiteetin hoitoon. MEC:tä ja FLAG-Idaa annettiin enintään kahdessa jaksossa, ensimmäisen jakson hoitovasteen mukaan. LoDACia ja atsasitidiinia annettiin jatkuvissa 4 viikon jaksoissa, kunnes toksisuus oli liian suuri tai kliinistä hyötyä ei ollut.

Kahden hoitohaaran demografiset piirteet ja lähtötilanteen piirteet olivat hyvässä tasapainossa. Satunnaistamisessa mediaani-ikä oli gilteritinibihaarassa 62 vuotta (vaihteluväli 20–84 vuotta) ja Salvage-kemoterapiahaarassa 62 vuotta (vaihteluväli 19–85 vuotta). Tutkimuksessa 42 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 12 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita. 54 prosenttia potilaista oli naisia. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (59,3 %), 27,5 % aasialaisia, 5,7 % mustia, 4 % muita ja 3,5 % ei tiedossa. Suurimmalla osalla potilaista (83,8 %) ECOG-suorituskyky oli 0 tai 1. Potilailla oli seuraavat vahvistetut mutaatiot: vain FLT3-ITD (88,4 %), vain FLT3-TKD (8,4 %) tai sekä FLT3-ITD että FLT3-TKD (1,9 %). Kaksitoista prosenttia potilaista oli saanut aiempaa FLT3-estäjähoitoa. Suurimmalla osalla potilaista AML:n sytogeneettinen riski oli kohtalainen (73 %), 10 %:lla korkea, 1,3 %:lla pieni, ja 15,6 %:lla sytogeneettinen riski oli luokittelematon.

Ennen gilteritinibihoitoa 39,4 %:lla potilaista oli ensisijainen refraktaarinen AML, ja suurin osa näistä potilaista luokiteltiin refraktaarisiksi yhden kemoterapian induktiohoitojakson jälkeen, 19,7 %:lla oli uusiutunut AML allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen ja 41 %:lla oli uusiutunut AML ilman allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa.

Ensisijainen hoidon tehon päätemuuttuja lopullisessa analyysissa oli hoitoaikomuspopulaation (ITT) kokonaiselinaika mitattuna satunnaistamispäivästä mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan (analysoitujen tapahtumien määrä oli 261). Gilteritinibihaaraan satunnaistettujen potilaiden elinaika oli merkittävästi pidempi kemoterapiahaaraan verrattuna (HR 0,637; 95 % CI 0,490 – 0,830; 1-puolinen p-arvo: 0,0004). Kokonaiselinajan mediaani oli gilteritinibiä saaneilla potilailla 9,3 kuukautta ja kemoterapiaa saaneilla 5,6 kuukautta. Tehoa tukivat myös täydellisen remission (CR) määrä/ täydellinen remissio, jossa osittainen hematologinen palautuminen (CRh) (taulukko 3, kuva 1).

Taulukko 3: ADMIRAL-tutkimuksen kokonaiselinaika ja täydellinen remissio potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen AML

	Gilteritinibi (N = 247)	**Kemoterapia (N = 124)**
Selviytyminen		
Kuolemat, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Riskisuhde (95 %:n CI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-arvo (1-puolinen)	0,0004	
1 vuoden eloonjäänti, % (95 %:n CI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Täydellinen remissio		
CR[a] (95 %:n CI[b])	21,1 % (16,1; 26,7)	10,5 % (5,7; 17,3)
CRh[c] (95 %:n CI[b])	13 % (9; 17,8)	4,8 % (1,8; 10,2)
CR/CRh (95 %:n CI[b])	34 % (28,1; 40,3)	15,3 % (9,5; 22,9)

