

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xospata 40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg gilteritinibo (*gilteritinibum*) (fumarato pavidalu). Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Apvali, šviesiai geltona plėvele dengta, apytiksliai 7,1 mm skersmens tabletė su įspaustu kompanijos logotipu ir „235“ toje pačioje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xospata skirtas monoterapijai suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ūmine mieloidine leukemija (ŪML) su FLT3 mutacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Xospata turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis priešvėžinio gydymo patirties.

Prieš vartojant gilteritinibą pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar refrakterine ŪML, turi būti patvirtinta FMS tipo tirozino kinazės 3 (FLT3) mutacija (vidinio tandem dubliavimas [ITD] arba tirozino kinazės domenų [TKD]), atliekant patvirtintą testą.

Xospata gali būti pradėtas skirti pacientams po hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HSCT) (žr. 1 lentelę).

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 120 mg gilteritinibo (trys 40 mg tabletės) vieną kartą per parą.

Prieš pradėdant gydymą, 15-tą gydymo dieną ir visą gydymo laikotarpį kas mėnesį turi būti atliktas biocheminis kraujo tyrimas, įskaitant kreatinfosfokinazės, tyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą gilteritinibu, 8-tą, 15-tą pirmo gydymo ciklo dieną ir prieš prasidedant kitiems trims paskesniems gydymo mėnesiams, turi būti atlikta elektrokardiograma (EKG) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti atlikti nėštumo testą likus ne mažiau kaip septynioms dienoms iki gydymo Xospata pradžios (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Gydymą Xospata reikia tęsti tol, kol pacientui gydymas nebebus kliniškai naudingas arba kol nepasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Reakcija gali vėluoti, todėl gydymas turėtų būti tęsiamas mažiausiai 6 mėnesius skiriant laiko atsirasti klinikiniam poveikiui.

Jei poveikio nėra (pacientams bendra pilna remisija (CRc) nebuvo pasiekta) po 4 savaičių gydymo, dozė gali būti padidinta iki 200 mg (penkios 40 mg tabletės) per parą, jei toleruojama ar kliniškai pateisinama.

1 lentelė. Xospata gydymo pertraukimo, dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo rekomendacijos pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪML

Kriterijus	Xospata dozavimas
Diferenciacijos sindromas	• Jeigu įtariamas diferenciacijos sindromas, reikia skirti kortikosteroidų ir pradėti hemodinamikos stebėjimą (žr. 4.4 skyrių). • Pertraukti gydymą gilteritinibu, jei sunkūs požymiai ir (arba) simptomai išlieka praėjus daugiau kaip 48 valandoms nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios. • Gydymą skiriant tą pačią gilteritinibo dozę atnaujinti, kai požymiai ir simptomai palengvėja iki 2^a ar žemesnio laipsnio.
Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas	• Nutraukti gydymą gilteritinibu.
QTcF intervalas > 500 msek.	• Pertraukti gydymą gilteritinibu. • Gydymą gilteritinibu atnaujinti sumažinus dozę (80 mg arba 120 mg^b), kai QTcF intervalas per 30 msek grįžta į pradinį arba yra ≤ 480 msek.
QTcF intervalo pailgėjimas > 30 msek EKG 8 gydymo dieną	• Patvirtinti atliekant EKG 9 dieną. • Jei patvirtinama, dozė turėtų būti sumažinta iki 80 mg.
Pankreatitas	• Pertraukti gydymą gilteritinibu, kol pankreatitas bus išgydytas. • Gydymą gilteritinibu atnaujinti sumažinus dozę (80 mg).
Kitas 3 ^a arba aukštesnio laipsnio su gydymu susijęs toksinis poveikis	• Pertraukti gydymą gilteritinibu, kol toksinis poveikis išnyksta arba sumažėja iki 1^a laipsnio. • Gydymą gilteritinibu atnaujinti sumažinus dozę (80 mg arba 120 mg^b).
Suplanuota hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (HSCT)	• Pertraukti gydymą gilteritinibu likus vienai savaitei iki HSCT kondicionavimo režimo. • Gydymą galima atnaujinti praėjus 30 dienų po HSCT, jei persodinimas buvo sėkmingas, pacientui nebuvo > 2 laipsnio ūmios transplantato prieš šeimininką ligos ir buvo pasiekta CRc.^c.

- 1 laipsnio – lengvas, 2 laipsnio – vidutinio sunkumo, 3 laipsnio – sunkus, 4 laipsnio – pavojingas gyvybei.
- Paros dozę galima sumažinti nuo 120 mg iki 80 mg arba nuo 200 mg iki 120 mg.
- CRc apibrėžiama kaip remisijos santykis visų CR (žr. 5.1 skyrių remisijos apibrėžimui). CRp (pasiekta CR išskyrus nepilną trombocitų atsistatymą ($< 100 \times 10^9/l$) ir CRi (pasiekti visi CR rodikliai išskyrus nepilną hematologinį atsistatymą su neutropenijos likučiais $< 1 \times 10^9/l$, su arba be pilno trombocitų atsistatymo).

Senyviems pacientams

Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia. Xospata nerekomenduojama gydyti pacientų, sergančių sunkiu (C klasė pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, nes šios populiacijos veiksmingumas ir sauga nėra įvertinti (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Xospata saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti.

Duomenų nėra. Dėl *in vitro* jungties su 5HT_{2B} (žr. 4.5 skyrių), galimas poveikis širdies vystymuisi jaunesniems kaip 6 mėnesių pacientams.

Vartojimo metodas

Xospata skirtas vartoti per burną.

Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Tabletes reikia nuryti visas užgeriant vandeniu, jų negalima laužyti ar traiškyti.

Xospata reikia vartoti kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Jei dozė praleidžiama arba nesuvartojama įprastu laiku, ją reikia suvartoti kuo greičiau tą pačią dieną, o kitą dieną vartoti įprastu laiku. Jei suvartojus dozę pasireiškia vėmimas, pacientai neturėtų vartoti dar vienos dozės, o kitą dieną vaistinį preparatą turėtų vartoti įprastu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Diferenciacijos sindromas

Gilteritinibas buvo siejamas su diferenciacijos sindromu (žr. 4.8 skyrių). Diferenciacijos sindromas yra susijęs su greita mieloidinių ląstelių proliferacija ir diferenciacija ir negydant gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas. Diferenciacijos sindromo simptomai ir klinikiniai požymiai yra karščiavimas, dusulys, pleuros efuzija, perikardo efuzija, plaučių edema, hipotenzija, greitas kūno svorio padidėjimas, periferinė edema, išbėrimas ir inkstų funkcijos sutrikimas.

