

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xospata 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg gilteritiniba (u obliku gilteritinibfumarata)
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).
Okrugla, svijetložuta, filmom obložena tableta od približno 7.1 mm, s utisnutim logotipom tvrtke i oznakom „235“ na istoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xospata je indicirana kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) i mutacijom gena *FLT3* (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Xospata treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s primjenom protutumorskih terapija.

Prije primjene gilteritiniba u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om mora se validiranim testom potvrditi mutacija gena za FMS-u sličnu tirozinsku kinazu 3 (engl. *FMS-like tyrosine kinase 3*, *FLT3*) (unutarne uzastopne duplikacije [engl. *internal tandem duplication*, *ITD*] ili mutacija tirozin kinazne domene [TKD]).

Liječenje lijekom Xospata može se ponovno uvesti u bolesnika nakon presađivanja krvotvornih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, *HSCT*) (vidjeti Tablicu 1).

Doziranje

Preporučena početna doza je 120 mg gilteritiniba (tri tablete od 40 mg) jedanput na dan.

Potrebno je odrediti biokemijske parametre krvi, uključujući kreatin fosfokinazu, prije uvođenja liječenja, 15. dana i zatim jednom mjesečno tijekom trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Elektrokardiogram (EKG) treba učiniti prije uvođenja liječenja gilteritinibom, 8. i 15. dana 1. ciklusa te prije početka sljedeća tri uzastopna mjeseca liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Žene reproduktivnog potencijala treba savjetovati da naprave test na trudnoću unutar sedam dana prije početka liječenja lijekom Xospata (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ne prestane ostvarivati kliničku korist od lijeka Xospata ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Budući da odgovor može biti odgođen, treba razmotriti nastavak liječenja propisanom dozom tijekom do 6 mjeseci kako bi se osiguralo dovoljno vremena za postizanje kliničkog odgovora.

U slučaju izostanka odgovora [bolesnik nije postigao objedinjenu potpunu remisiju (engl. *composite complete remission*, CRc)] nakon 4 tjedna liječenja, doza se može povećati na 200 mg (pet tableta od 40 mg) jedanput na dan ako je bolesnik podnosi ili je to klinički potrebno.

Prilagodbe doze

Tablica 1: Preporuke za privremeni prekid primjene, smanjenje doze i obustavu liječenja lijekom Xospata u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om

Kriteriji	Doziranje lijeka Xospata
Sindrom diferencijacije	- Posumnja li se na sindrom diferencijacije, primijeniti kortikosteroide i uvesti praćenje hemodinamičkih parametara (vidjeti dio 4.4) - Privremeno prekinuti primjenu gilteritiniba ako teški znakovi i/ili simptomi potraju dulje od 48 sati nakon uvođenja kortikosteroida. - Nastaviti liječenje gilteritinibom u istoj dozi kada se znakovi i simptomi ublaže do 2.^a ili nižeg stupnja.
Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	Trajno obustaviti liječenje gilteritinibom.
QTcF interval > 500 ms	- Privremeno prekinuti primjenu gilteritiniba. - Nastaviti liječenje gilteritinibom u smanjenoj dozi (80 mg ili 120 mg^b) kada se QTcF interval vrati na vrijednost unutar 30 ms od početne vrijednosti ili na ≤ 480 ms.
Produljenje QTcF intervala za > 30 ms na EKG-u 8. dana 1. ciklusa	- Potvrditi EKG-om 9. dana - Ako se potvrdi, razmotriti smanjenje doze na 80 mg.
Pankreatitis	- Privremeno prekinuti primjenu gilteritiniba dok se pankreatitis ne povuče. - Nastaviti liječenje gilteritinibom u smanjenoj dozi (80 mg ili 120 mg^b).
Druge toksičnosti 3. ^a ili višeg stupnja koje se smatraju povezanim s liječenjem	- Privremeno prekinuti primjenu gilteritiniba dok se toksičnost ne povuče ili ublaži do 1.^a stupnja. - Nastaviti liječenje gilteritinibom u smanjenoj dozi (80 mg ili 120 mg^b).
Planirani HSCT	- Privremeno prekinuti liječenje gilteritinibom tjedan dana prije primjene protokola za kondicioniranje koji prethodi HSCT-u - Liječenje se može nastaviti 30 dana nakon HSCT-a ako je usađivanje bilo uspješno, a bolesnik nije imao akutnu reakciju presatka protiv primatelja ≥ 2. stupnja i postigao je CRc^c.

1. stupanj označava blagu, 2. stupanj umjerenu, 3. stupanj tešku, a 4. stupanj po život opasnu nuspojavu.
- Dnevna doza može se smanjiti sa 120 mg na 80 mg ili s 200 mg na 120 mg.
- CRc se definira kao stopa remisije svih slučajeva potpune remisije (vidjeti dio 5.1 za definiciju potpune remisije), potpune remisije s nepotpunim oporavkom trombocita (postignuta je potpuna remisija, ali se broj trombocita nije potpuno oporavio [$< 100 \times 10^9/l$]) i potpune remisije s nepotpunim hematološkim oporavkom (ispunjeni su svi kriteriji za potpunu remisiju osim hematološkog oporavka, koji je nepotpun i praćen rezidualnom neutropenijom [$< 1 \times 10^9/l$], uz potpuni oporavak broja trombocita ili bez njega).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka Xospata u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) jer se sigurnost i djelotvornost nisu ispitivale u toj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xospata u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Zbog vezivanja za 5HT_{2B} *in vitro* (vidjeti dio 4.5) lijek može utjecati na razvoj srca u bolesnika mlađih od 6 mjeseci.

Način primjene

Xospata je namijenjena za peroralnu primjenu.

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Tablete se ne smiju lomiti niti drobiti, već ih treba progutati cijele, s vodom.

Lijek Xospata treba uzimati svaki dan u približno isto vrijeme. Ako bolesnik propusti dozu lijeka ili je ne uzme u uobičajeno vrijeme, treba je uzeti što je prije moguće istoga dana, a zatim sutradan nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik povrati nakon primjene, ne smije uzeti još jednu dozu, nego sutradan nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom diferencijacije

Gilteritinib je povezan sa sindromom diferencijacije (vidjeti dio 4.8). Sindrom diferencijacije povezan je s brзом proliferacijom i diferencijacijom mijeloidnih stanica te može biti opasan po život ili smrtonosan ako se ne liječi. Simptomi i klinički nalazi sindroma diferencijacije uključuju vrućicu, dispneju, pleuralni izljev, perikardijalni izljev, plućni edem, hipotenziju, naglo povećanje tjelesne težine, periferni edem, osip i poremećaj bubrežne funkcije.