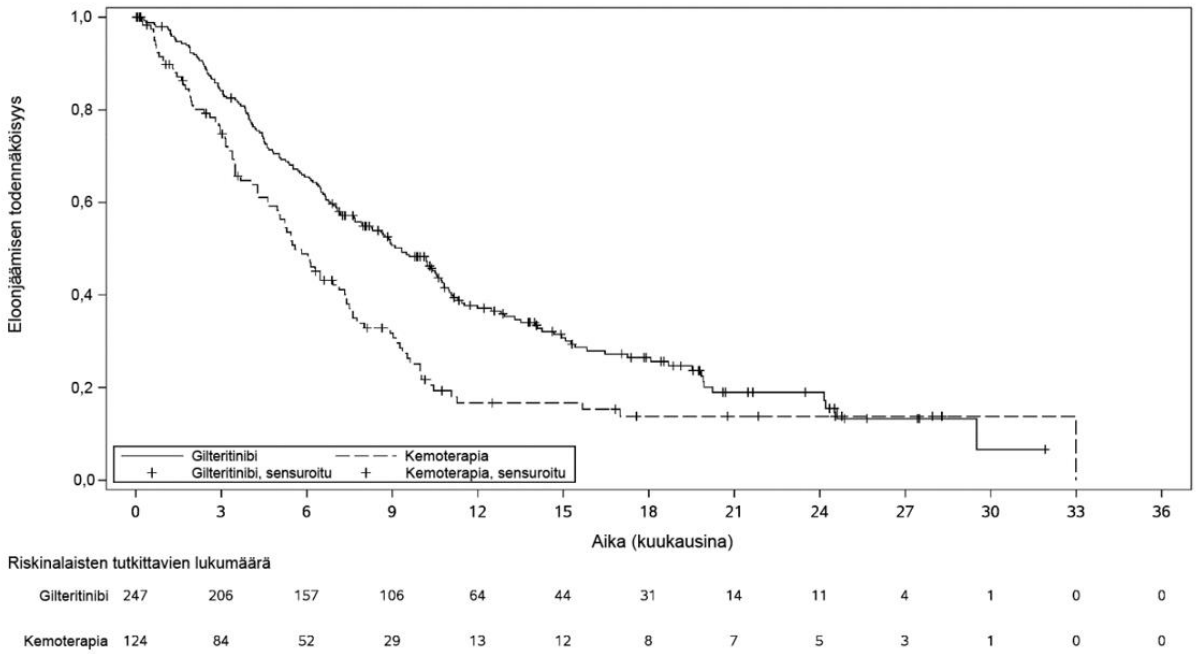
CI: luottamusväli

a. Täydellinen remissio määriteltiin seuraavasti: absoluuttinen neutrofiilimäärä ≥ 1,0 x 10^9/l, verihiutaleet ≥ 100 x 10^9/l, normaali luuytimen erittely, jossa < 5 % blasteja, oltava riippumaton punasolu- ja verihiutalesiirroista eikä näyttöä ekstramedullaarisesta leukemiasta.

b. 95 %:n CI-arvo laskettiin binomijakaumaan perustuvalla eksaktilla menetelmällä.

c. CRh määriteltiin seuraavasti: luuytimen blastit < 5 %, osittainen hematologinen palautuminen, absoluuttinen neutrofiilimäärä ≥ 0,5 x 10^9/l ja verihiutaleet ≥ 50 x 10^9/l, ei näyttöä ekstramedullaarisesta leukemiasta, eikä voitu luokitella CR:ksi.

Kuva 1: Kaplan-Meierin kaavio kokonaiselossaoloajasta ADMIRAL-tutkimuksessa



Potilaille, jotka saavuttivat CR:n/CRh:n, mediaaniaika primaarivasteeseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 0,9–10,6 kuukautta) gilteritinibiryhmässä ja 1,2 kuukautta (vaihteluväli 1–2,6 kuukautta) salvage-kemoterapiaryhmässä. Mediaaniaika CR:n/CRh:n parhaaseen vasteeseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli 0,9–16 kuukautta) gilteritinibiryhmässä ja 1,2 kuukautta (vaihteluväli 1–2,6 kuukautta) salvage-kemoterapiaryhmässä.

CHRYSALIS-tutkimus (2215-CL-0101)
Vaiheen 1/2 annoseskalaatiotutkimukseen 2215-CL-0101 (tukitutkimus) osallistui 157 potilasta, joilla oli FLT3-mutatoitunut AML ja jotka olivat aiemmin saaneet 1 tai > 1 hoitoa eri annosryhmissä (eli 80 mg, 120 mg tai 200 mg); 31,2 % oli saanut yhtä aiempaa hoitoa ja 68,8 % yli yhtä aiempaa hoitoa.

