

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xospata 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg gilteritinibet tartalmaz filmtablettánként (fumarát formájában)

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, világossárga filmtabletta, azonos oldalán mélynyomással a cég logója és „235” jelzés.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xospata monoterápiaként javallott felnőtt betegek kezelésében, akik relabáló vagy refrakter akut myeloid leukémiában (AML) szenvednek FLT3 mutációval (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xospata-kezelés elindítását és felügyeletét a daganatellenes terápia alkalmazásában jártas orvosnak kell végezni.

A gilteritinib alkalmazása előtt a relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél validált próbával meg kell erősíteni az FMS-szerű tirozin-kináz 3 (FLT3) mutációt (belső tandem duplikáció [ITD] vagy tirozin kináz domén [TKD]).

A Xospata-kezelést újra lehet kezdeni haemopoeticus-össejt-transzplantációt (HSCT) követően. (lásd 1. táblázat)

Adagolás

A javasolt kezdő dózis 120 mg gilteritinib (három 40 mg-os tablettát) naponta egyszer.

A vérkémiiai paramétereket, beleértve a kreatin-foszfokinázt, a kezelés megkezdése előtt, a 15. napon és a kezelés ideje alatt havonta értékelni kell.

Elektrokardiográfiát (EKG-vizsgálatot) kell végezni a gilteritinib-kezelés megkezdése előtt, az első ciklus 8. és 15. napján, továbbá a kezelés következő három egymást követő hónapjának kezdete előtt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A kezelést addig kell folytatni, amikor a beteg számára már nem jár klinikai előnnyel a Xospata alkalmazása, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás alakul ki. A válasz késleltetett lehet, ezért a kezelés

folytatása az előírt dózissal egészen 6 hónapig mérlegelendő, hogy elég idő legyen a klinikai válasz kialakulására.

Terápiás válasz hiányában [a beteg nem ért el összetett teljes remissziót (*Composite complete remission*; CRc-t)] 4 hetes kezelés után a dózis naponta egyszer

200 mg-ra (öt 40 mg-os tablettát) növelhető, ha a beteg tolerálja és klinikailag indokolt.

Dózismódosítások

1. táblázat A Xospata alkalmazásának felfüggesztésére, dózisének csökkentésére és a kezelés leállítására vonatkozó javaslatok relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél

Kritériumok	A Xospata adagolása
Differenciálódási szindróma	<ul style="list-style-type: none"> Ha differenciálódási szindrómát gyanít, adjon kortikoszteroidokat, és indítson hemodinamikai monitorozást (lásd 4.4 pont). Függesse fel a gilteritinib alkalmazását, amennyiben a súlyos jelek és/vagy tünetek a kortikoszteroidok beadásának kezdete után több mint 48 órával továbbra is fennállnak. Folytassa a gilteritinibet ugyanazzal a dózissal, ha a jelek és tünetek 2^a fokozatúra vagy enyhébb szintűre javulnak.
Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma	<ul style="list-style-type: none"> Állítsa le a gilteritinibet.
QTcF idő >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Függesse fel a gilteritinib alkalmazását. Folytassa a gilteritinib-kezelést csökkentett dózisban (80 mg vagy 120 mg^b), ha a QTcF-idő 30 ms-on belül visszatér az alapértékre vagy ≤480 ms.
A QTcF-intervallum >30 ms-mal növekedett az EKG-n az 1. ciklus 8. napján	<ul style="list-style-type: none"> Erősítse meg az eltérést a 9. napon EKG-val Ha megerősítést nyert, fontolja meg a dózis csökkentését 80 mg-ra.
Pancreatitis	<ul style="list-style-type: none"> Függesse fel a gilteritinib alkalmazását, amíg a pancreatitis nem rendeződik. Folytassa a gilteritinib-kezelést csökkentett dózissal (80 mg vagy 120 mg^b).
Egyéb 3 ^a fokozatú vagy súlyosabb, a kezelésnek tulajdonított toxicitás.	<ul style="list-style-type: none"> Függesse fel a gilteritinib alkalmazását, amíg a toxicitás megszűnik vagy 1^a fokozatúra enyhül. Folytassa a gilteritinib-kezelést csökkentett dózissal (80 mg vagy 120 mg^b).
Tervezett haemopoeticus-össejt-transzplantáció (HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> Függesse fel a gilteritinib-kezelést a HSCT kondicionáló kezelés megkezdése előtt egy héttel. Ha a beültetés sikeres volt, a HSCT-t követően 30 nappal folytatható a kezelés, a betegnek nem volt ≥2 fokozatú akut graft versus host betegsége, és CRc^c-ben volt.

- Az 1. fokozat enyhe, a 2. fokozat közepes, a 3. fokozat súlyos, a 4. fokozat pedig életet veszélyeztető.
- A napi adagot 120 mg-ról 80 mg-ra vagy 200 mg-ról 120 mg-ra lehet csökkenteni.
- CRc meghatározása: az összes CR (lásd a CR meghatározását az 5.1 pontban), CRp [elért CR, kivéve a hiányos vérlemezke felépülés (<100 × 10⁹/L)] és CRi (minden CR kritériumot elért, kivéve a hiányos hematológiai felépülést maradék neutropenia <1 × 10⁹/L mellett, teljes vérlemezke-felépüléssel vagy a nélkül) remissziós aránya.

Minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban kell alkalmazni a Xospata-t. Ha egy dózis kimaradt, vagy nem a szokásos időpontban vette be a beteg, a dózist ugyanazon a napon kell alkalmazni, amilyen hamar csak lehet, és a betegnek a következő napon kell visszatérnie a normál ütemtervhez. Ha a bevétel után hányás fordul elő, a betegeknek nem szabad másik dózist bevenni, hanem a következő napon vissza kell térniük a normál ütemtervhez.

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra ≥ 65 éves életkorú betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepes (Child – Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xospata alkalmazása nem javasolt súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél, mert a biztonságosságot és a hatásosságot nem értékelték ebben a populációban (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Xospata biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Az 5HT_{2B}-hez való *in vitro* kötődés miatt (lásd 4.5 pont) a 6 hónaposnál fiatalabb korú betegeknél potenciális hatással lehet a szívfejlődésre.

Az alkalmazás módja

A Xospata-t szájon át kell alkalmazni.

A tabletták étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehetők. Egészben, vízzel kell lenyelni, és nem szabad eltörni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Differenciálódási szindróma

A gilteritinibet összefüggésbe hozták differenciálódási szindrómával (lásd 4.8 pont). A differenciálódási szindróma a myeloid sejtek gyors proliferációjával és differenciálódásával jár, és kezelés nélkül életveszélyes vagy halálos lehet. A differenciálódási szindróma tünetei és klinikai jelei közé tartozik a láz, a nehézlégzés, a pleuralis effusio, a pericardialis effusio, a tüdőödéma, a hypotensio, a gyors testtömeggyarapodás, a perifériás ödéma, a kiütés és a veseműködési zavar.