Ako se sumnja na sindrom diferencijacije, treba uvesti liječenje kortikosteroidima i provoditi praćenje hemodinamičkih parametara dok se simptomi ne povuku. Ako teški znakovi i/ili simptomi potraju dulje od 48 sati nakon uvođenja kortikosteroida, primjenu gilteritiniba treba prekinuti sve dok znakovi i simptomi više ne budu teški (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Kortikosteroide treba primjenjivati najmanje 3 dana, a nakon povlačenja simptoma njihova se primjena može obustaviti postupnim smanjivanjem doze. U slučaju prijevremenog prekida liječenja kortikosteroidima simptomi sindroma diferencijacije mogu se ponovno pojaviti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U bolesnika liječenih gilteritinibom prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vidjeti dio 4.8). PRES je rijedak i reverzibilan neurološki poremećaj koji se može manifestirati naglim razvojem simptoma, uključujući napadaj, glavobolju, konfuziju te vidne i neurološke smetnje, a može i ne mora biti praćen hipertenzijom i promjenom mentalnog statusa. Ako se sumnja na PRES, treba ga potvrditi oslikavanjem mozga, po mogućnosti magnetskom rezonancijom (MR). U bolesnika kod kojih se razvije PRES preporučuje se obustaviti liječenje gilteritinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Produljenje QT intervala

Gilteritinib je povezan s produljenjem repolarizacije srčane klijetke (QT intervala) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Produljenje QT intervala može se primijetiti tijekom prva tri mjeseca liječenja gilteritinibom. Stoga je potrebno učiniti elektrokardiogram (EKG) prije uvođenja liječenja, 8. i 15. dana 1. ciklusa i prije početka sljedeća tri uzastopna mjeseca liječenja. Nužan je oprez u bolesnika s relevantnim srčanim stanjima u anamnezi. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija mogu povećati rizik od produljenja QT intervala. Stoga hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju treba korigirati prije i tijekom liječenja gilteritinibom.

Primjenu gilteritiniba treba privremeno prekinuti u bolesnika kojima je QTcF > 500 ms (vidjeti dio 4.2).

Odluku o ponovnom uvođenju liječenja gilteritinibom nakon događaja produljenja QT intervala treba temeljiti na pažljivom razmatranju koristi i rizika. Ako se gilteritinib ponovno uvede u smanjenoj dozi, EKG treba učiniti nakon 15 dana primjene i prije početka sljedeća tri uzastopna mjeseca liječenja. U kliničkim je ispitivanjima 12 bolesnika imalo QTcF interval > 500 ms. U tri je bolesnika liječenje bilo privremeno prekinuto i ponovno uvedeno bez ponovnog produljenja QT intervala.

Pankreatitis

Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa. Bolesnike u kojih se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na pankreatitis treba ocijeniti i pratiti. Liječenje gilteritinibom treba privremeno prekinuti, a može se nastaviti smanjenom dozom kada se znakovi i simptomi pankreatitisa povuku (vidjeti dio 4.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Izloženost gilteritinibu se može povećati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike radi toksičnosti tijekom primjene gilteritiniba (vidjeti dio 5.2).

Interakcije

Istodobna primjena induktora CYP3A/P-gp može dovesti do smanjenja izloženosti gilteritinibu i posljedičnog rizika od nedostatne djelotvornosti. Stoga istodobnu primjenu gilteritiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/P-gp treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kada se gilteritinib propisuje istodobno s lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A, P-gp i/ili proteina rezistencije raka dojke [engl. *breast cancer resistant protein* (BCRP)] (među koje se, između ostalih, ubrajaju vorikonazol, itakonazol, posakonazol i klaritromicin), jer oni mogu povećati izloženost gilteritinibu. Treba razmotriti primjenu drugih lijekova koji nisu snažni inhibitori CYP3A, P-gp i/ili BCRP-a. Ako ne postoje druge zadovoljavajuće terapijske mogućnosti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave toksičnosti tijekom primjene gilteritiniba (vidjeti dio 4.5).

Gilteritinib može oslabiti učinke lijekova koji djeluju ciljano na receptor 5HT_{2B} ili nespecifične sigma receptore. Stoga istodobnu primjenu gilteritiniba s tim lijekovima treba izbjegavati, osim u slučajevima kada se ona smatra neophodnom za liječenje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Embriofetalna toksičnost i kontracepcija

Trudnice treba upozoriti na mogući rizik za plod (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da naprave test na trudnoću unutar sedam dana prije početka liječenja gilteritinibom te da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja gilteritinibom i još najmanje 6 mjeseci po završetku liječenja. Žene koje primjenjuju hormonske kontraceptive trebaju uz njih koristiti i mehaničku metodu kontracepcije. Bolesnicima čije su partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze gilteritiniba.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Gilteritinib se prvenstveno metabolizira djelovanjem enzima CYP3A, čiju aktivnost može inducirati ili inhibirati niz lijekova koji se primjenjuju istodobno.

Učinci drugih lijekova na lijek Xospata

Induktori CYP3A/P-gp

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Xospata i snažnih induktora CYP3A/P-gp (npr. fenitoina, rifampina i gospine trave) jer oni mogu sniziti plazmatske koncentracije gilteritiniba. U zdravih je ispitanika istodobna primjena rifampicina (600 mg), snažnog induktora CYP3A/P-gp, do postizanja stanja dinamičke ravnoteže s jednokratnom dozom gilteritiniba od 20 mg snizila srednju vrijednost $C_{\max}$ gilteritiniba za 27% i srednju vrijednost $AUC_{\inf}$ za 70% u odnosu na ispitanike koji su primili samo jednokratnu dozu gilteritiniba (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP3A, P-gp i/ili BCRP-a

Snažni inhibitori CYP3A, P-gp i/ili BCRP-a (npr. vorikonazol, itraconazol, posakonazol, klaritromicin, eritromicin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azitromicin) mogu povisiti plazmatske koncentracije gilteritiniba. Jednokratna doza gilteritiniba od 10 mg primijenjena istodobno s itraconazolom (200 mg jedanput na dan tijekom 28 dana), snažnim inhibitorom CYP3A, P-gp i/ili BCRP-a, u zdravih ispitanika povisila je srednju vrijednost $C_{\max}$ za približno 20% i srednju vrijednost $AUC_{\inf}$ 2,2 puta u odnosu na primjenu samo jednokratne doze gilteritiniba. Izloženost gilteritinibu u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om povećala se približno 1,5 puta kada se primjenjivao istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A, P-gp i/ili BCRP-a (vidjeti dio 4.4).

Učinci lijeka Xospata na druge lijekove

Gilteritinib kao inhibitor ili induktor

In vivo gilteritinib nije ni inhibitor ni induktor CYP3A4, kao ni inhibitor prijenosnika MATE1. Farmakokinetika midazolama (osjetljivog supstrata CYP3A4) nije se značajno promijenila ($C_{\max}$ i AUC povećali su se za približno 10%) nakon primjene gilteritiniba (300 mg) jedanput na dan tijekom 15 dana u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om i mutacijom gena *FLT3*. Isto tako, farmakokinetika cefaleksina (osjetljivog supstrata prijenosnika MATE1) nije se značajno promijenila ($C_{\max}$ i AUC smanjili su se za manje od 10%) nakon primjene gilteritiniba (200 mg) jedanput na dan tijekom 15 dana u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om i mutacijom gena *FLT3*.