Tutkimuksessa 2215-CL-0101 yli yhtä aiempaa hoitoa saaneilla potilailla havaittu vasteosuus (CR/CRh) oli 21,4 % niillä potilailla, jotka olivat saaneet 120 mg:n annoksia ja 15,7 % niillä, jotka olivat saaneet eri annoksia. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 7,2 kuukautta niillä, joka saivat 120 mg ja 7,1 kuukautta niillä, jotka saivat eri annoksia.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xospata-valmisteen käytöstä akuutin myelooisen leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Gilteritinibin suun kautta antamisen jälkeen huippupitoisuuksia plasmassa on havaittu mediaani t_{max}:n kohdalla: noin 4–6 tunnin kohdalla terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen AML. Gilteritinibin ensimmäisen imeytymisen arvioitu imeytymisnopeus (k_a) on 0,43 h^{-1} 0,34 tunnin viiveellä perustuen populaation farmakokineettiseen mallinnukseen. Jatkuvan maksimipitoisuuden (C_{max}) mediaani on 282,0 ng/ml (CV% = 50,8), ja plasman pitoisuuskäyrän alla oleva alue 24 tunnin annosväleillä (AUC_{0-24}) on 6180 ng·h/ml (CV% = 46,4) päivittäisen 120 mg:n gilteritinibiannoksen jälkeen. Vakaat plasmatasot saavutetaan 15 päivän sisällä kerran vuorokaudessa otetuilla annoksilla noin 10-kertaisella kertymisellä.

Ruoan vaikutus
Terveillä aikuisilla gilteritinibin C_{max} ja AUC pienenivät noin 26 % ja alle 10 % tässä järjestyksessä, kun yksi 40 mg:n annos otettiin yhdessä erittäin rasvapitoisen aterian kanssa, verrattuna gilteritinibialtistukseen paaston jälkeen. Mediaani t_{max} viivästyi 2 tuntia, kun gilteritinibi otettiin erittäin rasvapitoisen aterian kanssa.

Jakautuminen
Populaatioarvio jakautumisen keskus- ja ääreistilavuudesta olivat 1 092 l ja 1 100 l tässä järjestyksessä. Nämä tiedot viittaavat siihen, että gilteritinibi jakautuu laajasti plasman ulkopuolelle, mikä saattaa viitata laajaan kudosjakautumiseen. *In vivo* plasman proteiineihin sitoutuminen on ihmisillä noin 90 % ja gilteritinibi sitoutuu ensisijaisesti albumiiniin.

Biotransformaatio
In vitro-tietoihin perustuen gilteritinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. Ihmisen ensisijaisia metaboliitteja ovat muun muassa M17 (muodostuu N-dealkylaation ja hapettumisen kautta), M16 sekä M10 (molemmat muodostuvat N-dealkylaation kautta), ja niitä on havaittu eläimillä. Mikään näistä kolmesta metaboliitista ei ylittänyt 10 %:n parenteraalista altistusta. Metaboliittien farmakologisesta toiminnasta FLT3- ja AXL-reseptoreja kohtaan ei ole saatavilla tietoja.

Kuljettajaproteiinin lääkkeidenvälinen yhteisvaikutus
In vitro-kokeet osoittivat, että gilteritinibi on P-glykoproteiinin ja BCRP:n substraatti. Gilteritinibi saattaa mahdollisesti estää BCRP:tä, P-glykoproteiinia ja OCT1:tä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio
Yhden [^{14}C] -gilteritinibiannoksen jälkeen gilteritinibiä erittyy pääasiassa ulosteeseen; ulosteessa on havaittu 64,5 % annetusta kokonaisannoksesta. Noin 16,4 % kokonaisannoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana lääkkeenä ja metaboliitteina. Gilteritinibipitoisuudet plasmassa vähenivät kaksoiseksponentiaalisesti ja puoliintumisajan odotusarvo oli 113 tuntia. Arvioitu havaittava puhdistuma (CL/F) perustuen populaatiofarmakokineettiseen malliin on 14,85 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus
Yleisesti gilteritinibi osoitti lineaarista annokseen verrannollista farmakokinetiikkaa yhden ja usean annoksen antamisen jälkeen, kun annokset olivat 20–450 mg potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen AML.