Jeigu įtariamas diferenciacijos sindromas, reikia pradėti kortikosteroidų terapiją kartu su hemodinaminių rodiklių stebėjimu, kol simptomas išnyks. Jeigu sunkūs požymiai ir (arba) simptomai išlieka praėjus daugiau kaip 48 valandoms po kortikosteroidų vartojimo, gilteritinibo vartojimą reikia pertraukti, kol požymiai ir simptomai nebus sunkūs (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Išnykus simptomams kortikosteroidų dozę palaipsniui galima sumažinti ir juos vartoti mažiausiai 3 dienas. Per anksti nutraukus gydymą kortikosteroidais, diferenciacijos sindromo simptomai gali pasikartoti.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas

Buvo gauta pranešimų apie užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (UGES) atvejus pacientams, vartojantiems gilteritinibo (žr. 4.8 skyrių). UGES yra retas, grįžtamas, neurologinis sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti greitai besivystantys simptomai, įskaitant traukulius, galvos skausmą, sumišimą, regėjimo ir neurologinius sutrikimus, su susijusia hipertenzija arba be jos ir pakitusią psichinę būseną. Jei įtariama UGES, jis turėtų būti patvirtintas atliekant smegenų vizualizavimą, pageidautina magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Gilteritinibo vartojimą pacientams, kuriems pasireiškia UGES, rekomenduojama nutraukti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas

Gilteritinibo vartojimas buvo susijęs su širdies skilvelių repoliarizacijos pailgėjimu (QT intervalas) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). QT intervalo pailgėjimas gali būti pastebėtas per pirmuosius tris gydymo gilteritinibu mėnesius. Todėl, prieš pradedant gydymą, 8-tą ir 15-tą gydymo dieną ir prieš prasidedant

kitiems trims paskesniems gydymo mėnesiams reikia atlikti elektrokardiogramos tyrimą (EKG). Atsargumo priemonės būtinos pacientams, anksčiau sirgusiems širdies ligomis. Hipokalemija arba hipomagnezemija gali padidinti QT intervalo pailgėjimo riziką. Hipokalemija arba hipomagnezemija turi būti koreguojama prieš pradėdant gydymą ir gydymo gilteritinibu metu.

Gydymą gilteritinibu reikia pertraukti pacientams, kurių QTcF > 500 msec. (žr. 4.2 skyrių).

Sprendimas atnaujinti gydymą gilteritinibu po QT intervalo pailgėjimo atvejo turi būti paremtas atidžiu naudos ir rizikos vertinimu. Jei iš naujo skiriant sumažintą gilteritinibo dozę, po 15-tos gydymo dienos ir prieš prasidedant kitiems trims paskesniems gydymo mėnesiams reikia atlikti EKG tyrimą. Atliekant klinikinius tyrimus 12 pacientų, kurių QTcF > 500 msec., trims pacientams buvo pertrauktas ir iš naujo pradėtas gydymas be QT intervalo pailgėjimo pasikartojimo.

Pankreatitas

Buvo gauta pranešimų apie pankreatitą. Pacientus, kuriems pasireiškia pankreatito požymiai ir simptomai, reikia įvertinti ir stebėti. Gydymas gilteritinibu turi būti pertrauktas ir sumažinus dozę gali būti atnaujintas, kai išnyksta pankreatito požymiai ir simptomai (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Gilteritinibo ekspozicija gali padidėti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga. Pacientai, vartojantys gilteritinibo, turi būti atidžiai stebimi dėl toksinio poveikio (žr. 5.2 skyrių).

Sąveikos

Kartu vartojant CYP3A/P-gp induktorius, gali sumažėti gilteritinibo ekspozicija ir todėl gali kilti sumažėjusio veiksmingumo rizika. Todėl reikia vengti vartoti gilteritinibą kartu su stipriais CYP3A4/P-gp induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Būtinos atsargumo priemonės skiriant gilteritinibą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A, P-gp ir (arba) krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibitoriai, nes jie gali padidinti gilteritinibo ekspoziciją. Reikėtų apsvarstyti alternatyvių vaistinių preparatų, kurie stipriai neslopina CYP3A, P-gp ir (arba) BCRP aktyvumo, vartojimą. Tais atvejais, kai nėra priimtinių gydymo alternatyvų, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl toksinio poveikio vartojant gilteritinibą (žr. 4.5 skyrių).

Gilteritinibas gali sumažinti vaistinių preparatų, veikiančių 5HT_{2B} receptorių arba sigma nespecifinius receptorių, poveikį. Todėl reikia vengti vartoti gilteritinibą kartu su šiais vaistiniais preparatais, išskyrus atvejus, kai jų vartojimas yra būtinas (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir kontracepcija

Nėščiosioms reikia pranešti apie galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Prieš septynias dienas prieš pradėdant gydymą gilteritinibu vaisingoms moterims turi būti patarta atlikti nėštumo testą ir naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo gilteritinibu metu bei mažiausiai 6 mėnesius po gydymo nutraukimo. Moterys, vartojančios hormoninius kontraceptikus, turėtų papildomai naudoti barjerinės kontracepcijos metodą. Vyrams, turintiems vaisingas partneres, turi būti patarta gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutinės gilteritinibo dozės naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gilteritinibą pirmiausia metabolizuoja CYP3A fermentai, kuriuos indukuoti arba slopinti gali daugelis kartu vartojamų vaistinių preparatų.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Xospata

CYP3A/P-gp induktoriai

Reikia vengti vartoti Xospata kartu su stipriais CYP3A/P-gp induktoriais (pvz., fenitoinu, rifampinu ir jonažolėmis), nes jie gali sumažinti gilteritinibo koncentraciją plazmoje. Sveikiems tiriamiesiems kartu vartojant stiprų CYP3A/P-gp induktorių rifampiciną (600 mg) iki pusiausvyrinės koncentracijos, vienkartinė 20 mg gilteritinibo dozė atitinkamai sumažino gilteritinibo vidutinį $C_{\max}$ 27 %, o vidutinį $AUC_{\inf}$ 70 %, palyginti su tiriamaisiais, vartojusiais tik vienkartinę gilteritinibo dozę (žr. 4.4 skyrių).

CYP3A, P-gp ir (arba) BCRP inhibitoriai

Stiprūs CYP3A, P-gp ir (arba) BCRP inhibitoriai (pvz., vorikonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, klaritromicinas, eritromicinas, kaptoprilis, karvedilolis, ritonaviras, azitromicinas) gali padidinti gilteritinibo koncentraciją plazmoje. Sveikiems pacientams viena 10 mg gilteritinibo dozė vartojama kartu su stipriu CYP3A, P-gp ir (arba) BCRP inhibitoriumi itraconazolu (200 mg kartą per dieną, 28 dienas) maždaug 20 % padidino vidutinį $C_{\max}$ ir 2,2 karto padidino vidutinį $AUC_{\inf}$, palyginti su tiriamaisiais, vartojusiais tik vienkartinę gilteritinibo dozę. Vartojant kartu su stipriu CYP3A, P-gp ir (arba) BCRP inhibitoriumi, pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, gilteritinibo ekspozicija padidėjo maždaug 1,5 karto (žr. 4.4 skyrių).

Xospata poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Gilteritinibas kaip inhibitorius arba induktorius

Gilteritinibas nėra CYP3A4 inhibitorius arba induktorius arba MATE1 inhibitorius *in vivo*. Pacientams, sergantiems FLT3 mutacijos recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, midazolamo (jautraus CYP3A4 substrato) farmakokinetika reikšmingai nesiskyrė ($C_{\max}$ ir AUC padidėjo maždaug 10 %) po 15 dienų gilteritinibo vartojimo vieną kartą per parą (300 mg). Be to, reikšmingai nesiskyrė cefaleksino (jautraus MATE1 substrato) farmakokinetika ($C_{\max}$ ir AUC sumažėjo mažiau nei 10 %) FLT3 mutacijos recidyvuojančia arba refrakterine ŪML sergantiems pacientams, po 15 dienų gilteritinibo vartojimo vieną kartą per parą (200 mg).