Gilteritinib je inhibitor P-gp, BCRP-a i prijenosnika OCT1 *in vitro*. Budući da nema kliničkih podataka, ne može se isključiti mogućnost da gilteritinib u terapijskoj dozi inhibira te prijenosnike. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene gilteritiniba i supstrata P-gp (npr. digoksina, dabigatraneteksilata), BCRP-a (npr. mitoksantrona, metotreksata, rosuvastatina) i prijenosnika OCT1 (npr. metformina).

Receptor 5HT_{2B} ili nespecifičan sigma receptor

Prema podacima *in vitro*, gilteritinib može smanjiti učinke lijekova koji ciljano djeluju na receptor 5HT_{2B} ili nespecifičan sigma receptor (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina npr. escitalopram, fluoksetin, sertralin). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tih lijekova i gilteritiniba, osim u slučajevima kada se ona smatra neophodnom za liječenje bolesnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi preporučuje se napraviti test na trudnoću sedam dana prije početka liječenja gilteritinibom. Ženama reproduktivne dobi preporučuje se da koriste učinkovitu kontracepciju (metode uz koje stopa trudnoće iznosi manje od 1%) tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja. Nije poznato može li gilteritinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa bi žene koje koriste hormonsku kontracepciju uz nju trebale koristiti i mehaničku metodu kontracepcije. Muškarcima reproduktivne

dobi preporučuje se da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze gilteritiniba (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Gilteritinib može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Nema podataka ili su podaci o primjeni gilteritiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja učinaka na reprodukciju provedena na štakorima pokazala su da je gilteritinib uzrokovao supresiju rasta fetusa, smrt embrija i fetusa te teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Primjena gilteritiniba ne preporučuje se u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se gilteritinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da su se gilteritinib i njegovi metaboliti izlučivali u mlijeko ženki štakora u laktaciji i da su se putem mlijeka distribuirali u tkiva mladunčadi štakora (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja gilteritinibom i još najmanje dva mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku gilteritiniba na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gilteritinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji su uzimali gilteritinib prijavljena je omaglica, što treba uzeti u obzir prilikom ocjenjivanja bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Xospata ocjenjivala se u 319 bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om koji su primili najmanje jednu dozu od 120 mg gilteritiniba.

Najčešće nuspojave gilteritiniba bile su povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) (82,1%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) (80,6%), povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (68,7%), povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (53,9%), proljev (35,1%), umor (30,4%), mučnina (29,8%), konstipacija (28,2%), kašalj (28,2%), periferni edem (24,1%), dispneja (24,1%), omaglica (20,4%), hipotenzija (17,2%), bol u ekstremitetu (14,7%), astenija (13,8%), artralgija (12,5%) i mialgija (12,5%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su akutno oštećenje bubrega (6,6%), proljev (4,7%), povišene vrijednosti ALT-a (4,1%), dispneja (3,4%), povišene vrijednosti AST-a (3,1%) i hipotenzija (2,8%). Druge klinički značajne ozbiljne nuspojave uključivale su sindrom diferencijacije (2,2%), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (0,9%) i sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (0,6%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Svi stupnjevi %	≥ 3. stupanj %	Kategorija učestalosti
Poremećaji imunološkog sustava			
anafilaktička reakcija	1,3	1,3	često
Poremećaji živčanog sustava			
omaglica	20,4	0,3	vrlo često
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	0,6	0,6	manje često
Srčani poremećaji			
produljenje QT intervala na elektrokardiogramu	8,8	2,5	često
perikardijalni izljev	4,1	0,9	često
perikarditis	1,6	0	često
zatajenje srca	1,3	1,3	često
Krvožilni poremećaji			
hipotenzija	17,2	7,2	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
kašalj	28,2	0,3	vrlo često
dispneja	24,1	4,4	vrlo često
sindrom diferencijacije	3,4	2,2	često
Poremećaji probavnog sustava			
proljev	35,1	4,1	vrlo često
mučnina	29,8	1,9	vrlo često
konstipacija	28,2	0,6	vrlo često
Poremećaji jetre i žuči			
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze*	82,1	12,9	vrlo često
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze*	80,6	10,3	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi*	53,9	6,3	vrlo često
povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi*	68,7	1,6	vrlo često
bol u ekstremitetu	14,7	0,6	vrlo često
artralgija	12,5	1,3	vrlo često
mialgija	12,5	0,3	vrlo često
mišićno-koštana bol	4,1	0,3	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
akutno oštećenje bubrega	6,6	2,2	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	30,4	3,1	vrlo često
periferni edem	24,1	0,3	vrlo često
astenija	13,8	2,5	vrlo često
malaksalost	4,4	0	često

*Učestalost se temelji na vrijednostima utvrđenima u središnjem laboratoriju.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom diferencijacije

Od 319 bolesnika liječenih lijekom Xospata u kliničkim ispitivanjima, u njih 11 (3%) javio se sindrom diferencijacije. Sindrom diferencijacije povezan je s brзом proliferacijom i diferencijacijom mijeloidnih stanica te može biti opasan po život ili smrtonosan ako se ne liječi. Simptomi i klinički nalazi sindroma diferencijacije u bolesnika liječenih lijekom Xospata uključivali su vrućicu, dispneju, pleuralni izljev, perikardijalni izljev, plućni edem, hipotenziju, brzo povećanje tjelesne težine, periferni edem, osip i poremećaj bubrežne funkcije. U nekim se slučajevima istodobno javila i akutna febrilna neutrofilna dermatitoza. Sindrom diferencijacije javljao se u razdoblju od samo jednog dana pa sve do 82 dana nakon uvođenja lijeka Xospata, a opažen je uz popratnu leukocitozu ili bez nje. Od

11 bolesnika koji su imali sindrom diferencijacije, njih 9 (82%) oporavilo se nakon liječenja ili privremenog prekida primjene lijeka Xospata. Za preporuke u slučaju sumnje na sindrom diferencijacije vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

PRES

Od 319 bolesnika liječenih lijekom Xospata u kliničkim ispitivanjima, njih 0,6% imalo je sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). PRES je rijedak i reverzibilan neurološki poremećaj koji se može manifestirati naglim razvojem simptoma, uključujući napadaj, glavobolju, konfuziju te vidne i neurološke smetnje, a može i ne mora biti praćen hipertenzijom. Simptomi su se povukli nakon obustave liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Produljenje QT intervala

Od 317 bolesnika liječenih lijekom Xospata u dozi od 120 mg kojima je određena vrijednost QTc intervala nakon početka kliničkih ispitivanja, 4 bolesnika (1%) imala su QTcF interval > 500 ms. Nadalje, ukupno je kod primjene svih doza 12 bolesnika (2,3%) s relapsnim/refraktornim AML-om imalo maksimalan QTcF interval nakon početka ispitivanja od > 500 ms (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za lijek Xospata. U slučaju predoziranja, liječenje lijekom Xospata treba prekinuti. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko i potporno liječenje, uzimajući u obzir dugi poluvijek lijeka, za koji se procjenjuje da iznosi 113 sati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori proteinskih kinaza, ATK oznaka: L01EX13

Mehanizam djelovanja

Gilteritinibfumarat je inhibitor FLT3 i AXL-a.