Erityisryhmät
Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin sen arvioimiseksi, miten luontaiset ja ulkoiset kovariaatit vaikuttavat ennakoituun gilteritinibialtistukseen uusiutunutta tai refraktaarista AML:aa sairastavilla potilailla. Kovariaattianalyysin mukaan ikä (20–90 vuotta) ja paino (36–157 kg) olivat tilastollisesti merkitseviä; gilteritinibialtistuksen ennakoitu muutos oli kuitenkin alle 2-kertainen.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminnan vaikutusta gilteritinibin farmakokinetiikkaan tutkittiin tutkittavilla, joilla oli lievä (Child-Pugh-luokka A) ja kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Tulokset osoittivat, että altistus vapaalle gilteritinibille lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on verrannainen altistukseen, joka havaittiin tutkittavilla, joiden maksan toiminta on normaalia. Lievän maksan vajaatoiminnan (NCI-ODWG:n määritelmä) vaikutus gilteritinibialtistukseen arvioitiin myös käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallia ja tulokset osoittavat jatkuvalla gilteritinibialtistuksella olevan hyvin pieniä eroja suhteessa tyypilliseen uusiutunutta tai refraktaarista AML:ää sairastavaan potilaaseen, jonka maksan toiminta on normaalia.

Gilteritinibiä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

Munuaisten vajaatoiminta
Gilteritinibin farmakokinetiikkaa arvioitiin viidellä henkilöllä, joilla oli vaikea (CrCL 15 - < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta ja neljällä potilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (CrCL < 15 ml/min). Gilteritinibin keskimääräisen C_{max}-arvon 1,4-kertaistuminen ja keskimääräisen AUC_{inf}-arvon 1,5-kertaistuminen havaittiin potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (n=8) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä (turvallisuusfarmakologia / toistuvan annoksen toksisuus), jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Turvallisuusfarmakologia
Rotilla havaittiin virtsaamisen vähentymistä, kun annos oli 30 mg/kg tai suurempi ja ulostamisen vähentymistä, kun annos oli 100 mg/kg. Koirilla havaittiin 10 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla piilevää verta ulosteessa, 30 mg/kg annoksella veren kalsiumpitoisuuden pienenemistä ja 100 mg/kg annoksella veren kalsiumpitoisuuden suurenemista, jota seurasi pieneneminen. Näitä muutoksia havaittiin, kun altistumistasot plasmassa olivat samat tai pienemmät kuin hoitoannoksilla. Näiden havaintojen mahdollinen kliininen merkitys on tuntematon.

Toistuvan annoksen toksisuus
Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa toksisuuden kohde-elimet olivat maha-suolikanava (verenvuotoa koirilla), lymfohematopoieettinen järjestelmä (lymfosyyttinekroosia sekä luuytimen solumäärän pienenemistä ja muutoksia hematologisissa parametreissa), silmät (tulehduksia ja mykiönsamentumia rotilla, silmänpohjan värimuutoksia koirilla,

verkkokalvon vakuolisaatiota), keuhkot (interstitiaalista pneumoniaa rotilla ja tulehdusta koirilla), munuaiset (munuaistiehyeiden muutoksia ja positiivinen virtsan piilevän veren koe) sekä maksa (hepatosyyttien vakuolisaatiota), virtsarakko (epiteelivakuolisaatio), epiteelikudos (haavoja ja tulehduksia) ja fosfolipidoosi (rottien keuhkot ja munuaiset). Näitä muutoksia havaittiin, kun altistumistasot plasmassa olivat samat tai pienemmät kuin hoitoannoksilla. Useimmat muutokset osoittivat palautumista 4 viikon toipumisvaiheen loppuun mennessä. Näiden havaintojen mahdollinen kliininen merkitys on tuntematon.

Genotoksisuus
Gilteritinibi ei indusoinut geenimutaatiota tai kromosomipoikkeamia *in vitro*. *In vivo* mikrotumatesti osoitti, että gilteritinibin on mahdollista indusoida mikrotumia hiirillä.