Gilteritinibas yra P-gp, BCRP ir OCT1 inhibitorius *in vitro*. Kadangi nėra klinikinių duomenų, negalima atmesti, jog gilteritinibas gali inhibuoti šiuos transporterius vartojant terapinėmis dozėmis. Vartojant kartu su P-gp (pvz. digoksinas, dabigatrano eteksilatas), BCRP (pvz., mitoksantronas, metotreksatas, rozuvastatinas) ir OCT1 (pvz., metforminas) substratais, būtinos atsargumo priemonės.

5HT_{2B} receptoriai arba sigma nespecifiniai receptoriai

Remiantis *in vitro* duomenimis, gilteritinibas gali sumažinti vaistinių preparatų, veikiančių 5HT_{2B} receptoriaus arba sigma nespecifinius receptoriaus (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių, pvz., escitalopramo, fluoksetino, sertralino), poveikį. Venkite vartoti šių vaistinių preparatų kartu su gilteritinibu, išskyrus atvejus, kai jų vartojimas yra būtinas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš septynias dienas prieš pradedant gydymą gilteritinibu, vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Gydymo metu ir iki 6 mėnesių po gydymo vaisingoms moterims rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (metodus, dėl kurių nėštumo dažnis yra mažesnis nei 1 %). Nežinoma, ar gilteritinibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų efektyvumą, todėl moterys be hormoninių kontraceptikų turėtų naudoti dar ir barjerinės kontracepcijos priemones. Vaisingiems vyrams turi būti patarta gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutinės gilteritinibo dozės naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Vartojant nėščiosioms, gilteritinibas gali pakenkti vaisiui. Duomenų apie gilteritinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Reprodukcinės tyrimai su žiurkėmis parodė, kad gilteritinibas

slopino vaisiaus augimą, sukėlė embriono ir vaisiaus žūtį ir pasižymėjo teratogeniniu poveikiu (žr. 5.3 skyrių). Gilteritinibo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar gilteritinibo arba jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Turimi tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad gilteritinibo ir jo metabolitų išsiskiria į laktuojančių žiurkių pieną ir jų per pieną patenka į ką tik gimusių žiurkių audinius (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydomo Xospata metu ir mažiausiai du mėnesius po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie gilteritinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gilteritinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, vartojantiems gilteritinibo, buvo pastebėtas galvos svaigimas, todėl į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Xospata saugumas buvo vertintas 319 pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, kuriems buvo skirta bent viena 120 mg gilteritinibo dozė.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gilteritinibo vartojimu buvo alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas (82,1 %), aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas (80,6 %), šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje (68,7 %), kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje (53,9 %), viduriavimas (35,1 %), nuovargis (30,4 %), pykinimas (29,8 %), vidurių užkietėjimas (28,2 %), kosulys (28,2 %), periferinė edema (24,1 %), dusulys (24,1 %), galvos svaigimas (20,4 %), hipotenzija (17,2 %), galūnių skausmas (14,7 %), astenija (13,8 %), artralgija (12,5 %) ir mialgija (12,5 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo ūmus inkstų pažeidimas (6,6 %), viduriavimas (4,7 %), ALT aktyvumo padidėjimas (4,1 %), dusulys (3,4 %), AST aktyvumo padidėjimas (3,1 %) ir hipotenzija (2,8 %). Kitos kliniškai reikšmingos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo diferenciacijos sindromas (2,2 %), elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (0,9 %) ir užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (0,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė Pirmenybinis terminas	Visų laipsnių %	≥ 3 laipsnio %	Dažnio kategorija
Imuninės sistemos sutrikimai			
Anafilaksinė reakcija	1,3	1,3	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos svaigimas	20,4	0,3	Labai dažnas
Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas	0,6	0,6	Nedažnas
Širdies sutrikimai			
QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje	8,8	2,5	Dažnas
Perikardo efuzija	4,1	0,9	Dažnas
Perikarditas	1,6	0	Dažnas
Širdies nepakankamumas	1,3	1,3	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai			
Hipotenzija	17,2	7,2	Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kosulys	28,2	0,3	Labai dažnas
Dusulys	24,1	4,4	Labai dažnas
Diferenciacijos sindromas	3,4	2,2	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	35,1	4,1	Labai dažnas
Pykinimas	29,8	1,9	Labai dažnas
Vidurių užkietėjimas	28,2	0,6	Labai dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas*	82,1	12,9	Labai dažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas*	80,6	10,3	Labai dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas*	53,9	6,3	Labai dažnas
Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas*	68,7	1,6	Labai dažnas
Galūnių skausmas	14,7	0,6	Labai dažnas
Artralgija	12,5	1,3	Labai dažnas
Mialgija	12,5	0,3	Labai dažnas
Skeleto ir raumenų skausmas	4,1	0,3	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Sunkus inkstų pažeidimas	6,6	2,2	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis	30,4	3,1	Labai dažnas
Periferinė edema	24,1	0,3	Labai dažnas
Astenija	13,8	2,5	Labai dažnas
Bendras negalavimas	4,4	0	Dažnas

* Dažnumas pagrįstas centrinės laboratorijos rezultatais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Diferenciacijos sindromas

Iš 319 pacientų, gydytų Xospata klinikinių tyrimų metu, 11 (3 %) pasireiškė diferenciacijos sindromas. Diferenciacijos sindromas yra susijęs su greita mieloidinių ląstelių proliferacija ir diferenciacija ir negydant gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas. Xospata gydytiems pacientams pasireiškę diferenciacijos sindromo simptomai ir klinikiniai požymiai yra karščiavimas, dusulys, pleuros efuzija, perikardo efuzija, plaučių edema, hipotenzija, greitas kūno svorio padidėjimas, periferinė edema, išbėrimas ir inkstų funkcijos sutrikimas. Kai kurie atvejai buvo susiję su ūmine febriline neutrofile dermatoze. Diferenciacijos sindromas pasireiškė praėjus vos vienai dienai ir iki 82 dienų po gydymo Xospata pradžios bei buvo stebimas kartu su leukocitoze arba be jos. Iš 11 pacientų, kuriems pasireiškė diferenciacijos sindromas, 9 (82 %) pacientai pasveiko po gydymo arba pertraukus gydymą Xospata. Rekomendacijas įtariamo diferenciacijos sindromo atveju žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

UGES

Iš 319 pacientų, gydytų Xospata klinikinių tyrimų metu, 0,6 % pasireiškė užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES). UGES yra retas, grįžtamas, neurologinis sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti greitai besivystantys simptomai, įskaitant traukulius, galvos skausmą, sumišimą, regėjimo ir neurologinius sutrikimus, su susijusia hipertenzija arba be jos. Simptomai išnyko nutraukus gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas

Iš 317 pacientų, vartojusių 120 mg Xospata su nustatyta klinikinių tyrimų atskaitos taško QTcF verte, 4 pacientams (1 %) QTcF > 500 msek. Be to, vartojant visas dozes 12 pacientų (2,3 %) su recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, nustačius atskaitos tašką didžiausias QTcF intervalas buvo > 500 msek (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Xospata specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju gydymą Xospata reikia nutraukti. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir pradėti tinkamą simptominių bei palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į ilgą apskaičiuotą 113 valandų pusinės eliminacijos laiką.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas: L01EX13

Veikimo mechanizmas

Gilteritinibo fumaratas yra FLT3 ir AXL inhibitorius.

Gilteritinibas slopina FLT3 receptorių signalus ir proliferaciją ląstelėse, egzogeniškai išreiškiančiose FLT3 mutacijas, įskaitant FLT3-ITD, FLT3-D835Y ir FLT3-ITD-D835Y, ir sukelia apoptozę leukemijos ląstelėse, išreiškiančiose FLT3-ITD.