Ha fennáll a differenciálódási szindróma gyanúja, kortikoszteroid-terápiát kell indítani hemodinamikai monitorozással, amíg a tünet megszűnik. Amennyiben a súlyos jelek és/vagy tünetek a kortikoszteroidok beadásának kezdete után több mint 48 órával továbbra is fennállnak, a Xospata alkalmazását fel kell függeszteni, amíg a jelek és tünetek annyira enyhülnek, hogy már nem tekinthetők súlyosnak (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A tünetek megszűnése után csökkenteni lehet a kortikoszteroidok adagját, és legalább 3 napig kell őket alkalmazni. A differenciálódási szindróma tünetei visszatérhetnek, ha idő előtt állítják le a kortikoszteroid-kezelést.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

Posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát jelentettek (PRES) Xospata-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A PRES egy ritka, reverzibilis neurológiai betegség, amely gyorsan kialakuló tünetekkel jár, beleértve a görcsrohamot, fejfájást, zavartságot, látási és idegrendszeri zavarokat,

amelyekhez hipertensio és megváltozott mentális állapot társulhat. Ha PRES gyanúja áll fenn, agyi képalkotó eljárással, lehetőleg mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálattal (MR-vizsgálattal) kell igazolni. Javasolt a Xospata leállítása azoknál a betegeknél, akiknél PRES alakul ki (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Megnyúlt QT-idő

A gilteritinibet megnyúlt szívkamrai repolarizációval (QT-idő) hozták kapcsolatba (lásd 4.8 és 5.1 pont). A QT-idő-megnyúlás a gilteritinib-kezelés első három hónapjában figyelhető meg. Ezért EKG-vizsgálatra van szükség a gilteritinib-kezelés megkezdése előtt, az első ciklus 8. és 15. napján, továbbá a kezelés következő három egymást követő hónapjának kezdete előtt. Körültekintően kell eljárni a releváns kardiovaszkuláris anamnézisű betegek esetében. A hypokalaemia vagy a hypomagnesaemia növelheti a QT-idő megnyúlásának kockázatát. A hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát ezért a Xospata-kezelés előtt és alatt korrigálni kell.

A Xospata-kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a QTcF >500 ms (lásd 4.2 pont).

A QT-idő meghosszabbodását követően a gilteritinib-kezelés újraindításáról az előnyök és kockázatok gondos mérlegelése alapján kell dönteni. Ha csökkentett dózisban újra elkezdik alkalmazni a Xospata-t, EKG-t kell készíteni a gyógyszer adásának 15. napját követően és a következő három egymást követő kezelési hónap kezdete előtt. Klinikai vizsgálatokban 12 beteg esetében volt a QTcF >500 ms. Három betegnél függesztették fel és kezdték újra a kezelést a QT-megnyúlás visszatérése nélkül.

Pancreatitis

Pancreatitis-eseteket jelentettek. Azokat a betegeket, akiknél pancreatitis gyanúját felvető jelek és tünetek fordulnak elő, ki kell vizsgálni és monitorozni kell. A Xospata alkalmazását fel kell függeszteni, majd ha a pancreatitis jelei és tünetei rendeződtek, a kezelést csökkentett dózissal újra lehet kezdeni (lásd 4.2 pont).

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a gilteritinib-expozíció megnövekedhet. A betegeket szorosan monitorozni kell a toxicitások tekintetében a Xospata alkalmazása során (lásd 5.2 pont).

Kölcsönhatások

A CYP3A/P-gp-induktorokkal való együttes alkalmazás csökkent gilteritinib-expozícióhoz és következményesen a hatásosság hiányának kockázatához vezethet. Ezért kerülendő a gilteritinib erős CYP3A4/P-gp-induktorokkal történő együttes alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Körültekintően kell eljárni a gilteritinib olyan gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása esetén, amelyek erős CYP3A-, P-gp- és/vagy emlőkarcinóma rezisztencia fehérje (BCRP)-inhibitorok (például, de nem kizárólagosan a vorikonazol, az itrakonazol, a pozakonazol és a klaritromicin), mert ezek növelhetik a gilteritinib-expozíciót. Alternatív gyógyszerek alkalmazását kell megfontolni, amelyek nem gátolják erősen a CYP3A-, P-gp- és/vagy BCRP-aktivitást. Olyan helyzetekben, amikor nincs megfelelő kezelési alternatíva, a betegeket szorosan kell monitorozni a toxicitás tekintetében a gilteritinib alkalmazása alatt (lásd a 4.5 pont).

A gilteritinib csökkentheti azoknak a gyógyszereknek a hatását, amelyek az 5HT_{2B}-receptort vagy a nem specifikus szigma-receptorokat célozzák. Ezért kerülendő a gilteritinib ezen termékekkel történő együttes alkalmazása, kivéve ha az alkalmazás a beteg ellátásához nélkülözhetetlen (lásd 4.5 pont).

Embriofötális toxicitás és fogamzásgátlás

A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról (lásd 4.6 és 5.3 pont). A fogamzóképes nőknek tanácsolni kell, hogy a Xospata-kezelés kezdete előtt hét napon belül végezzenek terhességi tesztet, továbbá a Xospata-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő legalább 6 hónapban alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást. A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek fizikai fogamzásgátlást is kell alkalmazniuk. A férfiaknak, akiknek nőpartnere fogamzóképes,

tanácsolni kell, hogy a kezelés alatt és a Xospata utolsó dózisát követő legalább 4 hónapban hatásos fogamzásgátlást alkalmazzanak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A gilteritinibet elsősorban CYP3A enzimek metabolizálják, amelyeket számos együttesen alkalmazott gyógyszer indukálhat vagy gátolhat.

Egyéb gyógyszerek hatása a Xospata-ra

CYP3A/P-gp induktorok

A Xospata erős CYP3A/P-gp induktorokkal (pl. fenitoin, rifampicin, orbáncfű) történő együttes alkalmazását kerülni kell, mert csökkenthetik a gilteritinib plazmakoncentrációját. Egészséges alanyokban egy erős CYP3A/P-gp-indukáló, a rifampicin (600 mg) együttes alkalmazása egyszeri 20 mg dózisú gilteritinibbel az állandósult állapotig 27%-kal csökkentette a gilteritinib átlagos C_{max} -értékét és 70%-kal az átlagos AUC_{inf} -értékét azokhoz az alanyokhoz képest, akiknél csak önmagában egy dózis gilteritinibet alkalmaztak (lásd 4.4 pont).

CYP3A-, P-gp- és/vagy BCRP-inhibitorok

Erős CYP3A-, P-gp- és/vagy BCRP-inhibitorok (pl. vorikonazol, itrakonazol, pozakonazol, klaritromicin, eritromicin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azitromicin) növelhetik a gilteritinib plazmakoncentrációját. Egyszeri, 10 mg dózisú gilteritinib együttes alkalmazása egy erős CYP3A-, P-gp- és BCRP-inhibitorral, itrakonazzal (napi egyszer 200 mg 28 napon keresztül) egészséges alanyokban az átlagos C_{max} -érték körülbelül 20%-os növekedését, az átlagos AUC_{inf} -érték 2,2-szeres emelkedését okozta azokhoz az alanyokhoz képest, akiknél a gilteritinib egyetlen dózisát alkalmazták önmagában. A gilteritinib-expozíció körülbelül 1,5-szeresére nőtt a relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél, amikor a gilteritinibet erős CYP3A-, P-gp- és/vagy BCRP-inhibitorral alkalmazták együtt (lásd 4.4 pont).