Lisääntymistoksisuus
Rotilla tehdyt alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimukset, joissa rotat saivat hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta, ovat osoittaneet, että gilteritinibi ehkäisi sikiön kasvua ja aiheutti alkioiden ja sikiöiden kuolemia ja teratogeenisuutta. Gilteritinibi siirtyi istukan kautta rotilla, mikä aiheutti samanlaisen radioaktiivisuuden siirtymisen sikiöön kuin emon plasmassa havaittu määrä.

Gilteritinibiä erittyi imettävien rottien maitoon, ja sen pitoisuus maidossa oli suurempi kuin emon plasmassa. Gilteritinibi jakautui maidon välityksellä imeväisten eri kudoksiin, paitsi aivoihin.

Nuorten eläinten toksisuustutkimus
Nuorten rottien toksisuustutkimuksessa pienin kuolettava annostaso (2,5 mg/kg päivässä) oli paljon pienempi kuin aikuisilla rotilla (20 mg/kg). Maha-suolikanava tunnistettiin yhdeksi kohde-elimistä, samoin kuin aikuisillakin rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
Mannitoli (E421)
Hydroksipropyyliselluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Talkki
Makrogoli
Titaanidioksidi
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

OPA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 21 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksi pakkaus sisältää 84 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1399/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 24 lokakuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa)

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Xospata-valmisteen tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa lääkärien koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, mukaan luettuna viestintämedia, jakelumenettelyt ja ohjelman muut piirteet. Potilaskortti sisältyy pakkaukseen ja sen sisältö sovitaan liitettäväksi myyntipäällysmerkintöihin (Liite III).

Koulutusmateriaali on suunnattu leukemioita, mukaan lukien AML:aa, sairastavia potilaita hoitaville hematologeille sekä AML-potilaille, joille on määrätty Xospata-valmistetta. Materiaalista valmistetta määräävät lääkärit ja potilaat saavat lisätietoa valmisteen käyttöön liittyvästä tärkeästä tunnistetusta erilaistumisoireyhtymän riskistä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Xospata on markkinoilla, ne hematologit, joiden odotetaan määräävän Xospata-valmistetta ja ne potilaat, joiden odotetaan käyttävän Xospata-valmistetta, saavat seuraavat koulutusmateriaalit:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaskortti

<u>Lääkärin koulutusmateriaali</u>:
- Valmisteyhteenveto
- Valmistetta määrääville suunnattu koulutustyökalu
    - Valmistetta määrääville suunnattu koulutustyökalu:
        - Tietoa Xospata-valmisteesta, mukaan lukien hyväksytty käyttöaihe valmisteyhteenvedon mukaisesti
        - Erilaistumisoireyhtymän merkkien ja oireiden kuvaus
        - Erilaistumisoireyhtymän hoito

<u>Potilaan tietopaketti</u>:
- Pakkausseloste
- Potilaskortti
    - Potilaskortti:
        - Tietoa potilaille siitä, että Xospata-hoito voi aiheuttaa erilaistumisoireyhtymää
        - Tämän turvallisuusteen liittyvän seikan merkkien ja oireiden kuvaus ja ohjeet siitä, milloin pitää hakeutua lääkärin hoitoon, jos epäillään erilaistumisoireyhtymää
        - Ilmoitusviesti potilasta milloin tahansa, myös hätätilanteissa, hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas käyttää Xospata-valmistetta
        - Xospata-valmistetta määränneen lääkärin yhteystiedot
        - Potilaan on pidettävä kortti mukanaan aina ja se on näytettävä kaikille terveydenhuollon ammattilaisille.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS, JOSSA ON BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xospata 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
gilteritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg gilteritinibiä (fumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Älä halkaise tai murskaa tabletteja.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1399/001 84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xospata 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xospata 40 mg tabletti
gilteritinibum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

POTILASKORTIN SISÄLTÖ

POTILASKORTTI

XOSPATA (gilteritinibi)

- Pidä tämä kortti **aina** mukanasi, etenkin matkustaessasi tai käydessäsi jonkun toisen lääkärin vastaanotolla.
- Varmista, että näytät tätä korttia lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle aina, kun tarvitset lääkärin hoitoa tai käyt sairaalassa tai lääkäriasemalla.
- Ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee mitä tahansa haittavaikutuksia, etenkin tässä kortissa mainittuja.