Farmakodinaminis poveikis

Pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, vartojantiems 120 mg gilteritinibo, esminė (> 90 %) FLT3 fosforilinimo inhibicija įvyko greitai (per 24 valandas po pirmosios dozės) ir išliko, kaip rodo *ex vivo* plazmos slopinimo aktyvumo (PIA) tyrimas.

QT intervalo pailgėjimas

Vartojant gilteritinibo dozes nuo 20 iki 450 mg, buvo pastebėtas QTcF koncentracijos padidėjimas nuo pradinio lygio. Prognozuojamas vidutinis QTcF pokytis nuo pradinio lygio, kai pusiausvyrinė koncentracija C_{max} (282,0 ng/ml), vartojant 120 mg paros dozę, buvo 4,96 msek., o viršutinė vienpusė – 95 % PI = 6,20 msek.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Recidyvuojanti arba refrakterinė ŪML

Veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti aktyviai kontroliuojamo 3 fazės tyrimo metu (2215-CL-0301).

ADMIRAL tyrimas (2215-CL-0301)

ADMIRAL tyrimas – tai 3 fazės, atviras, daugiacentris, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas su suaugusiais pacientais, sergančiais recidyvuojančia arba refrakterine ŪML su FLT3 mutacija, nustatyta naudojant LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. Atliekant tyrimą, 371 pacientas buvo atsitiktinai atrinktas santykiu 2:1; jiems buvo skiriama gilteritinibo arba viena iš toliau nurodytų gelbstinčiųjų chemoterapijų (247 gilteritinibo grupėje ir 124 gelbstinčiosios chemoterapijos grupėje):

- 20 mg citarabino du kartus per parą pooodinė injekcija (s.c.) arba intraveninė infuzija (i.v.) 10 dienų (nuo 1 iki 10 dienos) (LoDAC)
- 75 mg/m² azacitidino vieną kartą per parą s.c. arba i.v. 7 dienas (nuo 1 iki 7 dienos)
- 8 mg/m² mitoksantrono, 100 mg/m² etopozido ir 1 000 mg/m² citarabino vieną kartą per parą i.v. 5 dienas (nuo 1 iki 5 dienos) (MEC)
- 300 mcg/m² granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus vieną kartą per parą s.c. 5 dienas (nuo 1 iki 5 dienos), 30 mg/m² fludarabino vieną kartą per parą i.v. 5 dienas (nuo 2 iki 6 dienos), 2 000 mg/m² citarabino vieną kartą per parą i.v. 5 dienas (nuo 2 iki 6), 10 mg/m² idarubicino vieną kartą per parą i.v. 3 dienas (nuo 2 iki 4 dienos) (FLAG-Ida).

Įtraukti pacientai, kurie po pirmos eilės gydymo sirgo recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, buvo stratifikuojami pagal atsaką į prieš tai buvusį ŪML gydymą ir iš anksto pasirinktą chemoterapiją, t.y. aukšto ar žemo intensyvumo. Nors tyrime dalyvavo pacientai, kuriems nustatytos įvairios su ŪML susijusios citogenetinės anomalijos, pacientai, sergantys ūmia promielocitine leukemija (ŪPL) ar kuriems paskirtas gydymas, susijęs su ŪML, iš tyrimo buvo pašalinti.

Tyrimo metu buvo atsitiktinai atrinkti, bet negydyti šešiolika pacientų (1 pacientas gilteritinibo grupėje ir 15 pacientų chemoterapijos grupėje). Buvo skiriama geriamoji pradinė 120 mg per parą gilteritinibo dozė, kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba nebuvo klinikinės naudos. Siekiant sumažinti nepageidaujamą poveikį, buvo leidžiama sumažinti dozę, o pacientams, kurie nereagavo į pradinę 120 mg dozę, buvo leidžiama padidinti dozę.

Iš pacientų, kurie buvo iš anksto atrinkti skirti gelbstinčios chemoterapijos gydymą, 60,5 % buvo atsitiktinai atrinkti didelio intensyvumo chemoterapijos gydymui, o 39,5 % – mažo intensyvumo chemoterapijos gydymui. MEC ir FLAG-Ida buvo skirti ne daugiau nei du ciklai, atsižvelgiant į pirmojo ciklo rezultata. LoDAC ir azacitidino buvo skiriama per nepertraukiamus 4 savaitių trukmės ciklus, kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba nebuvo klinikinės naudos.

Abiejų gydymo grupių demografinės ir pradinio lygio savybės buvo gerai subalansuotos. Amžiaus mediana atsitiktinių imčių gilteritinibo grupėje buvo 62 metai (intervalas nuo 20 iki 84 metų), gelbstinčiosios chemoterapijos grupėje – 62 metai (intervalas nuo 19 iki 85 metų). 42 % tyrime dalyvavusių pacientų buvo 65 metų ar vyresni, o 12 % buvo 75 metų ar vyresni. 54 % pacientų buvo moterys. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų buvo europidai (59,3 %), 27,5 % azijiečiai, 5,7 % juodaodžiai, 4 % kitų rasių ir 3,5 % nežinomos rasės. Daugumai pacientų (83,8 %) ECOG veiksmingumo rodiklis buvo 0 arba 1. Pacientai turėjo šias patvirtintas mutacijas: tik FLT3-ITD (88,4 %), tik FLT3-TKD (8,4 %) arba FLT3-ITD ir FLT3-TKD (1,9 %). Dvylikai procentų pacientų buvo skirtas ankstesnis gydymas kitu FLT3 inhibitoriumi. Dauguma pacientų sirgo ŪML su tarpinės rizikos citogenetika (73 %), 10 % – nepalankios rizikos, 1,3 % – palankios rizikos, o 15,6 % citogenetika buvo neklasifikuota.

Prieš pradėdant gydymą gilteritinibu, 39,4 % pacientų sirgo pirmine refrakterine ŪML ir dauguma šių pacientų buvo klasifikuojami kaip sergantys refrakterine ŪML po pirmo ciklo priminės

chemoterapijos gydymo, 19,7 % – recidyvuojančia ŪML po alogeninių hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HSCT) ir 41 % – recidyvuojančia ŪML be alogeninių HSCT.

Galutinės analizės pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtos atrinktoje gydyti (angl. *intent to treat*, ITT) populiacijoje buvo bendras išgyvenamumas (BI), matuojant nuo atsitiktinių imčių dienos iki mirties dėl bet kokios priežasties (buvo išanalizuotas 261 įvykis). Atsitiktinių imčių gilteritinibo grupės pacientai išgyveno reikšmingai ilgiau palyginti su pacientais chemoterapijos grupėje (HR 0,637; 95 % PI 0,490-0,830; vienas pusė p vertė: 0,0004). Pacientų, vartojusių gilteritinibo, BI mediana buvo 9,3 mėnesio, pacientų, kuriems buvo skiriama chemoterapija – 5,6 mėnesio. Veiksmingumą dar labiau sustiprino visiškos remisijos (CR) / visiškos remisijos su daliniu hematologiniu atsistatymu (CRh) dažnis (3 lentelė, 1 pav.).