A Xospata hatásai egyéb gyógyszerekre

A gilteritinib mint inhibitor és induktor

A gilteritinib nem inhibitora vagy induktora a CYP3A4-nek vagy nem inhibitora a MATE1-nek *in vivo*. A midazolam (egy érzékeny CYP3A4 szubsztrát) farmakokinetikája nem volt jelentősen érintett (a C_{max} és az AUC körülbelül 10%-kal emelkedett) a gilteritinib (300 mg) napi egyszeri beadása után 15 napig az FLT3-mutációs relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegek esetén. Ezenkívül a cefalexin (egy érzékeny MATE1 szubsztrát) farmakokinetikája nem volt jelentősen (a C_{max} és az AUC kevesebb mint 10%-kal csökkent) érintett a gilteritinib (200 mg) napi egyszeri, 15 napon át történő alkalmazása után az FLT3-mutációs relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegek esetén.

A gilteritinib *in vitro* a P-gp, BCRP és OCT1 inhibitora. Mivel klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, nem zárható ki, hogy a gilteritinib terápiás dózisa gátolhatja ezeket a transzportereket. A Gilteritinib P-gp (pl. digoxin, dabigatran etexilát), BCRP (pl. mitoxantron, metotrexát, rozuvasztatin) és OCT1 (pl. metformin) szubsztrátokkal történő együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni.

5HT_{2B}-receptor vagy nem specifikus szigma-receptor

In vitro adatok alapján a gilteritinib csökkentheti azoknak a gyógyszereknek a hatását, amelyek az 5HT_{2B}-receptort vagy a nem specifikus szigma-receptorokat (pl. eszitalopram, fluoxetin, szertralin) célozzák. Kerülendő ezen termékek Xospata-val történő együttes alkalmazása, kivéve ha az alkalmazás a beteg ellátásához nélkülözhetetlen.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetén

Terhességi teszt elvégzése szükséges a fogamzóképes nőknek a Xospata-kezelés megkezdése előtt hét nappal. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (olyan módszert, amely kevesebb mint 1%-os terhességi arányt tesz lehetővé) a kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Nem ismert, hogy a gilteritinib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a

hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek fizikai fogamzásgátlást is kell alkalmazniuk. A reprodukcióképes férfiaknak javasolni kell, hogy hatásos fogamzásgátlást alkalmazzanak a kezelés alatt és az utolsó Xospata-dózis után legalább 4 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A gilteritinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák. A gilteritinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a gilteritinib csökkent magzati növekedést, embriofötális elhalást okozhat és teratogén (lásd 5.3 pont). A Xospata alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gilteritinib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az elérhető, állatkísérletekből származó adatok kimutatták a gilteritinib és metabolitjainak exkrécióját a szoptató patkányok állati tejébe és disztribúcióját a tejen keresztül a frissen született patkányok szöveteibe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást abba kell hagyni a Xospata-kezelés alatt és az utolsó dózis után legalább két hónapig.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a gilteritinib humán termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gilteritinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülést jelentettek a Xospata-t szedő betegeknél, amit figyelembe kell venni, amikor a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességét értékeli (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Xospata biztonságosságát 319 relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegnél értékelték, akik legalább egy 120 mg-os dózis gilteritinibet kaptak.

A gilteritinib leggyakoribb mellékhatásai a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) [*angolszász szóhasználattal alanin-aminotranszferáz, ALT*] emelkedett vérszintje (82,1%), a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) [*angolszász szóhasználattal aszpartát-aminotranszferáz, AST*] emelkedett vérszintje (80,6%), az alkalikus foszfatáz emelkedett vérszintje (68,7%), kreatin-foszfokináz emelkedett vérszintje (53,9%) a hasmenés (35,1%), a kimerültség (30,4%), a hányinger (29,8%), a székrekedés (28,2%), a köhögés (28,2%), a perifériás ödéma (24,1%), a nehézlégzés (24,1%), a szédülés (20,4%), a hypotensio (17,2%), a végtagfájdalom (14,7%), az asthenia (13,8%), az ízületi fájdalom (12,5%) és az izomfájdalom (12,5%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatás az akut vesekárosodás (6,6%), a hasmenés (4,7%), az emelkedett GPT (4,1%), a nehézlégzés (3,4%), az emelkedett GOT (3,1%) és a hypotensio (2,8%) volt. Egyéb klinikailag jelentős súlyos nemkívánatos mellékhatás volt a differenciálódási szindróma (2,2%), a megnyúlt QT-idő az EKG-n (0,9%) és a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (0,6%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások gyakorisági kategória szerint lent vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák a következőképp vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); nagyon

ritka (<1/10 000); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Mindegyik gyakorisági csoporton belül csökkenő súlyossági sorrendben vannak feltüntetve a mellékhatások.

2. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás	Minden fokozat %	≥3 fokozat %	Gyakorisági kategória
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Anaphylaxiás reakció	1,3	1,3	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Szédülés	20,4	0,3	Nagyon gyakori
Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma	0,6	0,6	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Megnyúlt QT-idő az EKG-n	8,8	2,5	Gyakori
Pericardialis effusio	4,1	0,9	Gyakori
Pericarditis	1,6	0	Gyakori
Szívelégtelenség	1,3	1,3	Gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypotensio	17,2	7,2	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Köhögés	28,2	0,3	Nagyon gyakori
Nehézlégzés	24,1	4,4	Nagyon gyakori
Differenciálódási szindróma	3,4	2,2	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasmenés	35,1	4,1	Nagyon gyakori
Hányinger	29,8	1,9	Nagyon gyakori
Székrekedés	28,2	0,6	Nagyon gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett GPT*	82,1	12,9	Nagyon gyakori
Emelkedett GOT*	80,6	10,3	Nagyon gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Kreatin-foszfokináz vérszint emelkedett*	53,9	6,3	Nagyon gyakori
Alkalikus foszfatáz vérszint emelkedett*	68,7	1,6	Nagyon gyakori
Végtagfájdalom	14,7	0,6	Nagyon gyakori
Ízületi fájdalom	12,5	1,3	Nagyon gyakori
Izomfájdalom	12,5	0,3	Nagyon gyakori
Musculoskeletalis fájdalom	4,1	0,3	Gyakori
Renális- és húgyúti rendszer betegségei			
Akut vesekárosodás	6,6	2,2	Gyakori

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Kimerültség	30,4	3,1	Nagyon gyakori
Perifériás ödéma	24,1	0,3	Nagyon gyakori
Asthenia	13,8	2,5	Nagyon gyakori
Rossz közérzet	4,4	0	Gyakori

* A gyakoriság a központi laboratóriumi értékeken alapszik.

Néhány kiemelt mellékhatás leírása

Differenciálódási szindróma

A klinikai vizsgálatokban Xospata-val kezelt 319 betegből 11-nél (3%) alakult ki differenciálódási szindróma. A differenciálódási szindróma a myeloid sejtek gyors proliferációjával és differenciálódásával jár és kezelés nélkül életveszélyes vagy halálos lehet. A differenciálódási szindróma tünetei és klinikai jelei a Xospata-val kezelt betegeknél a láz, a nehézlégzés, a pleurális effusio, a pericardialis effusio, a tüdőödéma, a hypotensio, a gyors testtömeggyarapodás, a perifériás ödéma, a kiütés és a veseműködési zavar. Néhány betegnél párhuzamosan akut febrilis neutrophil dermatosis is előfordult. Differenciálódási szindróma a Xospata beadása után már az első naptól a 82. napig előfordult és kísérő leukocytosissal vagy a nélkül is megfigyelték. A 11 betegből, akik differenciálódási szindrómát tapasztaltak, 9 (82%) meggyógyult a kezelés után vagy a Xospata alkalmazásának felfüggesztése után. Differenciálódási szindróma gyanúja esetén a javaslatokat lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

PRES

A klinikai vizsgálatokban Xospata-val kezelt 319 betegből 0,6% tapasztalt posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES). A PRES egy ritka, reverzibilis neurológiai betegség, ami gyorsan kialakuló tünetekkel jár, beleértve a görcsrohamot, a fejfájást, a zavartságot, a látási és idegrendszeri zavarokat, amelyekhez hypertensio is társulhat. A tünetek rendeződtek a kezelés leállítását követően (lásd 4.2 és 4.4 pont).