TÄRKEITÄ TURVALLISUUSTIETOJA POTILAILLE

Xospata voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, mm. erilaistumisoireyhtymän.
Erilaistumisoireyhtymä on verisoluihin vaikuttava tila, joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan, jos sitä ei hoideta ripeästi.
Kerro **välittömästi** lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- kuume
- hengitysvaikeudet
- ihottuma
- huimaus tai pyörrytys
- nopea painonnousu
- käsivarsien tai jalkojen turvotus.

Erilaistumisoireyhtymä voi ilmetä milloin tahansa hoidon kolmen ensimmäisen kuukauden aikana ja jo 1 päivän jälkeen hoidon aloittamisesta. Varhaisessa vaiheessa annettu lääkärin hoito voi estää tilan muuttumisen vakavammaksi.

Lääkäri seuraa vointiasi ja saattaa keskeyttää hoitosi ja/tai antaa sinulle lääkettä tilan hoitoon.

Jos sinulla on kysymyksiä hoidostasi, käänny lääkärin puoleen.

TÄRKEITÄ TIETOJA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE

- Tämä potilas saa Xospata-hoitoa (gilteritinibiä), joka voi aiheuttaa erilaistumisoireyhtymän.
- Oireita ovat kuume, hengenahdistus, pleuraeffuusio, perikardiumeffuusio, keuhkopöhö, hypotensio, nopea painonnousu, perifeerinen turvotus, ihottuma ja munuaisten vajaatoiminta.
- Jos epäillään erilaistumisoireyhtymää, on aloitettava kortikosteroidihoito ja hemodynaaminen valvonta, kunnes oireet häviävät.
- Jos vaikeat oireet jatkuvat yli 48 tuntia kortikosteroidien aloittamisen jälkeen, Xospata-valmisteen käyttö pitää keskeyttää siihen asti, että oireet eivät ole enää vaikeita.

Lisätietoja saat ottamalla yhteyttä potilaan hematologiin/onkologiin ja tutustumalla gilteritinibin valmistetietoihin osoitteessa https://www.ema.europa.eu/.

Nimi: _____
Puhelinnumero: _____
Yhteyshenkilö hätätilanteessa: _____
Yhteyshenkilön puhelinnumero: _____
Hematologin/onkologin/syöpähoitajan nimi: _____
Puhelinnumero:_____
Puhelinnumero virka-ajan ulkopuolella: _____
Sairaalan nimi: _____
Sairaalan puhelinnumero: _____

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xospata 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
gilteritinibi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Xospata on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xospata-valmistetta
3. Miten Xospata-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xospata-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xospata on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xospata on
Xospata kuuluu syöpälääkeryhmään nimeltä proteiinikinaasin estäjät. Sen vaikuttava aine on gilteritinibi.

Mihin Xospata-valmistetta käytetään
Xospata-valmistetta käytetään aikuisten akuutin myelooisen leukemian (AML) eli tiettyjen veren valkosolujen syövän hoitoon. Xospata-valmistetta käytetään, jos AML:aan liittyy muutos FLT3-nimisessä geenissä, ja sitä annetaan potilaille, joiden sairaus on uusiutunut tai ei ole parantunut aiemmalla hoidolla.

Miten Xospata toimii
AML:ssa potilaan elimistössä muodostuu suuria määriä poikkeavia valkosoluja. Gilteritinibi estää tiettyjen entsyymien (kinaasien) toiminnan epänormaaleissa soluissa, jotta ne eivät pääse lisääntymään ja kasvamaan, ja estää siten syöpää leviämästä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xospata-valmistetta