Gilteritinib inhibira signalizaciju putem receptora FLT3 i njegovu proliferaciju u stanicama koje egzogeno ekspimiraju FLT3, uključujući FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a inducira i apoptozu u leukemijskim stanicama koje ekspimiraju FLT3-ITD.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om koji su primali gilteritinib u dozi od 120 mg brzo je postignuta (unutar 24 sata nakon prve doze) značajna (> 90%) i održana inhibicija fosforilacije FLT3, što je okarakterizirano testom inhibicijske aktivnosti u plazmi *ex vivo*.

Produljenje QT intervala

Kod primjene doza gilteritiniba od 20 do 450 mg opaženo je koncentracijom uvjetovano povećanje promjene QTcF intervala od početne vrijednosti. Predviđena srednja vrijednost promjene QTcF intervala od početne vrijednosti kod srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže

(282,0 ng/ml) uz dozu od 120 mg na dan iznosila je 4,96 ms, uz gornju granicu jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti od 6,20 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsni ili refraktorni AML

Djelotvornost i sigurnost ocjenjivale su se u aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 (2215-CL-0301).

Ispitivanje ADMIRAL (2215-CL-0301)

Ispitivanje ADMIRAL otvoreno je multicentrično, randomizirano kliničko ispitivanje faze 3 u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om i mutacijom gena *FLT3* potvrđenom testom *LeukoStrat[®] CDx FLT3 Mutation Assay*. U tom je ispitivanju 371 bolesnik bio randomiziran u omjeru 2:1 za primanje gilteritiniba ili jedne od sljedećih spasonosnih kemoterapija (247 u skupini liječenoj gilteritinibom i 124 u skupini liječenoj spasonosnom kemoterapijom):

- citarabin u dozi od 20 mg dvaput na dan, supkutanom (s.c.) injekcijom ili intravenskom (i.v.) infuzijom, tijekom 10 dana (od 1. do 10. dana) (LoDAC)
- azacitidin u dozi od 75 mg/m² jedanput na dan, s.c. ili i.v., tijekom 7 dana (od 1. do 7. dana)
- mitoksantron u dozi od 8 mg/m², etopozid u dozi od 100 mg/m² i citarabin u dozi od 1000 mg/m² jedanput na dan i.v. tijekom 5 dana (od 1. do 5. dana) (MEC)
- faktor stimulacije kolonije granulocita u dozi od 300 µg/m² jedanput na dan s.c. tijekom 5 dana (od 1. do 5. dana), fludarabin u dozi od 30 mg/m² jedanput na dan i.v. tijekom 5 dana (od 2. do 6. dana), citarabin u dozi od 2000 mg/m² jedanput na dan i.v. tijekom 5 dana (od 2. do 6. dana), idarubicin u dozi od 10 mg/m² jedanput na dan i.v. tijekom 3 dana (od 2. do 4. dana) (FLAG-Ida)

Uključeni bolesnici imali su relapsnu ili refraktornu bolest nakon prve linije liječenja za AML te su bili stratificirani prema odgovoru na prethodno liječenje za AML i unaprijed odabranoj kemoterapiji, tj. terapiji visokog ili niskog intenziteta. Iako su u ispitivanju sudjelovali bolesnici s različitim citogenetskim abnormalnostima povezanim s AML-om, u njega nisu bili uključeni bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) ili AML-om povezanim s liječenjem.

Šesnaest je bolesnika bilo randomizirano, ali ne i liječeno u ispitivanju (1 bolesnik u skupini koja je primala gilteritinib i 15 njih u skupini liječenoj kemoterapijom). Gilteritinib se primjenjivao peroralno u početnoj dozi od 120 mg na dan do pojave neprihvatljive toksičnosti ili izostanka kliničke koristi. Bilo je dopušteno smanjiti dozu radi zbrinjavanja nuspojava ili je povećati u bolesnika koji nisu odgovorili na početnu dozu od 120 mg.

Među bolesnicima koji su unaprijed bili odabrani za primanje spasonosne kemoterapije, njih 60,5% bilo je randomizirano za terapiju visokog intenziteta, a njih 39,5% za terapiju niskog intenziteta. Protokoli MEC i FLAG-Ida davali su se tijekom najviše dva ciklusa, ovisno o odgovoru na prvi ciklus. LoDAC i azacitidin davali su se u neprekidnim 4-tjednim ciklusima do pojave neprihvatljive toksičnosti ili izostanka kliničke koristi.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene u obje liječene skupine. Medijan dobi u trenutku randomizacije iznosio je 62 godine (raspon: 20 – 84 godine) u skupini liječenoj gilteritinibom te 62 godine (raspon: 19 – 85 godina) u skupini koja je primala spasonosnu kemoterapiju. U ispitivanju je 42% bolesnika imalo 65 ili više godina, a njih 12% bilo je u dobi od 75 ili više godina. Pedeset i četiri posto (54%) bolesnika bile su žene. Većina bolesnika u ispitivanju bili su bijelci (59,3%), 27,5% njih bili su Azijci, 5,7% crnci, 4% druge rase, a u 3,5% ispitanika rasa je bila nepoznata. Većina bolesnika (83,8%) imala je funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Bolesnici su imali sljedeće potvrđene mutacije: samo FLT3-ITD (88,4%), samo FLT3-TKD (8,4%) ili i FLT3-ITD i FLT3-TKD (1,9%). Dvanaest posto (12%) bolesnika prethodno se liječilo nekim drugim inhibitorom FLT3. Većina je bolesnika imala AML srednjeg citogenetskog rizika (73%), 10% njih imalo je

nepovoljnu citogenetiku, 1,3% imalo je povoljnu citogenetiku, a u 15,6% bolesnika citogenetski rizik nije bio klasificiran.