QT-idő-megnyúlás

A 317 betegből, akiket a klinikai vizsgálatokban 120 mg gilteritinibbel kezeltek és rendelkezésre állt az indulási értéken túl további QTc-érték is, 4 betegnél (1%) alakult ki QTcF >500 ms-os érték. Továbbá minden dózist figyelembe véve 12 relabált/refrakter AML-ben szenvedő betegnek (2,3%) volt a maximális alapérték utáni QTcF ideje >500 ms (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Xospata-nak nincs ismert specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a Xospata-val történő kezelést abba kell hagyni. A mellékhatások jeleit és tüneteit szorosan monitorozni kell és megfelelő tüneti és szupportív kezelést kell kezdeni, figyelembe véve a hosszú felezési időt, amelynek becsült értéke 113 óra.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC kód: **L01EX13**

Hatásmechanizmus

A gilteritinib-fumarát egy FLT3- és AXL-inhibitor.

A gilteritinib gátolja az FLT3-receptor-jelátvitelt és proliferációt azon sejtekben, amelyek exogén módon expresszálják az FLT3-at, beleértve az FLT3-ITD, FLT3-D835Y és FLT3-ITD-D835Y receptorokat, és apoptózist indukál az FLT3-ITD-t expresszáló leukémiás sejtekben.

Farmakodinámiás hatások

A relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél, akiknél 120 mg gilteritinibet alkalmaztak, az FLT3-foszforiláció jelentős (> 90%) gátlása gyors volt (az első dózis után 24 órán belül) és tartós, ahogyan az *ex vivo* plazm inhibitor-aktivitás (PIA) mutatja.

Megnyúlt QT-idő

Koncentrációval összefüggő változásnövekedést a QTcF alapértékről a 20–450 mg közötti gilteritinib-dózisokban figyeltek meg. Az előrevetített átlagos változás a QTcF alapértékről az átlagos dinamikus egyensúlyi C_{max} -nál (282,0 ng/ml) 120 mg napi dózisonál 4,96 ms volt, ahol a felső egyoldalú 95%-os konfidenciaintervallum (CI) = 6,20 ms.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relabáló vagy refrakter AML

A hatásosságot és biztonságosságot az aktív kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (2215-CL-0301) értékelték.

ADMIRAL vizsgálat (2215-CL-0301)

Az ADMIRAL egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat, amelybe LeukoStrat® CDx FLT3-mutációs assay segítségével meghatározott FLT3-mutációt hordozó relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeket vontak be. A vizsgálatban 371 beteget randomizáltak 2:1 arányban úgy, hogy vagy gilteritinibet vagy az alábbi mentő (salvage) kemoterápiák közül egyet (247 fő a gilteritinib-karon és 124 fő a mentő (salvage) kemoterápia karon) alkalmazzanak:

- 20 mg citarabin naponta kétszer subcutan injekcióban (sc.) vagy intravénás infúzióban (iv.) 10 napig (az 1. naptól a 10. napig) (LoDAC)
- 75 mg/m² azacitidin naponta egyszer subcutan vagy iv. 7 napig (az 1. naptól a 7. napig)
- mitoxantron 8 mg/m², etopozid 100 mg/m² és citarabin 1000 mg/m² naponta egyszer iv. 5 napig (az 1. naptól az 5. napig) (MEC)
- granulocita-kolónia-stimuláló faktor 300 mcg/m² naponta egyszer sc. 5 napig (az 1. naptól az 5. napig), fludarabin 30 mg/m² naponta egyszer iv. 5 napig (a 2. naptól a 6. napig), citarabin 2000 mg/m² naponta egyszer iv. 5 napig (a 2. naptól a 6. napig), idarubicin 10 mg/m² naponta egyszer iv. 3 napig (a 2. naptól a 4. napig) (FLAG-Ida).

A bevont betegek az első vonalbeli AML-terápia után relapszusba kerültek vagy refrakterek voltak, és besorolták őket a korábbi AML-kezelésre adott válaszuk és az előre kiválasztott kemoterápia (magas vagy alacsony intenzitású) szerint. A vizsgálatban különféle AML-hez kapcsolódó citogenetikai rendellenességekben szenvedő betegek szerepeltek, de az akut promyelocytás leukémiában (APL) vagy a terápiához kapcsolódó AML-ben szenvedő betegeket kizárták.

Tizenhat beteget randomizáltak, de nem kezeltek a vizsgálat során (1 beteg a gilteritinib-karon és 15 beteg a kemoterápia karon). Gilteritinibet napi 120 mg kezdő dózisban orálisan adtak az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig vagy a klinikai előny eltűnéséig. A dózis csökkentése megengedett volt a mellékhatások kezelésére és a dózis növelése is megengedett volt azoknál a betegeknél, akik nem reagáltak a 120 mg-os kezdő dózissal.

Azok közül a betegek közül, akiket a mentő (salvage) kemoterápiára előre kiválasztottak, 60,5%-ot randomizáltak a magas intenzitásúba és 39,5%-ot az alacsony intenzitásúba. MEC-et és FLAG-Ida-t legfeljebb két cikluson keresztül adtak az első ciklusra adott válasz függvényében. LoDAC-ot és

azacitidint adtak folyamatos 4-hetes ciklusokban elfogadhatatlan toxicitás eléréséig, vagy amíg a beteg számára már nem jelentett klinikai előnyt.

A demográfiai és a kiindulási jellemzők a két kezelési kar között jól kiegyensúlyozottak voltak. A randomizációkor az életkor medián értéke a gilteritinib-karon 62 év volt (tartomány 20–84 év), a mentő (salvage) kemoterápia karon szintén 62 év (tartomány 19–85 év). A vizsgálatban a betegek 42%-a volt 65 éves vagy idősebb, 12% volt 75 éves vagy idősebb. A betegek ötvennégy százaléka nő volt. A vizsgálatban a legtöbb beteg a kaukázusi népcsoportba tartozott (59,3%); 27,5% volt ázsiai, 5,7% fekete bőrű, 4% egyéb és 3,5% ismeretlen. A betegek többségének (83,8%) az ECOG teljesítményszámja 0 és 1 pont között volt. A betegeknek a következő igazolt mutációik voltak: csak FLT3-ITD (88,4%), csak FLT3-TKD (8,4%) vagy mind FLT3-ITD mind FLT3-TKD (1,9%). A betegek 12%-a kapott korábban egyéb FLT3-inhibitor-kezelést. A betegek többségének közepes kockázatot jelentő citogenetikai besorolású AML-je volt (73%), 10%-nak volt kedvezőtlen, 1,3%-nak kedvező és 15,6%-nak nem osztályozott citogenetika eredménye.