Älä ota Xospata-valmistetta
- jos olet allerginen gilteritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa heti,
- jos sinulla on joitakin seuraavista oireista: kuume, hengitysvaikeudet, ihottuma, huimaus tai heikotus, nopea painonnousu, käsien tai jalkojen turvotus. Nämä voivat olla merkkejä tilasta nimeltä erilaistumisoireyhtymä (ks. kohta 4. – Mahdolliset haittavaikutukset). Erilaistumisoireyhtymä voi ilmetä milloin tahansa Xospata-hoidon kolmen ensimmäisen

kuukauden aikana ja jo 1 päivän jälkeen Xospata-hoidon aloittamisesta. Oireyhtymän ilmetessä lääkärisi tarkkailee sinua ja voi antaa sinulle lääkettä tilan hoitamista varten. Hän saattaa myös keskeyttää Xospata-hoidon, kunnes oireet ovat lievittyneet. Nämä tiedot annetaan myös pakkauksen mukana toimitetussa potilaskortissa. On tärkeää, että pidät tämän potilaskortin mukanasi ja näytät sitä kaikille sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.
- jos sinulla on kouristuksia tai nopeasti pahenevia oireita, kuten päänsärkyä, heikentynyt vireystaso, sekavuutta, näön sumentumista tai muita näköhäiriöitä. Nämä voivat olla merkkejä tilasta nimeltä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (ks. kohta 4. – Mahdolliset haittavaikutukset). Lääkärisi voi määrittää kokeen avulla, onko sinulle kehittynyt posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) ja lopettaa Xospata-hoidon, jos enkefalopatiaoireyhtymä varmistuu.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Xospata-valmistetta,
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriö, kuten epäsäännöllinen syke tai tila nimeltä QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4. – Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos veressäsi on todettu matala kalium- tai magnesiumsuolojen taso, sillä ne voivat lisätä epänormaalin sykkeen riskiä.
- jos sinulla on voimakasta ylävatsa- ja yläselkäkipua, pahoinvointia ja oksentelua. Nämä voivat olla merkkejä haimatulehduksesta (pankreatiitista).

Lisäseuranta Xospata-hoidon aikana
Lääkäri ottaa sinulta säännöllisesti verikokeita ennen Xospata-hoitoa ja sen aikana. Hän myös tarkistaa sydäntoimintosi säännöllisesti ennen Xospata-hoitoa ja sen aikana.

Lapset ja nuoret
Älä anna Xospata-valmistetta alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä sen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole saatavilla tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xospata
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Xospata saattaa vaikuttaa näiden lääkkeiden toimintaan tai nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Xospata-valmisteen toimintaan.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos parhaillaan otat jotakin seuraavista lääkkeistä:
- tuberkuloosin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten rifampisiini,
- epilepsian hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten fenytoiini,
- sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten vorikonatsoli, posakonatsoli tai itrakonatsoli,
- bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten erytromysiini, klaritromysiini tai atsitromysiini,
- korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten kaptopriili tai karvediloli,
- HIV-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten ritonaviiri,
- masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten essitalopraami, fluoksetiini tai sertraliini,
- sydänongelmien hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten digoksiini,
- veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten dabigatraanieteksilaatti
- mäkikuisma (Hypericum perforatum), kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoidossa.

Jos tavallisesti otat jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri voi muuttaa hoitoasi ja määrätä sinulle eri lääkkeen Xospata-hoidon ajaksi.

Raskaus ja imetys
Xospata voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi, eikä sitä saa käyttää raskauden aikana. Xospata-valmistetta ottavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä

Xospata-hoidon ajan ja ainakin 6 kuukautta Xospata-hoidon päättymisen jälkeen. Jos käytät hormonaalista ehkäisyä, sinun on käytettävä myös jotakin estemenetelmää, kuten kondomia tai pessaaria. Xospata-valmistetta ottavien miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Xospata-hoidon aikana sekä ainakin 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Xospata-valmisteen erittymisestä rintamaitoon ei ole saatavilla tietoa, ja voiko se vahingoittaa vauvaasi. Älä imetä Xospata-hoidon aikana ja ainakaan 2 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Sinua saattaa pyörryttää Xospata-valmisteen ottamisen jälkeen. Jos niin käy, älä aja tai käytä koneita.