Prije liječenja gilteritinibom 39,4% bolesnika imalo je primarni refraktorni AML i većina je njih svrstana u kategoriju bolesnika s refraktornom bolešću nakon 1 ciklusa uvodnog kemoterapijskog liječenja, 19,7% njih imalo je relaps AML-a nakon alogenog presađivanja krvotvornih matičnih stanica (HSCT), a 41% bolesnika imalo je relaps AML-a bez alogenog HSCT-a.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u završnoj analizi bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT), mjereno od datuma randomizacije do smrti zbog bilo kojeg uzroka (broj analiziranih događaja: 261). Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu gilteritinibom imali su značajno dulje preživljenje nego oni u skupini koja je primala kemoterapiju (HR: 0,637; 95% CI: 0,490 – 0,830; jednostrana p-vrijednost: 0,0004). Medijan OS-a iznosio je 9,3 mjeseca u bolesnika koji su primali gilteritinib te 5,6 mjeseci u onih liječenih kemoterapijom. U prilog djelotvornosti dodatno su govorili su i podaci o stopi potpune remisije (engl. *complete remission*, CR) / potpune remisije uz djelomičan hematološki oporavak (CRh) (Tablica 3, Slika 1).

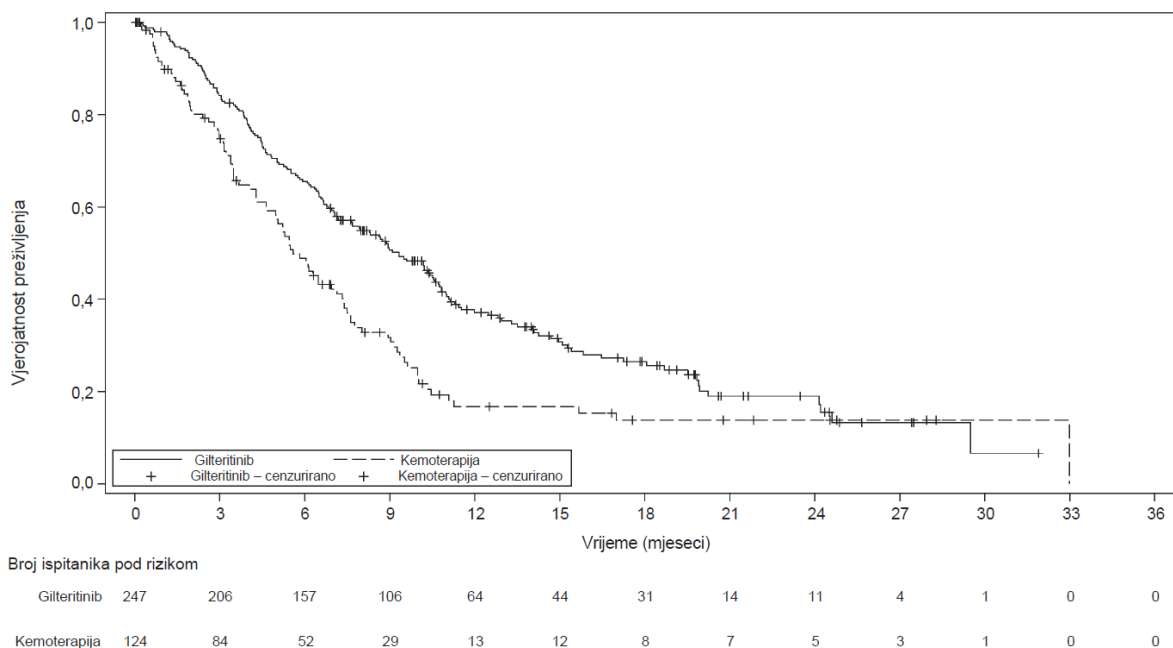
Tablica 3: Ukupno preživljenje i potpuna remisija u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om u ispitivanju ADMIRAL

	Gilteritinib (N=247)	Kemoterapija (N=124)
Ukupno preživljenje		
Smrtni slučajevi, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Medijan u mjesecima (95% CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-vrijednost (jednostrana)	0,0004	
1-godišnja stopa preživljenja, % (95% CI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Potpuna remisija		
CR ^a (95% CI ^b)	21,1% (16,1; 26,7)	10,5% (5,7; 17,3)
CRh ^c (95% CI ^b)	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
CR/CRh (95% CI ^b)	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

- CR se definirao kao apsolutni broj neutrofila $\geq 1,0 \times 10^9/l$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$, uredna diferencijalna slika koštane srži uz $< 5\%$ blasta, neovisnost o transfuzijama eritrocita i trombocita te nepostojanje dokaza ekstramedularne leukemije.
- Stopa 95%-tnog CI izračunavala se egzaktnom metodom utemeljenom na binomnoj distribuciji.
- CRh se definirao kao $< 5\%$ blasta u koštanoj srži, djelomičan hematološki oporavak, apsolutan broj neutrofila $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$, nepostojanje dokaza ekstramedularne leukemije i nije se mogao klasificirati kao CR.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju ADMIRAL



Među bolesnicima koji su postigli CR/CRh, medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 3,7 mjeseci (raspon: 0,9 – 10,6 mjeseci) u skupini liječenoj gilteritinibom te 1,2 mjeseca (raspon: 1 – 2,6 mjeseci) u skupini koja je primala spasonosnu kemoterapiju. Medijan vremena do CR/CRh kao najboljeg odgovora iznosio je 3,8 mjeseci (raspon: 0,9 – 16 mjeseci) u skupini liječenoj gilteritinibom te 1,2 mjeseca (raspon: 1 – 2,6 mjeseci) u skupini koja je primala spasonosnu kemoterapiju.

Ispitivanje CHRYSALIS (2215-CL-0101)

U potpornom ispitivanju faze 1/2 u kojem se doza postupno povećavala (2215-CL-0101), 157 bolesnika s AML-om i mutacijom gena *FLT3* koji su prethodno primili ≥ 1 liniju terapije bilo je uključeno u skupinu koja je objedinjavala sve doze (tj. 80 mg, 120 mg ili 200 mg); 31,2% bolesnika prethodno je primilo jednu liniju liječenja, a njih 68,8% više od jedne linije liječenja.

Stopa odgovora (CR/CRh) opažena u ispitivanju 2215-CL-0101 u bolesnika koji su prethodno primili više od jedne linije liječenja iznosila je 21,4% za dozu od 120 mg te 15,7% za objedinjene doze. Medijan OS-a iznosio je 7,2 mjeseca za dozu od 120 mg te 7,1 mjesec za objedinjene doze.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xospata u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje akutne mijeloične leukemije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene gilteritiniba u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om vršne plazmatske koncentracije opažene su uz medijan t_{max} od približno 4 – 6 sati. Prema populacijskom farmakokinetičkom modeliranju, gilteritinib podliježe apsorpciji prvog reda, uz procijenjenu brzinu apsorpcije (k_a) od $0,43 \text{ h}^{-1}$ i vrijeme kašnjenja od 0,34 sata. Medijan maksimalne koncentracije (C_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene gilteritiniba u dozi od 120 mg jedanput na dan iznosi 282,0 ng/ml ($CV\% = 50,8$), dok površina ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom 24 satnog intervala doziranja (AUC_{0-24}) iznosi 6180 ng·h/ml ($CV\% = 46,4$). Razine u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 15 dana primjene jedanput na dan, uz približno deseterostruku akumulaciju.