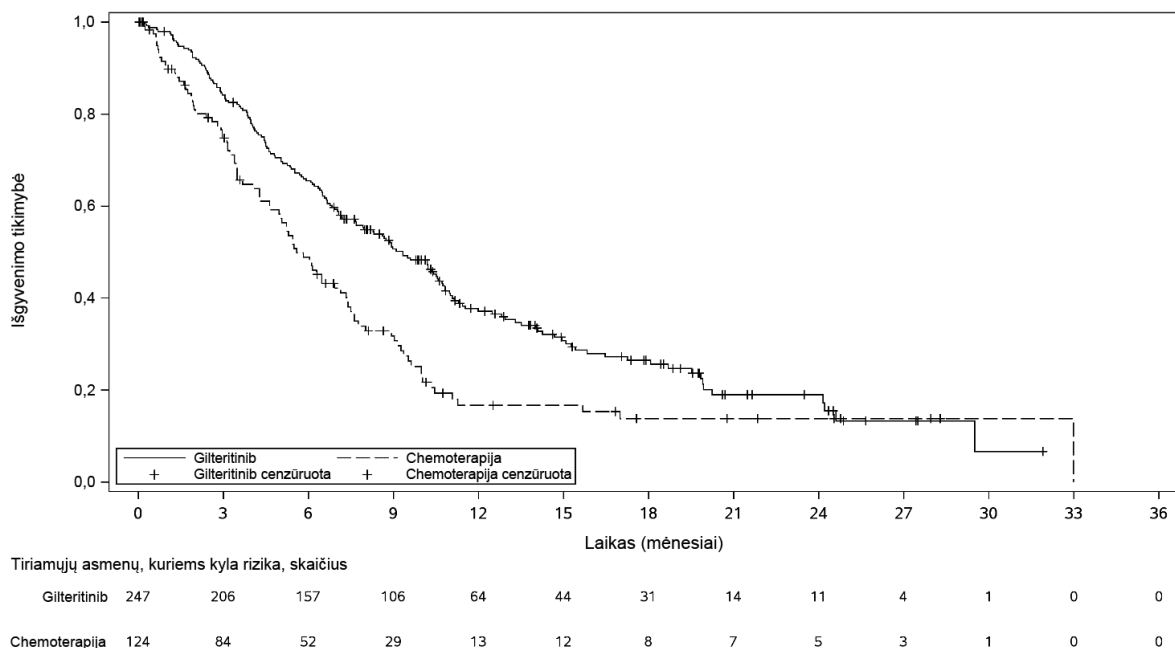
3 lentelė. ADMIRAL tyrimo pacientų su recidyvuojančia arba refraktorine ŪML bendras išgyvenamumas ir visiška remisija

	Gilteritinibas (N = 247)	Chemoterapija (N = 124)
Bendras išgyvenamumas		
Mirtys, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,637 (0,490, 0,830)	
p vertė (vienpusė)	0,0004	
1 metų išgyvenamumo rodiklis, % (95 % PI)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
Visiška remisija		
CR ^a (95 % PI ^b)	21,1 % (16,1, 26,7)	10,5 % (5,7, 17,3)
CRh ^c (95 % PI ^b)	13 % (9, 17,8)	4,8 % (1,8, 10,2)
CR / CRh (95 % PI ^b)	34 % (28,1, 40,3)	15,3 % (9,5, 22,9)

PI: pasikliautinasis intervalas

- CR buvo apibrėžtas kaip $\geq 1,0 \times 10^9/l$ absoliutus neutrofilų skaičius, $\geq 100 \times 10^9/l$ trombocitų, normali kaulų čiulpų diferenciacija, kai yra $< 5\%$ eritroblastų, nepriklausomas nuo eritrocitų, trombocitų transfuzijos ir be ekstrameduliarinės leukemijos požymių.
- 95 % PI norma buvo apskaičiuota taikant tikslųjį metodą, pagrįstą binomialiniu paskirstymu.
- CRh buvo apibrėžtas kaip $< 5\%$ kaulų čiulpų eritroblastų, $\geq 0,5 \times 10^9/l$ dalinio hematologinio atsigavimo absoliutus neutrofilų skaičius ir $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitų, be ekstrameduliarinės leukemijos požymių ir negalima klasifikuoti kaip CR.

1 pav. Bendro išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivės ADMIRAL tyrime



Pacientų, kurie pasiekė CR/CRh, pirmosios reakcijos laiko mediana gilteritinibo grupėje buvo 3,7 mėnesio (intervalas nuo 0,9 iki 10,6 mėnesių), gelbstinčiosios chemoterapijos grupėje – 1,2 mėnesio (intervalas nuo 1 iki 2,6 mėnesių). Geriausios CR/CRh reakcijos laiko mediana gilteritinibo grupėje buvo 3,8 mėnesio (intervalas nuo 0,9 iki 16 mėnesių), gelbstinčiosios chemoterapijos grupėje – 1,2 mėnesio (intervalas nuo 1 iki 2,6 mėnesių).

CHRYSLIS tyrimas (2215-CL-0101)

Palaikomajame 1/2 fazės dozės didinimo tyrime 2215-CL-0101 dalyvavo 157 pacientai, sergantys ŪML su FLT3 mutacija, ir kurie buvo gydyti vienu arba daugiau nei vienu pirmos eilės gydymo būdu kombinuotų dozių grupėje (t.y. 80 mg, 120 mg arba 200 mg); 31,2 % buvo gydyti vienu pirmos eilės gydymo būdu ir 68,8 % daugiau nei vienu pirmos eilės gydymo būdu).

Tyrime 2215-CL-0101 dalyvavusių pacientų, gydytų daugiau nei vienu pirmos eilės gydymu, atsako dažnis (CR / CRh) buvo atitinkamai 21,4 % ir 15,7 % 120 mg dozės ir kombinuotos dozės atveju. BI mediana buvo atitinkamai 7,2 mėnesio ir 7,1 mėnesiai 120 mg dozės ir kombinuotos dozės grupėse.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xospata tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant ūminę mieloidinę leukemiją. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams ir pacientams su recidyvuojančia arba refrakterine ŪML po geriamojo gilteritinibo vartojimo didžiausios koncentracijos plazmoje t_{max} mediana stebima maždaug 4–6 valandą. Vyksta pirmosios eilės gilteritinibo absorbcija, kai apskaičiuota absorbcijos norma (k_a) yra $0,43 \text{ val.}^{-1}$, esant 0,34 val. delsos trukmei, remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu. Didžiausios pusiausvyrinės koncentracijos (C_{max}) mediana yra 282,0 ng/ml (CV% = 50,8), ir koncentracijos plazmoje kreivės plotas per 24 valandų dozavimo intervalą (AUC_{0-24}) yra 6 180 ng·val./ml (CV% = 46,4) vartojant 120 mg gilteritinibo vieną kartą per parą. Vartojant vieną kartą per parą pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 15 dienų, kai gilteritinibo sukaupiama maždaug 10 kartų daugiau.

Maisto poveikis

Sveikiems suaugusiems pacientams gilteritinibo $C_{\max}$ ir AUC sumažėjo atitinkamai maždaug 26 % ir mažiau kaip 10 %, kai vienkartinė 40 mg gilteritinibo dozė buvo skiriama kartu su ypač riebiu maistu, palyginti su gilteritinibo ekspozicija be maisto. $t_{\max}$ medianos delsa buvo 2 valandos, kai gilteritinibo buvo vartojama su ypač riebiu maistu.