3. Miten Xospata-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Xospata-tabletit otetaan suun kautta.

Lääkäri kertoo sinulle, mitä Xospata-annosta sinun pitää ottaa. Suositeltu annos on 120 mg (kolme tablettia) kerran vuorokaudessa. Lääkäri voi päättää suurentaa tai pienentää annosta tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti. Jatka hoitoa lääkärin määräämällä annoksella.
Xospata-valmisteen ottaminen
- Ota Xospata-valmistetta kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä.
- Nielaise tabletit kokonaisina veden kera.
- Älä halkaise tai murskaa tabletteja.
- Xospata voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Jatka Xospata-valmisteen ottamista niin pitkään, kuin lääkäri on määrännyt.

Jos otat enemmän Xospata-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, lopeta Xospata-valmisteen ottaminen ja ota yhteyttä lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Xospata-valmistetta
Jos unohdat ottaa Xospata-valmistetta normaaliin aikaan, ota tavallinen annoksesi samana päivänä heti, kun muistat, ja ota seuraava annos normaaliin aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xospata-valmisteen oton
Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, paitsi jos lääkärisi määrää sinut lopettamaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.
Jotkin mahdolliset haittavaikutukset voivat olla vakavia:
- **Erilaistumisoireyhtymä.** Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista oireista: kuume, hengitysvaikeudet, ihottuma, huimaus tai heikotus, nopea painonnousu, käsien tai jalkojen turvotus. Nämä voivat olla merkkejä tilasta nimeltä erilaistumisoireyhtymä (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä).
- **Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES).** Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on kouristuksia, nopeasti paheneva päänsärky, sekavuutta, tai näköhäiriöitä. Xospata-

hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu melko harvinaisena haittavaikutuksena aivosairautta nimeltä PRES (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
- **Sydämen rytmihäiriöitä (pidentynyt QT-aika).** Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sykkeessäsi on muutoksia tai sinua huimaa, heikottaa tai tunnet olosi huonoksi. Xospata voi aiheuttaa sydänhäiriön nimeltä pidentynyt QT-aika (saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleinen (saattaa ilmetä yli yhdellä potilaalla 10:stä):
- ripuli
- pahoinvointi
- ummetus
- väsymys
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus (edeema)
- energian puute, heikkous (astenia)
- normaalista poikkeavat verikoetulokset: suuri määrä veren kreatiinikinaasia (liittyy lihasten ja sydänten toimintaan), alaniiniaminotransferaasia (ALT), aspartaattiaminotransferaasia (AST) ja/tai veren alkalista fosfataasia (liittyy maksan toimintaan)
- kipu raajoissa
- nivelkipu (artralgia)
- lihaskipu (myalgia)
- yskä
- hengenahdistus (dyspnea)
- heitehuimaus
- matala verenpaine (hypotensio).

Yleinen (saattaa ilmetä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):
- nesteen kertyminen sydämen ympärille, mikä voi runsaana heikentää sydämen pumppauskykyä (perikardiumeffuusio)
- epämääräinen huonovointisuuden ja pahoinvoinnin tunne
- vaikea hengenvaarallinen allerginen reaktio, kuten suun, kielen, kasvojen tai kurkun turvotus, kutina, nokkosihottuma (anafylaktinen reaktio)
- lihasjäykkyys
- virtsanerityksen väheneminen, jalkojen turvotus (merkkejä äkillisestä munuaisvauriosta).
- sydänpussitulehdus (perikardiitti)
- sydämen vajaatoiminta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xospata-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xospata sisältää
- Vaikuttava aine on gilteritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg gilteritinibiä (fumaraattina).
- Muut aineet ovat mannitoli (E421); hydroksipropyyliselluloosa; matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa; magnesiumstearaatti; hypromelloosi; talkki; makrogoli; titaanidioksidi; keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko
Xospata 40 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, vaaleankeltaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu yrityksen logo ja numero '235'.

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa, ja ne ovat saatavilla pakkauksissa, jotka sisältävät 84 kalvopäällysteistä tablettia (4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 21 kalvopäällysteistä tablettia).

Myyntiluvan haltija
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Alankomaat

Valmistaja
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

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

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Lietuva
Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
http://www.ema.europa.eu