Učinak hrane

Kod primjene jedne doze gilteritiniba od 40 mg uz obrok s visokim udjelom masnoća u zdravih odraslih osoba, $C_{\max}$ gilteritiniba smanjio se za približno 26%, a AUC za manje od 10% u odnosu na primjenu gilteritiniba natašte. Medijan $t_{\max}$ produljio se za 2 sata kada se gilteritinib primjenjivao uz obrok s visokim udjelom masnoća.

Distribucija

Procijenjeni centralni i periferni volumen distribucije u populaciji iznosio je 1092 l odnosno 1100 l. Ti podaci ukazuju na to da se gilteritinib opsežno distribuira izvan plazme, što bi moglo upućivati na opsežnu distribuciju u tkiva. Vezivanje za proteine u plazmi ljudi *in vivo* iznosi približno 90%, pri čemu se gilteritinib prvenstveno vezuje za albumin.

Biotransformacija

Prema podacima *in vitro*, gilteritinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Primarni metaboliti u ljudi uključuju M17 (nastaje N-dealkilacijom i oksidacijom), M16 i M10 (oba nastaju N-dealkilacijom), a ti su metaboliti opaženi i u životinja. Nijedan od ta tri metabolita nije premašio 10% ukupne izloženosti ishodišnom spoju. Farmakološko djelovanje tih metabolita na receptore FLT3 i AXL nije poznato.

Interakcije između prijenosnika i lijeka

Pokusi provedeni *in vitro* pokazali su da je gilteritinib supstrat P-gp i BCRP-a. Gilteritinib bi u klinički značajnim koncentracijama mogao inhibirati BCRP, P-gp i OCT1 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon primjene jedne doze [^{14}C]-gilteritiniba, gilteritinib se prvenstveno izlučuje u feces, u kojem je pronađeno 64,5% ukupne primijenjene doze. Približno 16,4% ukupne doze izlučilo se kroz mokraću u obliku neizmijenjenog lijeka i metabolita. Plazmatske koncentracije gilteritiniba opadale su bieksponecijalno, uz procijenjenu srednju vrijednost poluvijeka u populaciji od 113 sati. Procijenjeni prividni klirens (CL/F) prema populacijskom farmakokinetičkom modelu iznosi 14,85 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene pojedinačnih i ponovljenih doza u rasponu od 20 do 450 mg u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om gilteritinib je općenito pokazivao linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi.

Posebne populacije

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza kako bi se ocijenio utjecaj intrinzičnih i ekstrinzičnih kovarijata na predviđenu izloženost gilteritinibu u bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om. Analiza kovarijata ukazala je na to da su dob (20 – 90 godina) i tjelesna težina (36 – 157 kg) bili statistički značajni parametri; međutim, predviđena promjena u izloženosti gilteritinibu bila je manje nego dvostruka.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku gilteritiniba ocjenjivao se u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A) i umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Rezultati ukazuju na to da je izloženost nevezanom gilteritinibu u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije usporediva s onom u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Učinak blagog oštećenja jetrene funkcije (koje se definiralo prema kriterijima Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG]) na izloženost gilteritinibu ocjenjivao se i uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela, a rezultati su pokazali neznatnu razliku u predviđenoj izloženosti gilteritinibu u stanju

dinamičke ravnoteže u odnosu na tipičnog bolesnika s relapsnim ili refraktornim AML-om i normalnom jetrenom funkcijom.

Gilteritinib se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika gilteritiniba procijenjena je u petero ispitanika s teškim (CrCL 15 – <30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega i u četiri ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (CrCL <15 ml/min). Povećanje srednje vrijednosti C_{max} od 1,4 puta i povećanje srednje vrijednosti AUC_{inf} gilteritiniba od 1,5 puta bilo je primijećeno u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bubrežne bolesti u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (n=8) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja (sigurnosna farmakologija / toksičnost ponovljenih doza) pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Sigurnosna farmakologija

U štakora je opaženo smanjeno mokrenje pri dozama od 30 mg/kg i više te smanjena defekacija pri dozi od 100 mg/kg. U pasa je zabilježen pozitivan nalaz na okultno krvarenje u fecesu pri dozama od 10 mg/kg i više te snižena koncentracija kalcija u krvi pri dozi od 30 mg/kg, dok je pri dozi od 100 mg/kg opažena salivacija te porast iza kojega je uslijedio pad koncentracije kalcija u krvi. Te su promjene opažene pri razinama izloženosti u plazmi koje su bile slične kliničkim razinama izloženosti ili niže od njih. Mogući klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima, ciljni organi za toksičnost uključivali su probavni sustav (krvarenje u pasa), limfohematopoetski sustav (nekroza limfocita i hipocelularnost koštane srži praćena promjenama hematoloških parametara), oko (upala i zamućenje leće u štakora, promjena boje fundusa u pasa, vakuolizacija mrežnice), pluća (intersticijska pneumonija u štakora i upala u pasa), bubreg (promjene na bubrežnim tubulima uz pozitivan nalaz na okultno krvarenje u mokraći) i jetru (vakuolizacija hepatocita), mokraćni mjehur (vakuolizacija epitela), epitelno tkivo (ulceracija i upala) te fosfolipidozu (pluća i bubrezi u štakora). Te su promjene opažene pri razinama izloženosti u plazmi koje su bile slične kliničkim razinama izloženosti ili niže od njih. Reverzibilnost većine tih promjena primijećena je do kraja 4-tjednog razdoblja oporavka. Mogući klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Genotoksičnost

Gilteritinib nije inducirao mutaciju gena ni kromosomske aberacije *in vitro*. Mikronukleusni test *in vivo* pokazao je da gilteritinib može inducirati mikronukleuse u miševa.

Reproduktivna toksičnost

Gilteritinib je uzrokovao supresiju rasta fetusa, inducirao smrt embrija i fetusa te se pokazao teratogenim u ispitivanjima embriofetalnog razvoja na štakorima pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti. U štakora je opažen prijenos gilteritiniba kroz posteljicu, što je dovelo do prijenosa radioaktivnosti na fetus, koja je bila slična onoj opaženoj u majčinoj plazmi.

Gilteritinib se izlučio u mlijeko ženki štakora u laktaciji, pri čemu su koncentracije u mlijeku bile više od onih u majčinoj plazmi. Gilteritinib se putem mlijeka distribuirao u različita tkiva mladunaca štakora koji su sisali, osim u mozak.

Ispitivanja toksičnosti na juvenilnim životinjama

U ispitivanju toksičnosti na juvenilnim štakorima minimalna letalna doza (2,5 mg/kg na dan) bila je mnogo manja od one u odraslih štakora (20 mg/kg na dan). Probavni sustav utvrđen je kao jedan od ciljnih organa, slično kao i u odraslih štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
talk
makrogol
titanijev dioksid
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na posebnoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC/Al blisteri koji sadrže 21 filmom obloženu tabletu.