Pasiskirstymas

Apskaičiuotas populiacijos centrinio ir periferinio pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 1 092 l ir 1 100 l. Šie duomenys rodo, kad gilteritinibas plačiai paplinta už plazmos ribų, o tai gali rodyti didelį pasiskirstymą audiniuose. *In vivo* žmogaus plazmos baltymų jungtys sudaro maždaug 90 %, o gilteritinibas pirmiausia jungiasi su albuminu.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, gilteritinibą pirmiausia metabolizuoja CYP3A4. Pirminiai metabolitai žmonėse yra M17 (formavosi per N-dealkilinimą ir oksidaciją), M16 ir M10 (abu formavosi per N-dealkilinimą) ir buvo pastebėti gyvūnuose. Nė vienas iš šių trijų metabolitų neviršijo 10 % bendros pirminės ekspozicijos. Metabolitų farmakologinis aktyvumas FLT3 ir AXL receptorių atžvilgiu nežinomas.

Transporterio vaistinio preparato ir vaistinio preparato sąveikos

In vitro eksperimentai parodė, kad gilteritinibas yra P-gp ir BCRP substratas. Gilteritinibas gali slopinti BCRP, P-gp ir OCT1, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Po vienkartinės [^{14}C] gilteritinibo dozės gilteritinibas pirmiausia išsiskiria į išmatas (į išmatas išsiskiria 64,5 % visos suvartotos dozės). Vidutiniškai 16,4 % visos dozės nepakitusio vaisto ir metabolitų išsiskiria į šlapimą. Gilteritinibo koncentracija plazmoje mažėjo biekspontiniu būdu, o populiacijos vidutinis apskaičiuotas pusinės eliminacijos laikas buvo 113 valandų. Apskaičiuotas tariamasis klirensas (CL/F), pagrįstas populiacijos farmakokinetikos modeliu, yra 14,85 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Paprastai po vienkartinės ir kartotinės dozės, vartojamos nuo 20 iki 450 mg, pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪML, gilteritinibas demonstravo tiesinę, dozei proporcingą farmakokinetiką.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė atlikta siekiant įvertinti vidinių ir išorinių kovariantų poveikį prognozuojamai gilteritinibo ekspozicijai pacientams su recidyvuojančia arba refrakterine ŪML. Kovariantų analizė parodė, kad amžius (20–90 metų) ir kūno svoris (36–157 kg) buvo statistiškai reikšmingi, tačiau gilteritinibo ekspozicijos pokytis buvo 2 kartus mažesnis nei prognozuotas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis gilteritinibo farmakokinetikai buvo tirtas pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasė pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas. Rezultatai rodo, kad nesurišto gilteritinibo ekspozicija tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, yra panašus į stebėtą tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo [kaip apibrėžta NCI-ODWG] poveikis gilteritinibo ekspozicijai taip pat buvo įvertintas pagal populiacijos farmakokinetikos modelį, o rezultatai rodo nedidelį skirtumą prognozuojamos pusiausvyrinės

gilteritinibo ekspozicijos ir tipinio paciento su recidyvuojančia arba refrakterine ŪML ir normalia kepenų funkcija.

Gilteritinibas netirtas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasė pagal *Child-Pugh*).

Sutrikusi inkstų funkcija

Gilteritinibo farmakokinetika buvo vertinama penkiems asmenims, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CrCL 15 – < 30 ml/min), ir keturiems asmenims, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (CrCL < 15 ml/min). Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, vidutinė gilteritinibo C_{max} padidėjo 1,4 karto, o vidutinis gilteritinibo AUC_{inf} padidėjo 1,5 karto palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali (n = 8) (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams (saugumo farmakologija / kartotinių dozių toksiškumas) esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra:

Saugos farmakologija

Žiurkėms buvo pastebėtas sumažėjęs šlapinimasis, skiriant 30 mg/kg ir didesnę dozę, ir sumažėjęs tuštinimasis, skiriant 100 mg/kg dozę. Šunims buvo stebėtas teigiamas slapas fekalinis kraujas, skiriant 10 mg/kg ir didesnę dozę, sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje, skiriant 30 mg/kg, ir seilėtekis bei kalcio koncentracijos kraujyje padidėjimas, po kurio sekė sumažėjimas, skiriant 100 mg/kg dozę. Šie pokyčiai buvo stebimi, kai ekspozicija plazmoje buvo panaši arba mažesnė už klinikinę. Galima šių išvadų klinikinė reikšmė nežinoma.

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis ir šunimis, toksinio poveikio tiksliniai organai buvo virškinimo traktas (hemoragija šunims), limfohematopoetinė sistema (limfocitų nekrozė ir kaulų čiulpų hipolasteliškumas su hematologinių parametru pakitimais), akis (uždegimas ir lęšiuko drumstumas žiurkėms, akies dugno spalvos pokytis šunims, tinklainės vakuolizacija), plaučiai (intersticinė pneumonija žiurkėms ir uždegimas šunims), inkstai (inkstų vamzdelių pakitimai su teigiamu slapto kraujo šlapime reakcija) ir kepenys (hepatocitų vakuolizacija), šlapimo pūslė (epitelio vakuolizacija), epitelio audinys (opa ir uždegimas) ir fosfolipidozė (plaučių ir inkstų žiurkėms). Šie pokyčiai buvo stebimi, kai ekspozicija plazmoje buvo panaši arba mažesnė už klinikinę. Daugumos pakitimų grįžtamumas buvo nurodytas iki 4 savaitių trukmės atkūrimo laikotarpio pabaigos. Galima šių išvadų klinikinė reikšmė nežinoma.

Genotoksiškumas

Gilteritinibas nesukėlė genų mutacijos ar chromosominių nukrypimų *in vitro*. *In vivo* mikrobranduolių tyrimas parodė, kad gilteritinibas gali sukelti mikrobranduolių susidarymą pelėse.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Gilteritinibas slopino vaisiaus augimą ir sukėlė embriono ir vaisiaus mirtį ir teratogeniškumą žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu, kai ekspozicijos lygiai buvo panašūs į klinikinės ekspozicijos lygius. Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad gilteritinibas pereina per placentą, dėl to radioaktyvumas vaisiui pernešamas panašiai kaip stebint motinos plazmoje.

Gilteritinibo išsiskyrė į laktuojančių žiurkių pieną ir jo koncentracija piene buvo didesnė nei motinos plazmoje. Laktuojančioms žiurkėms gilteritinibas per pieną pasiskirsto į įvairius audinius, išskyrus smegenis.

Toksinio poveikio jaunikiams tyrimas

Atliekant toksiškumo jaunikiams tyrimus su žiurkėmis, mažiausias mirtinos dozės lygis 2,5 mg/kg per parą buvo mažesnis nei suaugusių žiurkių (20 mg/kg per parą). Virškinimo traktas buvo identifikuojamas kaip vienas iš tikslinių organų, panašiai kaip ir suaugusių žiurkių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis (E 421)
Hidroksipropilceliuliozė
Hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista)
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Talkas
Makrogolis
Titano dioksidas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA/aliuminio/PVC/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė.

Kiekvienoje pakuotėje yra 84 plėvele dengtos tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1399/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. spalio 24 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikiant Xospata į rinką kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos gydytojams turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus aspektus su šalies kompetetinga institucija. Paciento įspėjimo kortelė pateikiama kartu su pakuote, o jos turinys bus patvirtintas kaip pakuotės ženklinimo dalis (III priedas).