A gilteritinibbel való kezelés előtt a betegek 39,4%-a szenvedett primer refrakter AML-ben, és ezeknek a betegeknek a többségét 1 ciklus kemoterápiás indukciós kezelés után refrakternek minősítették, 19,7% szenvedett relabáló AML-ben allogén haemopoeticus-össejt-transzplantáció (HSCT) után és 41% relabáló AML-ben allogén HSCT nélkül.

A végső elemzésben a primer hatásossági végpont a teljes túlélés (OS; *overall survival*) volt a beválasztás szerinti (ITT; *intent-to-treat*) populációban, a randomizáció dátumától bármilyen okból bekövetkező halál (az elemzett események száma 261 volt). A gilteritinib-karba randomizált betegeknek jelentősen hosszabb volt a túlélése a kemoterápia karral összehasonlítva (HR 0,637; 95%-os CI 0,490 – 0,830; egyoldalas p-érték: 0,0004). A medián OS 9,3 hónap volt azoknál a betegeknél, akik gilteritinibet kaptak és 5,6 hónap azoknál, akik kemoterápiát. A hatásosságot alátámasztotta továbbá a teljes remisszió (CR; *complete remission*)/teljes remisszió részleges hematológiai felépüléssel (CRh; *partial haematologic recovery*) arány is (3. táblázat, 1. ábra).

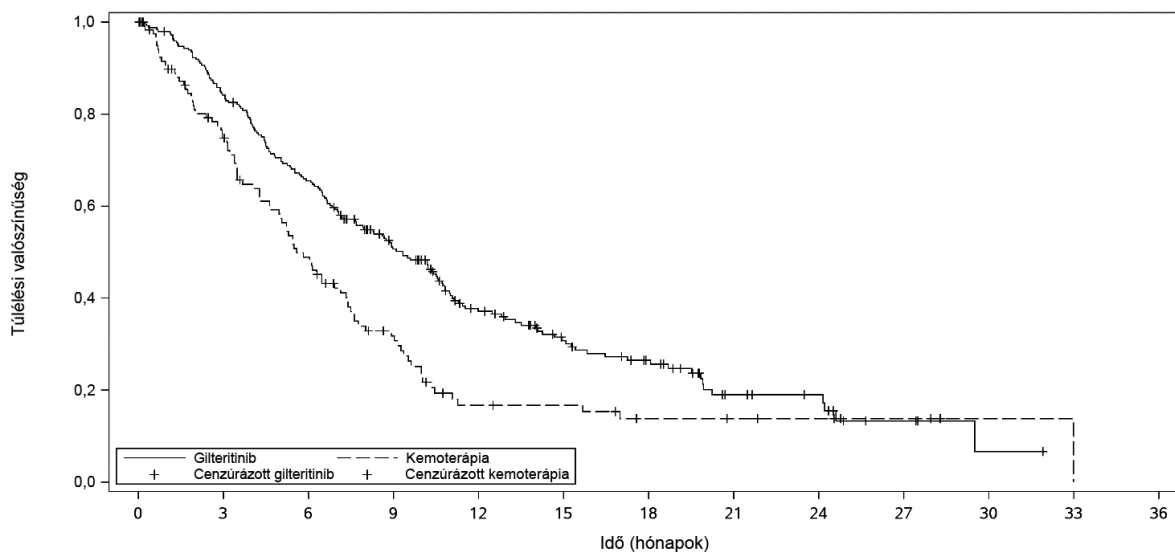
3. táblázat: Teljes túlélés és teljes remisszió a relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél az ADMIRAL vizsgálatban

	Gilteritinib (N=247)	Kemoterápia (N=124)
Teljes túlélés		
Halál, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Medián hónapokban (95%-os CI)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Kockázati arány (95%-os CI)	0,637 (0,490, 0,830)	
p-érték (egyoldalas)	0,0004	
1 éves túlélési arány, % (95%-os CI)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
Teljes remisszió		
CR ^a (95%-os CI ^b)	21,1% (16,1, 26,7)	10,5% (5,7, 17,3)
CRh ^c (95%-os CI ^b)	13% (9, 17,8)	4,8% (1,8, 10,2)
CR/CRh (95%-os CI ^b)	34% (28,1, 40,3)	15,3% (9,5, 22,9)

CI: konfidenciaintervallum (*confidence interval*)

- CR meghatározása: abszolút neutrofilszám $\geq 1,0 \times 10^9/l$, vérlemezke $\geq 100 \times 10^9/l$, normál csontvelői differenciálás $< 5\%$ blaszttal, vörösvérsejtek jelenléte, thrombocyta-transzfúziótól független és extramedulláris leukémiára nincs bizonyíték.
- A 95%-os CI arányt a binominális eloszláson alapuló pontos módszer alapján számolták.
- CRh meghatározása: $< 5\%$ csontvelői blaszt, részleges hematológiai felépülés abszolút neutrofilszám $\geq 0,5 \times 10^9/l$ és a vérlemezke $\geq 50 \times 10^9/l$, extramedulláris leukémiára nincs bizonyíték és CR-ként nem lehetett osztályozni.

1. ábra: Kaplan–Meier-görbe a teljes túlélésekről az ADMIRAL vizsgálatban



Veszélyeztetett alanyok száma														
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinib	+	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Kemoterápia	+	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

Azoknál a betegeknél, akik elérték a CR/CRh-t, az első válaszig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (0,9 – 10,6 közötti tartomány) a gilteritinib-karon és 1,2 hónap (tartomány: 1–2,6 hónap) a mentő (salvage) kemoterápia karon. A medián idő a legjobb CR/CRh válaszig 3,8 hónap volt (tartomány 0,9-16 hónap) a gilteritinib-karon és 1,2 hónap (tartomány 1–2,6 hónap) a mentő (salvage) kemoterápia karon.

CHRYSLIS vizsgálat (2215-CL-0101)

A támogató I/II. fázisú dóziseszkálációs 2215-CL-0101 vizsgálatban a kombinált dóziscsoportba (vagyis 80 mg, 120 mg vagy 200 mg) 157 FLT3 mutációval rendelkező AML-ben szenvedő korábban 1 vagy >1 kezelési móddal kezelt beteget vontak be; 31,2%-ot kezeltek korábban 1 kezelési móddal, és 68,8% részesült kezelésben > 1 kezelési móddal.

A 2215-CL-0101 vizsgálatban megfigyelt válaszarány (CR / CRh) azoknál a betegeknél, akiknél az több mint egy kezelési módot alkalmaztak, 21,4% és 15,7% volt a 120 mg-os és a kombinált dózisszint esetén. A medián OS 7,2 hónap és 7,1 hónap volt a 120 mg-os, illetve a kombinált dózis szint esetén.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Xospata vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően akut myeloid leukémia kezelésében. (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A gilteritinib orális alkalmazását követően a t_{max} medián értékénél megfigyelt plazma-csúcskoncentrációk körülbelül 4 és 6 óra között voltak az egészséges önkéntesek és a relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegek esetében. A gilteritinib felszívódása elsőrendű kinetikájú, a becsült abszorpciós sebesség (k_a) 0,43 óra⁻¹ 0,34 óra késleltetési idővel a populációsztű farmakokinetikai modellen alapulva. A dinamikus egyensúlyi állapotban maximális koncentráció (C_{max}) medián értéke 282,0 ng/ml (CV% = 50,8), és a plazmakoncentrációs görbe alatti terület a 24 órás adagolási intervallumban (AUC_{0-24}) 6180 ng×óra/ml (CV% = 46,4) 120 mg gilteritinib napi

egyszeri adagolása esetén. A steady-state plazmaszintet 15 napon belül éri el napi egyszeri adagolás esetén körülbelül 10-szeres akkumulációval.