Jedno pakiranje sadrži 84 filmom obložene tablete.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1399/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Xospata u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog materijala za liječnike, uključujući komunikacijska sredstva, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa. Kartica s upozorenjima za bolesnika bit će dio pakiranja, a njezin će se sadržaj dogovoriti u sklopu označivanja (Prilog III.).

Edukacijski materijal namijenjen je hematolozima koji liječe bolesnike s različitim oblicima leukemije, uključujući AML, te bolesnicima s AML-om kojima je propisana Xospata, a njegova je svrha dodatno informirati liječnike koji propisuju lijek i bolesnike o važnom utvrđenom riziku od sindroma diferencijacije.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici gdje je Xospata stavljena u promet hematolozi za koje se očekuje da će propisivati lijek Xospata i bolesnici za koje se očekuje da će ga uzimati dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Edukacijski materijal za liječnike
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Edukacijski materijal namijenjen liječnicima koji propisuju lijek
 - Edukacijski materijal namijenjen liječnicima koji propisuju lijek:
 - informacije o lijeku Xospata, uključujući odobrenu indikaciju prema sažetku opisa svojstava lijeka
 - opis znakova i simptoma sindroma diferencijacije
 - zbrinjavanje sindroma diferencijacije

Paket s informacijama za bolesnike:

- Uputa o lijeku
- Kartica s upozorenjima za bolesnike
 - Kartica s upozorenjima za bolesnike:
 - upozorenje za bolesnike da liječenje lijekom Xospata može uzrokovati sindrom diferencijacije
 - opis znakova ili simptoma tog sigurnosnog pitanja i uputu o tome kada potražiti liječničku pomoć u slučaju sumnje na sindrom diferencijacije
 - poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji u bilo kojem trenutku liječe bolesnika (uključujući u hitnim slučajevima) da se bolesnik liječi lijekom Xospata
 - kontaktni podaci nadležnog liječnika koji je propisao lijek Xospata
 - upozorenje za bolesnike da karticu uvijek moraju nositi sa sobom i pokazati svim zdravstvenim radnicima

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Xospata 40 mg filmom obložene tablete
gilteritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg gilteritiniba (u obliku gilteritinibfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Tablete se ne smiju lomiti niti drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1399/001 84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xospata 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Xospata 40 mg tablete
gilteritinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

SADRŽAJ KARTICE S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

XOSPATA

(gilteritinib)

- **Uvijek** nosite ovu karticu sa sobom, osobito kad putujete ili posjećujete nekog drugog liječnika.
- Obavezno pokažite ovu karticu svakom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri kad primate bilo kakvo liječenje i pri svakom posjetu bolnici ili klinici.
- **Odmah** se obratite svom liječniku ako primijetite bilo kakve nuspojave, osobito one navedene u ovoj kartici.

VAŽNE INFORMACIJE O SIGURNOSTI ZA BOLESNIKE

Xospata može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući sindrom diferencijacije.

Sindrom diferencijacije je stanje koje zahvaća krvne stanice, a može biti opasno po život ili dovesti do smrti ako se pravovremeno ne liječi.

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo koji od sljedećih simptoma:

- vrućicu
- otežano disanje
- osip
- omaglicu ili ošamućenost
- naglo povećanje tjelesne težine
- oticanje ruku ili nogu

Sindrom diferencijacije može nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom prva 3 mjeseca liječenja, počevši već 1 dan nakon početka liječenja. Ranim se liječenjem može spriječiti da to stanje postane ozbiljnije. Liječnik će nadzirati Vaše stanje, a možda će i privremeno prekinuti liječenje i/ili Vam dati lijek za liječenje navedenog stanja.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o svom liječenju, obratite se svom liječniku.

VAŽNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

- Ovaj se bolesnik liječi lijekom Xospata (gilteritinib), koji može uzrokovati sindrom diferencijacije.
- Simptomi uključuju vrućicu, dispneju, pleuralni izljev, perikardijalni izljev, plućni edem, hipotenziju, naglo povećanje tjelesne težine, periferni edem, osip i poremećaj bubrežne funkcije.
- Ako se sumnja na sindrom diferencijacije, potrebno je uvesti liječenje kortikosteroidima i praćenje hemodinamičkih parametara dok se simptomi ne povuku.
- Ako teški znakovi i/ili simptomi potraju dulje od 48 sati nakon uvođenja kortikosteroida, primjenu lijeka Xospata treba prekinuti sve dok znakovi i simptomi više ne budu teški.

Molimo da se obratite bolesnikovu hematologu/onkologu za više informacija i pročitate informacije o lijeku za gilteritinib, koje su dostupne na adresi <https://www.ema.europa.eu/>.

Moje ime: _____

Moj broj telefona: _____

Kontaktna osoba za hitne slučajeve: _____

Broj telefona kontaktne osobe za hitne slučajeve: _____

Ime hematologa/onkologa/onkološke medicinske sestre: _____

Kontaktni broj: _____

Kontaktni broj izvan radnog vremena: _____

Naziv bolnice u kojoj se liječim: _____

Kontaktni broj bolnice u kojoj se liječim: _____

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xospata 40 mg filmom obložene tablete gilteritinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xospata i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Xospata
3. Kako uzimati lijek Xospata
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xospata
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xospata i za što se koristi

Što je Xospata

Xospata pripada skupini lijekova za liječenje raka koji se zovu inhibitori proteinskih kinaza. Sadrži djelatnu tvar gilteritinib.

Za što se Xospata koristi

Xospata se koristi za liječenje odraslih osoba s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), oblikom raka koji zahvaća određenu vrstu bijelih krvnih stanica. Xospata se koristi ako je AML povezan s promjenom u genu zvanom *FLT3* i daje se bolesnicima kojima se bolest vratila ili se nije poboljšala nakon prethodnog liječenja.

Kako Xospata djeluje

Kod bolesnika s AML-om nastaje velik broj abnormalnih bijelih krvnih stanica. Gilteritinib blokira djelovanje određenih enzima (kinaza) koji su potrebni za umnožavanje i rast tih abnormalnih stanica te tako sprječava rast raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Xospata

Nemojte uzimati lijek Xospata

- ako ste alergični na gilteritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

- ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: vrućicu, otežano disanje, osip, omaglicu ili ošamućenost, naglo povećanje tjelesne težine, oticanje ruku ili nogu. To mogu biti znakovi stanja koje se zove sindrom diferencijacije (pogledajte dio 4. – Moguće nuspojave). Sindrom diferencijacije može nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom prva 3 mjeseca liječenja lijekom Xospata, počevši već 1 dan nakon početka liječenja. Ako nastupi, liječnik će pratiti Vaše stanje i možda Vam dati lijek za liječenje tog sindroma. Vaš liječnik će također možda privremeno prekinuti liječenje lijekom Xospata dok se simptomi ne ublaže. Ove ćete informacije pronaći i u Kartici s upozorenjima za bolesnika, koja se nalazi u pakiranju lijeka. Važno je da uvijek nosite

tu Karticu s upozorenjima sa sobom i da je pokažete svim zdravstvenim radnicima koje posjetite.