Mokomoji medžiaga yra skirta hematologams, kurie gydo pacientus, sergančius leukemija, įskaitant ŪML, ir pacientus, sergančius ŪML ir vartojančius Xospata, siekiant informuoti skiriančius gydytojus ir pacientus apie svarbią diferenciacijos sindromo identifikavimo riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visose šalyse narėse, kurių rinkai tiekama Xospata, hematologai, kurie tikėtina skiria gydymą Xospata, ir pacientai, kurie tikėtina, kad vartoja Xospata, yra aprūpinti sekančia mokomąja medžiaga:

- Mokomąja medžiaga gydytojams
- Paciento įspėjimo kortele

Mokomoji medžiaga gydytojams:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Mokomieji įrankiai gydymą skiriantiems gydytojams
 - Mokomieji įrankiai gydymą skiriantiems gydytojams:

- Informacija apie Xospata, įskaitant PCS patvirtintas terapines indikacijas,
- Diferenciacijos sindromo požymių ir simptomų aprašymą,
- Diferenciacijos sindromo valdymą.

Pateikiama informacija pacientui:

- Pakuotės lapelis pacientui
- Paciento įspėjimo kortelė
 - Paciento įspėjimo kortelė:
 - Informacija pacientui, kad gydymas Xospata gali sukelti diferenciacijos sindromą,
 - Su saugumu susijusių požymių ir simptomų aprašymas ir informacija apie tai, kada kreiptis į gydytoją, jei įtariamas diferenciacijos sindromas,
 - Skubus pranešimas pacientą gydančiam sveikatos priežiūros specialistui bet kuriuo metu, įskaitant skubius atvejus pacientams, vartojantiems Xospata,
 - Kontaktiniai duomenys gydančio gydytojo, skiriančio Xospata,
 - Įspėjimo kortelę reikia visuomet turėti su savimi ir pateikti bet kuriam sveikatos priežiūros specialistui.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ PAKUOTĖ SU MĖLYNA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xospata 40 mg plėvele dengtos tabletės
gilteritinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg gilteritinibo (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Tablečių neperlaužti ir netraiškyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1399/001 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xospata 40 mg

17. UNIKALUSIS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xospata 40 mg tabletės
gilteritinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PACIENTO ĮSPĖJIMO KORTELĖS TURINYS

PACIENTO ĮSPĖJIMO KORTELĖ

XOSPATA

(gilteritinibum)

- **Visada** su savimi nešiokitės šią kortelę, ypač, kai keliaujate ar jus apžiūri kitas gydytojas.
- Parodykite šią kortelę bet kuriam gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, kai atliekamas bet koks medicininis gydymas ar bet kada lankydamiesi ligoninėje ar klinikoje.
- **Nedelsdami** kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė bet kokie šalutiniai poveikiai, ypač nurodyti šioje kortelėje.

SVARBI SAUGOS INFORMACIJA PACIENTAMS

Xospata gali sukelti sunkių šalutinių poveikių, įskaitant diferenciacijos sindromą.

Diferenciacijos sindromas yra būklė, veikianti kraujo ląsteles ir gali būti pavojinga gyvybei arba mirtina, jei laiku negydoma.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei jums pasireiškė toliau nurodyti simptomai:

- karščiavimas;
- kvėpavimo sutrikimai;
- bėrimas;
- galvos svaigimas ar alpimo pojūtis;
- greitas kūno svorio padidėjimas;
- rankų ar kojų patinimas.

Diferenciacijos sindromas gali pasireikšti bet kada praėjus vos 1 dienai nuo gydymo pradžios per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Anksti skyrus medicininį gydymą diferenciacijos sindromo požymius galima ženkliai sumažinti.

Jūsų gydytojas jus stebės, jis gali pristabdyti gydymą ir (arba) skirti vaistą jūsų būklei gydyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio gydymo, kreipkitės į gydytoją.

SVARBI INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS PASLAUGŲ TEIKĖJAMS

- Šis pacientas gydomas Xospata (gilteritinibu), kuris gali sukelti diferenciacijos sindromą.
- Simptomai yra karščiavimas, dispnėja, pleuros efuzija, perikardo efuzija, plaučių edema, hipotenzija, greitas kūno svorio didėjimas, periferinė edema, išbėrimas ir inkstų funkcijos sutrikimas.
- Jeigu įtariamas diferenciacijos sindromas, reikia pradėti kortikosteroidų terapiją kartu su hemodinaminiu stebėjimu, kol simptomas išnyks.
- Jeigu sunkūs požymiai ir (arba) simptomai išlieka praėjus daugiau kaip 48 valandoms po kortikosteroidų vartojimo, Xospata vartojimą reikia pertraukti, kol požymiai ir simptomai nebus sunkūs.

Jei reikia daugiau informacijos, kreipkitės į paciento hematologą / onkologą ir peržiūrėkite gilteritinibo produkto informaciją svetainėje <https://www.ema.europa.eu/>.

Mano vardas, pavardė: _____

Mano kontaktinis numeris: _____

Skubiosios pagalbos kontaktinis asmuo: _____

Skubiosios pagalbos kontaktinio asmens numeris: _____

Hematologo / onkologo / onkologijos slaugytojo vardas, pavardė: _____

Kontaktinis numeris: _____

Kontaktinis numeris nedarbo valandomis: _____

Mano ligoninės pavadinimas: _____

Mano ligoninės kontaktinis numeris: _____

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xospata 40 mg plėvele dengtos tabletės gilteritinibas (*gilteritinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xospata ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xospata
3. Kaip vartoti Xospata
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xospata
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xospata ir kam jis vartojamas

Kas yra Xospata

Xospata priskiriamas vaistų nuo vėžio, vadinamų baltymų kinazės inhibitoriais, klasei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos gilteritinibo.

Kam Xospata vartojamas

Xospata vartojamas gydyti suaugusiesiems, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (ŪML), tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių vėžiu. Xospata vartojamas, kai ŪML yra linkusi keisti geną, vadinamą FLT3, ir yra skiriamas pacientams, kurių liga atsinaujino arba nepagerėjo po ankstesnio gydymo.

Kaip veikia Xospata

Sergančių ŪML pacientų kraujyje yra didelis kiekis nenormalių leukocitų. Gilteritinibas blokuoja tam tikrų fermentų (kinazių), kurių reikia nenormalioms ląstelėms daugintis ir augti, veikimą, taip apsisaugoma nuo vėžio plėtimosi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xospata

Xospata vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija gilteritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju:

- jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų: karščiavimas, kvėpavimo sutrikimas, išbėrimas, galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, greitas kūno svorio padidėjimas, rankų ar kojų patinimas. Tai gali būti būklės, vadinamos diferenciacijos sindromu, požymiai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Diferenciacijos sindromas gali pasireikšti bet kada praėjus vos 1 dienai nuo gydymo pradžios per pirmuosius 3 gydymo Xospata mėnesius. Jei jis pasireiškia, Jūsų gydytojas Jus stebės ir gali skirti vaistą Jūsų būklei gydyti. Be to, Jūsų gydytojas gali pristabdyti Xospata

vartojimą, kol simptomai susilpnės. Šią informaciją taip pat rasite paciento išpėjimo kortelėje, pateikiamoje kartu su pakuote. Svarbu šią išpėjimo kortelę nešiotis su savimi ir parodyti bet kuriam Jūs apžiūrinčiam sveikatos priežiūros specialistui.