Étkezés hatása

Egészséges felnőtteknél az éhomi gilteritinib-expozícióhoz képest a gilteritinib C_{max} -értéke körülbelül 26%-kal, AUC-értéke kevesebb mint 10%-kal csökkent, amikor az egyszeri 40 mg-os gilteritinib-adagot magas zsírtartalmú étellel adták. A t_{max} medián értéke 2 órával volt nagyobb, amikor a gilteritinibet magas zsírtartalmú étellel adták.

Eloszlás

A centrális és perifériás eloszlási térfogat populációs becslése rendre 1092 liter és 1100 liter volt. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a gilteritinib eloszlása jelentős a plazmán kívül, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A gilteritinib elsődlegesen albuminhoz kötődik és az *in vivo* plazmafehérje-kötődés emberben körülbelül 90%.

Biotranszformáció

Az *in vitro* adatok alapján a gilteritinib elsődlegesen CYP3A4-en keresztül metabolizálódik. Az elsődleges metabolitok embereknél az M17 (N-dealkiláción és oxidáción keresztül jön létre), M16 és M10 (mindkettő N-dealkiláción keresztül jön létre) és állatokban megfigyelték. A három metabolit közül egyik sem haladta meg a kiindulási molekula teljes expozíciójának 10%-át. A metabolitok FLT3-és AXL-receptorokkal szembeni farmakológiai aktivitása nem ismert.

Transzporter gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások

In vitro kísérletek igazolták, hogy a gilteritinib a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A gilteritinib klinikailag releváns koncentrációkban potenciálisan gátolhatja a BCRP-t, a P-gp-t és az OCT1-et (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A [^{14}C]-gilteritinib egyszeri dózisát követően, a gilteritinib elsősorban széklettel választódik ki, a teljes alkalmazott dózis 64,5%-a jelent meg a székletben. Körülbelül a teljes dózis 16,4%-a választódott ki a vizeletben a változatlan formában és metabolitként. A gilteritinib plazmakoncentrációja bi-exponenciális módon csökkent, a populációs szintű becsült felezési idő átlaga 113 óra. A becsült látszólagos clearance (CL/F) a populációs PK modellen alapulva 14,85 l/h.

Linearitás/nem-linearitás

Általában a gilteritinib lineáris, dóziszfüggő farmakokinetikát mutatott egyszeri és többszöri dózis alkalmazása után 20–450 mg közötti dózisokban relabált vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai elemzést végeztek, ahol az intrinzik és extrinzik kovariánsok hatását értékelték a gilteritinib várható expozíciójára relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő betegeknél. A kovariáns elemzés azt mutatta, hogy az életkor (20–90 éves kor) és a testsúly (36 kg–157 kg) volt statisztikailag szignifikáns; azonban a gilteritinib-expozíció várható változása kevesebb mint kétszeres volt.

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a gilteritinib farmakokinetikájára enyhe (Child–Pugh A stádium) és közepes (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő alanyoknál vizsgálták. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a nem kötött gilteritinib-expozíció az enyhe vagy közepes májkárosodásban szenvedő alanyoknál hasonló ahhoz, amit ép májfunkciójú alanyoknál figyeltek meg. Az enyhe májkárosodás gilteritinib-expozícióra gyakorolt hatását [az NCI-ODWG definiálta] szintén értékelték a populációs PK modellel, és az eredmények azt mutatják, hogy az előrevetített dinamikus egynegyed gilteritinib-expozícióban kis különbség van egy tipikus relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő ép májfunkciójú beteghez képest.

A gilteritinibet nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium).

Vesekárosodás

A gilteritinib farmakokinetikáját öt súlyos (CrCL 15 – <30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, és négy végstádiumú (CrCL < 15 ml/perc) vesebetegségben szenvedő betegnél értékelték. A gilteritinib átlagos C_{max} -értékének 1,4-szeresét és az átlagos AUC_{inf} -értékének 1,5-szeresét figyelték meg a súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél, a normál vesefunkciójú betegekhez képest (n = 8) (lásd a 4.2 és 4.4 pontokat).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben (farmakológiai biztonságossági/ismételt adagolású dózistoxicitási) a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

Farmakológiai biztonságosság

Patkányokban csökkent vizeletürítést figyeltek meg 30 mg/kg-es dózisonál, illetve gyakoribb és ritkább székletürítést 100 mg/kg-nál. Kutyák vizsgálatokor az alábbiakat figyelték meg: széklet okkult vér pozitív lelete 10 mg/kg-os és nagyobb adagoknál, csökkent kalcium-vérszint 30 mg/kg adagoknál, továbbá 100 mg/kg-os adagnál nyáladás, illetve kalcium vérszintjének emelkedése majd csökkenése. Ezeket a változásokat a klinikai expozíciós szinthez hasonló vagy annál alacsonyabb plazmaexpozíciós szinteknél figyelték meg. Ezen eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Ismételt adagolással összefüggő toxicitás

Patkányokban és kutyákban az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a toxicitás által érintett szervek az alábbiak voltak: a gastrointestinalis traktus (kutyákban vérzés), a lymphohaematopoeticus rendszer (limfocita necrosis és csontvelői hypocellularitás a hematológiai paraméterek változásával), a szem (gyulladás és lencsehomály patkányokban, a fundus színváltozása kutyákban, retina-vakuolizáció), a tüdő (interstitialis pneumonia patkányokban és gyulladás kutyákban), a vese (vesetubulus-változások pozitív vizelet okkultvér-reakcióval), a máj (hepatocytá-vakuolizáció), a húgyhólyag (epithelialis vakuolizáció), az epithelium (fekély és gyulladás), továbbá phospholipidosist figyeltek meg (patkányokban a tüdő és a vese érintettségével). Ezeket a változásokat a klinikai expozíciós szinthez hasonló vagy annál alacsonyabb plazmaexpozíciós szinteken figyelték meg. A legtöbb változás reverzibilitását jelezték a négyhetes felépülési időszak végén. Ezen eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Genotoxicitás

A gilteritinib nem indukál génmutációt vagy kromoszómarendellenességeket *in vitro*. Az *in vivo* micronucleus vizsgálat kimutatta, hogy a gilteritinib egerekben micronucleusok képződését indukálhatja.

Reprodukciós toxicitás

A gilteritinib magzati fejlődési visszamaradást és indukált embriofötális halált okozhat, illetve teratogén lehet, ahogyan patkányokon végzett embriofötális fejlődési tanulmányok mutatták a klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteken. Patkányokban kimutatták a gilteritinib placentán történő átjutását, az anyai plazmában megfigyelthez hasonló radiaktivitás átjutásával a magzatba.

A gilteritinib kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe, a tejben mért koncentrációk meghaladták az anyai plazmában mért értéket. Az anyatejjel táplált patkányokban a gilteritinib az anyatejen keresztül különböző szövetekhez jutott el, kivéve az agyat.

Juvenilis állatok toxicitási vizsgálata

Juvenilis állatok toxicitási vizsgálatában patkányoknál a minimális letális dózis (napi 2,5 mg/kg) jelentősen alacsonyabb volt, mint a felnőtt patkányok napi 20 mg/kg-os értéke. Felnőtt patkányokhoz hasonlóan a gastrointestinalis traktust azonosították a célszervek egyikeként.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mannitol (E421)

Hidroxipropilcellulóz

Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Talkum

Makrogol

Titán-dioxid

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

21 filmtablettát tartalmazó OPA/alumínium/PVC/alumínium buborékcsomagolás.