- ako doživite napadaj ili imate simptome koji se brzo pogoršavaju, kao što su glavobolja, smanjena budnost, smetenost, zamagljen vid ili druge tegobe s vidom. To mogu biti znakovi stanja koje se zove PRES (pogledajte dio 4. – Moguće nuspojave). Vaš će liječnik možda provesti test kako bi utvrdio je li se kod Vas razvio PRES te će prekinuti liječenje lijekom Xospata ako se potvrdi da imate PRES.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Xospata:

- ako imate poremećaj srčanog ritma, kao što su nepravilni otkucaji srca ili stanje koje se zove produljenje QT intervala (pogledajte dio 4. – Moguće nuspojave).
- ako u povijesti bolesti imate niske razine kalijevih ili magnezijevih soli u krvi, jer to može povećati rizik od poremećaja srčanog ritma
- ako osjećate jaku bol u gornjem dijelu trbuha i leđima, imate mučninu te povraćate. To mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Dodatno praćenje tijekom liječenja lijekom Xospata

Vaš će liječnik redovito provoditi krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Xospata. Uz to će Vam redovito provjeravati rad srca prije i tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

Xospata se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer nije poznato je li sigurna i učinkovita u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Xospata

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Xospata može utjecati na način na koji ti lijekovi djeluju, jednako kao što ti lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Xospata.

Osobito je važno da kažete liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka, kao što su mitoksantron ili metotreksat
- lijekove koji se koriste za liječenje tuberkuloze, kao što je rifampicin
- lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije, kao što je fenitoin
- lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su vorikonazol, posakonazol ili itraconazol
- lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, kao što su eritromicin, klaritromicin ili azitromicin
- lijekove koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka (hipertenzije), kao što su kaptopril ili karvedilol
- lijekove koji se koriste za liječenje povišenog šećera u krvi (hiperglikemija), kao što je metformin
- lijekove koji se koriste za snižavanje razine kolesterola, kao što je rosuvastatin
- lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), kao što je ritonavir
- lijekove koji se koriste za liječenje depresije, kao što su escitalopram, fluoksetin ili sertralin
- lijekove koji se koriste za liječenje srčanih tegoba, kao što je digoksin
- lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka, kao što je dabigatraneteksilat
- gospinu travu (koja je poznata i kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije

Ako inače uzimate bilo koji od tih lijekova, liječnik će ga možda promijeniti i propisati Vam neki drugi lijek dok se liječite lijekom Xospata.

Trudnoća i dojenje

Xospata može naškoditi nerođenu djetetu i stoga se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Žene koje uzimaju lijek Xospata i mogu zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Xospata i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Ako koristite hormonski kontraceptiv, morate uz njega koristiti i mehaničku metodu kontracepcije, kao što su prezervativ ili dijafragma. Muškarci koji se liječe lijekom Xospata i čije partnerice mogu zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Xospata i još najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Nije poznato izlučuje li se Xospata u majčino mlijeko i može li naškoditi Vašem djetetu. Ne smijete dojititi tijekom liječenja lijekom Xospata i još najmanje 2 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možda ćete osjećati omaglicu nakon što uzmete lijek Xospata. U tom slučaju nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

3. Kako uzimati lijek Xospata

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Xospata se uzima kroz usta u obliku tableta.

Liječnik će Vam reći koliku dozu lijeka Xospata trebate uzeti. Preporučena doza je 120 mg (tri tablete) jedanput na dan. Vaš će liječnik možda odlučiti povećati ili smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje. Nastavite liječenje dozom koju Vam je propisao liječnik.

Uzimanje lijeka Xospata

- Uzmite lijek Xospata jedanput na dan, svaki dan u isto vrijeme.
- Tablete progutajte cijele s vodom.
- Nemojte lomiti niti drobiti tablete.
- Xospata se može uzimati s hranom ili bez nje.
- Nastavite uzimati lijek Xospata onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Ako uzmete više lijeka Xospata nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, prestanite uzimati lijek Xospata i obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Xospata

Ako ste zaboravili uzeti lijek Xospata u uobičajeno vrijeme, uzmite dozu koju i inače uzimate istoga dana čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite sutradan u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Xospata

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Odgovor može biti odgođen; stoga nastavite uzimati Xospatu onoliko dugo koliko Vam liječnik kaže.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke moguće nuspojave mogu biti ozbiljne:

- **Sindrom diferencijacije.** Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: vrućicu, otežano disanje, osip, omaglicu ili ošamućenost, naglo povećanje tjelesne težine, oticanje ruku ili nogu. To mogu biti znakovi stanja koje se zove sindrom diferencijacije (može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- **Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).** Odmah se obratite svom liječniku ako imate napadaj, glavobolju koja se brzo pogoršava, smetenost ili druge tegobe s vidom. U bolesnika liječenih lijekom Xospata manje je često prijavljeno stanje koje zahvaća mozak, a zove se PRES (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- **Problemi sa srčanim ritmom (produljenje QT intervala).** Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite promjenu u kucanju srca, ili osjećate omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu. Xospata može uzrokovati srčanu tegobu koja se zove produljenje QT intervala (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Druge moguće nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina
- zatvor
- umor
- oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- nedostatak energije, slabost (astenija)
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga: visoke razine kreatin fosfokinaze u krvi (ukazuju na rad mišića ili srca), alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alkalne fosfataze u krvi (ukazuju na rad jetre)
- bol u udovima
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mialgija)
- kašalj
- nedostatak zraka (dispneja)
- omaglica
- nizak krvni tlak (hipotenzija)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nakupljanje tekućine oko srca, koje u teškim slučajevima može smanjiti sposobnost srca da pumpa krv (perikardijalni izljev)
- neodređen osjećaj nelagode, opće loše osjećanje (malaksalost)
- teška i po život opasna alergijska reakcija, npr. oticanje usta, jezika, lica i grla, svrbež, koprivnjača (anafilaktička reakcija)
- ukočenost mišića
- smanjeno mokrenje, oticanje nogu (znakovi iznenadnog oštećenja bubrega)
- upala srca (perikarditis)
- zatajenje srca

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Xospata

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xospata sadrži

- Djelatna tvar je gilteritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg gilteritiniba (u obliku gilteritinibfumarata).
- Drugi sastojci su: manitol (E421), hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, talk, makrogol, titanijev dioksid, žuti željezov oksid (E172).

Kako Xospata izgleda i sadržaj pakiranja

Xospata 40 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle, svijetložute filmom obložene tablete s utisnutim logotipom tvrtke i oznakom „235“ na jednoj strani.

Tablete dolaze u blisterima i dostupne su u pakiranjima koja sadrže 84 filmom obložene tablete (4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>