- jeigu patiriate priepuolį ar sparčiai būklę bloginančius simptomus, pvz., galvos skausmą, sumažėjusį budrumą, sumišimą, išsiliejusį vaizdą ar kitus regėjimo sutrikimus. Tai gali būti būklės, vadinamos UGES, požymiai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Gydytojas gali atlikti tyrimą, kad patikrintų, ar Jums išsivystė UGES, ir nutraukti gydymą Xospata, jeigu patvirtinama, kad Jums pasireiškė UGES.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Xospata:

- jeigu turite širdies ritmo sutrikimą, pvz., nereguliarus širdies plakimas arba būklė, vadinama QT intervalo pailgėjimu (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- jeigu Jums anksčiau pasireiškė kalio ar magnio druskų kiekio sumažėjimas kraujyje, nes tai gali padidinti nenormalaus širdies ritmo riziką.
- jeigu jaučiate stiprų skausmą viršutinėje pilvo ir nugaros srityje, pykina ir vemiate. Tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Papildoma stebėseną gydymo Xospata metu

Prieš gydymą ir gydymo Xospata metu gydytojas Jums atliks reguliarius kraujo tyrimus. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas taip pat reguliariai tikrins Jūsų širdies funkciją.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Xospata vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes nežinoma, ar jis yra saugus ir veiksmingas šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Xospata

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Xospata gali paveikti šių vaistų veikimą arba šie vaistai gali paveikti Xospata veikimą.

Pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų, ypač:

- vaistų tam tikrų rūšių vėžio gydymui, pvz., mitoksantrono ar metotreksato;
- tuberkuliozės gydymui vartojamų vaistų, pvz., rifampicino;
- epilepsijos gydymui vartojamų vaistų, pvz., fenitoino;
- grybelinių infekcijų gydymui vartojamų vaistų, pvz., vorikonazolo, pozakonazolo arba itrakonazolo;
- bakterinių infekcijų gydymui vartojamų vaistų, pvz., eritromicino, klaritromicino arba azitromicino;
- padidėjusio kraujospūdžio (hipertenzijos) gydymui vartojamų vaistų, pvz., kaptoprilio arba karvedilolio;
- vaistų, vartojamų padidėjusio cukraus kiekio kraujyje (hiperglikemijos) gydymui, pvz., metformino;
- vaistų cholesterolio kiekio mažinimui, pvz., rozuvastatino;
- žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos gydymui vartojamų vaistų, pvz., ritonaviro;
- depresijos gydymui vartojamų vaistų, pvz., escitalopramo, fluoksetino arba sertralino;
- širdies ligų gydymui vartojamų vaistų, pvz., digoksino;
- kraujo krešulių prevencijai vartojamų vaistų, pvz., dabigatrano eteksilato;
- jonažolių (dar vadinama *Hypericum perforatum*), augalinio vaisto depresijos gydymui.

Jeigu įprastai vartojate bet kurią iš šių vaistų, Jūsų gydytojas gali pakeisti jį ir paskirti kitą vaistą Xospata gydymo metu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Xospata gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, todėl nėštumo metu jo vartoti negalima. Galinčios pastoti moterys, vartojančios Xospata, gydymo Xospata metu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo Xospata sustabdymo turėtų naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei vartojate hormoninius kontraceptikus, Jūs taip pat turėtumėte naudoti ir barjerinės kontracepcijos priemones, tokias kaip prezervatyvai ar diafragma. Xospata vartojantys vyrai, kurių partnerės gali pastoti, gydymo Xospata metu ir mažiausiai 4 mėnesius po gydymo nutraukimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nežinoma, ar Xospata patenka į motinos pieną ir gali pakenkti kūdikiui. Gydymo Xospata metu ir mažiausiai 2 mėnesius po gydymo nutraukimo žindyti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Xospata vartojimo galite jausti galvos svaigimą. Jei taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti Xospata

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tablečių pavidalo Xospata vartojamas per burną.

Jūsų gydytojas nurodys, kokią Xospata dozę vartoti. Rekomenduojama dozė yra 120 mg (trys tabletės) kartą per parą. Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti ar sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą. Tęskite gydymą Jūsų gydytojo paskirtomis dozėmis.

Xospata vartojimas

- Vartokite Xospata vieną kartą per parą kasdien tuo pačiu metu.
- Visą tabletę nurykite su vandeniu.
- Tablečių nelaužykite ir netraiškyskite.
- Xospata galima vartoti valgio metu arba nevalgius.
- Vartokite Xospata tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Xospata dozę?

Jei pavartojote per daug tablečių, nutraukite Xospata vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Xospata

Jeigu pamiršote išgerti Xospata įprastu laiku, išgerkite įprastą dozę, kai tik prisiminsite tą pačią dieną ir kitą dozę vartokite įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xospata

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent taip nurodė Jūsų gydytojas. Gydymo atsakas gali būti uždelstas, todėl tęskite Xospata vartojimą tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie galimi šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs:

- **Diferenciacijos sindromas.** Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją: karščiavimas, kvėpavimo sutrikimas, išbėrimas, galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, greitas kūno svorio padidėjimas, rankų ar kojų patinimas. Tai gali būti būklės, vadinamos diferenciacijos sindromu, požymiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- **Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (UGES).** Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu patyrėte priepuolį, jaučiate sparčiai stiprėjantį galvos skausmą, sumišimą ar regėjimo sutrikimus. Buvo gauti nedažni pranešimai apie su smegenimis susijusią Xospata gydytų pacientų būklę, vadinamą UGES (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- **Širdies ritmo sutrikimai (QT intervalo pailgėjimas).** Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasikeitė širdies ritmas, jaučiatės apsvaigę, galintys apalpti ar silpni. Xospata gali sukelti širdies sutrikimą, vadinamą QT intervalo pailgėjimu (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nuovargis;
- patinimas dėl skysčių susilaikymo (edema);
- energijos praradimas, silpnumas (astenija);
- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai: padidėjęs kreatininfosfokinazės aktyvumas kraujyje (rodantis raumenų ar širdies funkciją), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (rodantis kepenų funkciją);
- galūnių skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- kosulys;
- dusulys (dispnėja);
- galvos svaigimas;
- žemas kraujospūdis (hipotenzija).

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skysčių kaupimasis aplink širdį, dėl kurio, sunkiu atveju, gali sumažėti širdies gebėjimas pumpuoti kraują (perikardinė efuzija);
- neapibrėžto diskomforto pojūtis, prasta savijauta (negalavimas);
- stipri, gyvybei pavojinga alerginė reakcija, pvz., burnos, liežuvio, veido ir gerklės tinimas, niežėjimas, dilgėlinė (anafilaksinė reakcija);
- raumenų sustingimas;
- išskiriamas mažesnis šlapimo kiekis, kojų tinimas (staigaus inkstų funkcijos sutrikimo požymiai).
- širdiplėvės uždegimas (perikarditas);
- širdies nepakankamumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xospata

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xospata sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra gilteritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg gilteritinibo (fumarato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E 421), hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista), hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, hipromeliozė, talkas, makrogolis, titano dioksidas, geltonasis geležies oksidas (E 172).

Xospata išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xospata 40 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra apvalios, šviesiai geltona plėvele dengtos tabletės su įspaustu kompanijos logotipu ir „235“ toje pačioje tabletės pusėje.

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 84 plėvele dengtos tabletės (4 lizdinės plokštelės po 21 plėvele dengtą tabletę).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Malta

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

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

Astellas Pharma 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 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{mm/MMMM}>

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.