Minden doboz 84 filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1399/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. október 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Az Xospata bevezetése előtt minden tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az orvosoknak szóló oktatóanyag tartalmáról és formátumáról, ideértve a kommunikációs médiát, a terjesztési módokat és a program minden egyéb aspektusát. A betegfigyelmeztető kártyát elhelyezik a csomagolásban, és a tartalma a címkeszöveg részeként elfogadása kerül (III. Melléklet).

Az oktatóanyag célközönsége a hematológusok, akik leukémiás betegeket kezelnek, beleértve az AML-t, valamint azok az AML-ben szenvedő betegek, akiknek Xospata-t írtak fel, hogy további

információkat biztosítson az orvosoknak és a betegeknek a differenciálódási szindróma fontos azonosított kockázatáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Xospata-t forgalmazzák, a hematológusok, akik várhatóan felírják a Xospata-t, és a betegeknek, akik várhatóan alkalmazzák a Xospata-t, megkapják a következő oktatási anyagokat:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegkártya

Orvosoknak szóló oktatóanyag:

- Az alkalmazási előírás
- A felírókat célzó oktatóanyag:
 - A felírókat célzó oktatóanyag:
 - Információk a Xospata-ról, beleértve az alkalmazási előírás szerinti engedélyezett indikációt.
 - A differenciálódási szindróma jeleinek és tüneteinek leírása.
 - A differenciálódási szindróma kezelése.

A betegtájékoztató csomag:

- Betegtájékoztató
- Betegkártya
 - Betegkártya
 - Információk a betegeknek arról, hogy a Xospata-kezelés differenciálódási szindrómát okozhat.
 - A biztonságossági aggály jeleinek és tüneteik leírása valamint, hogy mikor kell orvoshoz fordulni differenciálódási szindróma gyanúja esetén.
 - A beteget bármilyen okból ellátó – beleértve a sürgősségi eseteket – egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztető üzenet, hogy a beteg Xospata-t szed.
 - A Xospata-t felíró kezelőorvos elérhetőségei.
 - Mindig magánál tartandó és minden egészségügyi szakembernek bemutatandó.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON**KÜLSŐ DOBOZ BLUE BOX-SZAL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xospata 40 mg filmtabletta
gilteritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg gilteritinib filmtablettánként (gilteritinib-fumarát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Ne törje ketté és ne törje össze a tablettákat.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1399/001 84 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xospata 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xospata 40 mg tableta
gilteritinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA TARTALMA

BETEGKÁRTYA

XOSPATA

(gilteritinib)

- **Mindig** vigye magával ezt a kártyát, különösen akkor, ha elutazik, vagy ha másik orvost keres fel!
- Kérjük, mindig mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, gyógyszerésznek vagy ápolónak bármilyen kezelés alkalmával, illetve kórházi vagy szakrendelésen vagy egyéb rendelésen történő megjelenésekor!
- Kérjük, **azonnal** keresse fel kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatást észlel, különösen, ha azok ezen a kártyán szerepelnek!

FONTOS BIZTONSÁGOSSÁGI INFORMÁCIÓK BETEGEKNEK

A Xospata súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve a differenciálódási szindrómát.

A differenciálódási szindróma olyan állapot, amely hatással van a vér sejtjeire, és életveszélyes vagy halálos lehet, ha nem kezelik időben.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy ápolóját, ha a következők közül bármelyiket tapasztalja:

- Láz
- Nehézlégzés
- Kiütés
- Szédülés vagy kábultság érzése
- Gyors testsúlygyarapodás
- Karok vagy lábak duzzanata

A differenciálódási szindróma a kezelés első három hónapja alatt bármikor jelentkezhet, akár már a kezelés kezdete után 1 nappal. A korai orvosi ellátás megakadályozhatja, hogy a probléma súlyosabbá váljon.

A kezelőorvosa megfigyeli Önt, szüneteltetheti a kezelését és/vagy olyan gyógyszert adhat, amely kezeli az állapotát.

Bármilyen, a kezelésével kapcsolatos további kérdés esetén keresse fel kezelőorvosát.

FONTOS INFORMÁCIÓK A BETEG EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÓINAK

- Ezt a beteget Xospata-val (gilteritinib) kezelik, amely differenciálódási szindrómát okozhat.
- Ennek tünetei: láz, nehézlégzés, mellkasi folyadékgyülem, szívburoki folyadékgyülem, tüdőödéma, alacsony vérnyomás, gyors testsúlygyarapodás, végtagödéma, kiütés és veseműködési zavar.
- Ha differenciálódási szindrómát gyanít, kortikoszteroid-terápiát kell indítani hemodinamikai monitorozással, amíg a tünetek megszűnnek.
- Amennyiben a súlyos jelek és/vagy tünetek a kortikoszteroidok beadásának kezdete után több mint 48 órával továbbra is fennállnak, a Xospata alkalmazását fel kell függeszteni, amíg a jelek és tünetek annyira enyhülnek, hogy már nem tekinthetők súlyosnak.

További információkért vegye fel a kapcsolatot a beteg hematológusával/onkológusával, és olvassa el a gilteritinibre vonatkozó, a <https://www.ema.europa.eu/> oldalon elérhető kísérőiratot.

Nevem: _____

Telefonszámom: _____

Vészhelyzetben értesítendő: _____

Vészhelyzetben értesítendő telefonszáma: _____

Hematológus/onkológus/onkológiai ápoló neve: _____

Telefonszáma: _____
Munkaidőn túli telefonszám: _____
Kórházam neve: _____
Kórházam telefonszáma: _____

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xospata 40 mg filmtabletta gilteritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xospata és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xospata szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xospata-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xospata-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xospata és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xospata?

A Xospata a daganatellenes gyógyszerek proteinkináz-inhibitoroknak nevezett osztályába tartozik. Gilteritinib hatóanyagot tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Xospata?

A Xospata akut mieloid leukémiában (AML), azaz bizonyos fehérvérsejteket érintő daganatos betegségben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható. A Xospata akkor alkalmazható, ha az AML kapcsolódik az FLT3-nak nevezett gén megváltozásához, és olyan betegeknek adják, akiknél a betegség kiújult vagy korábbi kezelésre nem javult.

Hogyan működik a Xospata?

Az AML-ben szenvedők szervezetében nagyszámú kóros fehérvérsejt termelődik. A gilteritinib gátolja bizonyos enzimek (kinázok) működését, amelyek szükségesek a kóros sejtek sokszorozódásához és növekedéséhez, ezáltal megelőzi a daganat terjedését.

2. Tudnivalók a Xospata szedése előtt

Ne szedje a Xospata-t

- ha allergiás a gilteritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha a következő tünetek közül bármelyik fennáll: láz, légzési nehézség, kiütés, szédülés vagy szédülékenység, gyors testsúlygyarapodás, a karok és a lábak duzzanata. Ezek a differenciálódási szindróma jelei lehetnek (lásd a 4. pontban – Lehetséges mellékhatások). A differenciálódási szindróma a Xospata-kezelés első három hónapja alatt bármikor jelentkezhet, akár már a kezelés kezdete után 1 nappal. Ha ez bekövetkezik, a kezelőorvosa figyelemmel kísérendő az Ön állapotának alakulását, és gyógyszert is rendelhet kezelés céljából, illetve szüneteltetheti a Xospata-kezelést, amíg a tünetek mérséklődnek. Az erre vonatkozó információt a csomagolásban található betegkártyán is megtalálja. Fontos, hogy magánál tartsa a betegkártyát, és megmutassa minden alkalommal, amikor egészségügyi szakemberhez fordul.
- ha görcsrohamra van, vagy gyorsan rosszabbodó tünetei, például fejfájás, csökkent éberség, zavartság, homályos látás vagy egyéb látási problémák. Ezek az úgynevezett PRES állapot jelei lehetnek (lásd a 4. pontban – Lehetséges mellékhatások). A kezelőorvosa vizsgálatot végezhet, hogy ellenőrizze, hogy kialakult-e a PRES és leállítja a Xospata-kezelést, ha megerősítik, hogy PRES-ben szenved.

A Xospata szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha szívritmuszavara van, mint például rendszertelen szívverés vagy a QT-megnyúlásnak nevezett állapot (lásd a 4. pontban – Lehetséges mellékhatások).
- ha korábban már előfordult Önnél a káliumsók vagy magnéziumsók alacsony vérszintje, mivel ez növelheti a szívritmuszavar kockázatát.
- ha súlyos gyomortáji és háti fájdalmat, illetve hányingert vagy hányást tapasztal. Ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pancreatitis) jelei lehetnek.

További monitorozás a Xospata-kezelés alatt

Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat végeztet a Xospata-kezelés előtt és alatt. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a szív működését a kezelés előtt és alatt.

Gyermekek és serdülők

A Xospata gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható, mert nem ismert, hogy biztonságos-e és hatásos-e ebben a korosztályban.

Egyéb gyógyszerek és a Xospata

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Xospata hatással lehet ezeknek a gyógyszereknek a működésére vagy ezek a gyógyszerek lehetnek hatással a Xospata működésére.

Különösen tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő gyógyszerek közül valamelyiket szedi:

- a tuberculosis kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a rifampicin;
- az epilepsia kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a fenitoin;
- a gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a vorikonazol, pozakonazol vagy itrakonazol;
- a bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint az eritromicin, klaritromicin vagy azitromicin;
- a magas vérnyomás (hipertenzió) kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a kaptopril vagy a karvedilol;
- HIV- (humán immundeficiencia vírus) fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a ritonavir;
- a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint az eszitalopram, fluoxetin vagy szertralin;
- szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a digoxin;
- vérrögképződés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek, mint a dabigatrán etexilát
- közönséges orbáncfű (más néven *Hypericum perforatum*), a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény.

Ha ezek közül a gyógyszerek közül bármelyiket szedi, a kezelőorvosa esetleg más gyógyszert rendel Önnek ezek helyett a Xospata-val való kezelés alatt.

Terhesség és szoptatás

A Xospata károsíthatja a születendő gyermekét, ezért terhesség alatt nem szabad alkalmazni. A Xospata-t szedő fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Xospata-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig. Ha hormonális fogamzásgátlót szed, fizikai fogamzásgátlást is alkalmaznia kell, például óvszert vagy pesszáriumot. A Xospata-t szedő férfiaknak, akik partnere fogamzóképes, a Xospata-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő legalább 4 hónapban hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Nem ismert, hogy a Xospata bejut-e az anyatejbe és károsítja-e csecsemőt. A Xospata-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 2 hónapig nem szabad szoptatni.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Szédülékenynek érezheti magát a Xospata bevétele után. Ha ez történik, ne vezessen járművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Xospata-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Xospata tablettát szájon át alkalmazandó.

A kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy milyen adagban kell szednie a Xospata-t. A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 120 mg (három tablettát). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy növeli vagy csökkenti az adagját, vagy ideiglenesen fel is függesztheti a kezelést. Szedje a gyógyszert abban az adagban, amelyet kezelőorvosa megállapított Önnek.

A Xospata szedése

- Minden nap, naponta egyszer, ugyanabban az időpontban vegye be a Xospata-t.
- Egészen, vízzel nyelje le a tablettákat.
- Ne törje ketté és ne törje össze a tablettákat.
- A Xospata-t étkezéskor és étkezéstől függetlenül is be lehet venni.
- Folytassa a Xospata szedését addig, ameddig a kezelőorvosa mondja.

Ha az előírtnál több Xospata-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, hagyja abba a Xospata szedését, és keresse fel kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Xospata-t

Ha elfelejti bevenni a szokásos időben a Xospata-t, vegye be a szokásos adagot ugyanazon a napon amilyen hamar csak eszébe jut, majd a következő napon vegye be a szokásos időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Xospata szedését

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, amíg az orvosa azt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány lehetséges mellékhatás súlyos lehet:

- **Differenciálódási szindróma.** Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja: láz, légzési nehézség, kiütés, szédülés vagy szédülékenység, gyors testsúlygyarapodás, a karok és a lábak duzzanata. Ezek a differenciálódási szindróma jelei lehetnek (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).
- **Poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (PRES).** Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha görcsrohamot, gyorsan rosszabbodó fejfájást, zavartságot vagy látási problémákat tapasztal. Nem gyakori előfordulással jelentettek egy agyat érintő betegséget a Xospata-val kezelt betegek körében, amit PRES-nek neveznek (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).
- **Szívritmuszavarok (QT-idő-megnyúlás).** Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha változást vesz észre a szívverésében vagy szédül, szédülékeny vagy elájul. A Xospata okozhat olyan szívproblémát, amit QT-idő-megnyúlásnak neveznek (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- hasmenés
- hányinger
- székrekedés
- kimerültség
- duzzadás folyadék-visszatartás (ödéma) miatt
- erőnlét csökkenése, gyengeség (asthenia)
- rendellenes vérvizsgálati eredmények – magas vérszintek az alábbi mutatók esetében: kreatin-foszfokináz vérszint (az izom- vagy a szív működés mutatója); glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), glutamát-oxalacetát transzamináz (GOT) és/vagy alkalikus foszfatáz (a májfunkció mutatói)
- végtagfájdalom
- ízületi fájdalom (arthralgia)
- izomfájdalom (myalgia)
- köhögés
- légszomj (nehézlégzés)
- szédülés
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- szív körüli folyadékgyülem, ami, ha súlyos, csökkentheti a szív vérpumpáló képességét (perikardiális effúzió)
- bizonytalan kellemetlen érzés, rosszullet érzete (rossz közérzet)
- súlyos életveszélyes allergiás reakció, például a száj, nyelv, arc és torok duzzanata, viszketés, csalánkiütés (anafilaxiás reakció)
- izommerevség
- kevés vizelet ürítése, lábduzzanat (hirtelen kialakuló vesekárosodás jelei)
- szívburokgyulladás (perikarditisz)
- szívelégtelenség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xospata-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kartondobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („Felh.:”, „EXP:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xospata?

- Hatóanyaga a gilteritinib. Egy filmtabletta 40 mg gilteritinibet tartalmaz (fumarát formájában).
- Egyéb összetevők: mannitol (E421), hidroxipropilcellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, hipromellóz, talkum, makrogol, titán-dioxid, sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Xospata külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xospata 40 mg filmtabletta kerek, világossárga színű, azonos oldalán mélynyomással a cég logója és „235” jelzés.

84 filmtabletta buboréksomagolásban (4 db 21 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás) és dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>