

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xospata 40 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 40 mg gilteritiniba (fumarāta veidā) (*gilteritinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa, gaiši dzeltena apvalkotā tablete ar uzņēmuma logotipa iespaidumu un marķējumu “235” vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xospata ir indicētas monoterapijas veidā pieaugušo pacientu ar recidivējošu vai refraktāru akūtu mieloleikozi (AML) ar FLT3 mutāciju ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Xospata jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms gilteritiniba lietošanas jāapstiprina, ka pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML ir FMS veida tirozīnkināzes 3 (FLT3) mutācija (iekšējā tandēmā duplikācija [ITD — *internal tandem duplication*] vai tirozīnkināzes domēns [TKD — *tyrosine kinase domain*]), izmantojot apstiprinātu testu.

Xospata lietošanu var atsākt pacientiem pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT - *haematopoietic stem cell transplantation*) (skatīt 1. tabulu).

#### Devas

Ieteicamā sākotnējā deva ir 120 mg gilteritiniba (trīs 40 mg tabletes) vienu reizi dienā.

Asins bioķīmiskās analīzes, tajā skaitā kreatīnfosfokināzes analīze, ir jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas, 15. dienā un vienu reizi mēnesī terapijas laikā.

Elektrokardiogramma (EKG) ir jāveic pirms gilteritiniba terapijas uzsākšanas, 1. cikla 8. un 15. dienā un pirms nākamo trīs secīgo terapijas mēnešu uzsākšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Terapija jāturpina tik ilgi, līdz pacientam vairs nav klīniska ieguvuma no Xospata vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte. Atbildes reakcija var būt novēlota, tāpēc jāapsver ārstēšana parakstītās devās līdz 6 mēnešiem, lai nodrošinātu laiku klīniskai atbildes reakcijai. Ja pēc 4 ārstēšanas nedēļām

nenovēro atbildes reakciju [pacientam nav panākta salikta pilnīga remisija (CRc – *composite complete remission*)], devu var palielināt līdz 200 mg (piecas 40 mg tabletes) vienu reizi dienā, ja tā ir labi panesama vai klīniski pamatota.

### Devas pielāgošana

#### 1. tabula: Xospata devas lietošanas īslaicīgas pārtraukšanas, samazināšanas un atcelšanas ieteikumi pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML

Kritēriji	Xospata devas
Diferenciācijas sindroms	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ja ir aizdomas par diferenciācijas sindromu, jānozīmē kortikosteroīdi un jāuzsāk hemodinamikas rādītāju kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).</li> <li>Uz laiku pārtraukt gilteritiniba lietošanu, ja smagas pazīmes un/vai simptomi saglabājas ilgāk par 48 stundām pēc kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas.</li> <li>Kad pazīmes un simptomi uzlabojas līdz 2.<sup>a</sup> pakāpei vai zemākai pakāpei, atsākt gilteritiniba lietošanu iepriekšējā devā,</li> </ul>
Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilnībā pārtraukt gilteritinibu</li> </ul>
QTcF intervāls ir > 500 msek.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt gilteritinibu.</li> <li>Atsākt gilteritiniba lietošanu samazinātā devā (80 mg vai 120 mg<sup>b</sup>), kad QTcF intervāls atgriežas 30 msek robežās no sākotnējā stāvokļa vai ir ≤ 480 msek.</li> </ul>
QTcF intervāls EKG pagarinājās līdz > 30 msek 1. cikla 8. dienā	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apstiprina ar EKG 9. dienā.</li> <li>Ja apstiprināts, apsvērt devas samazināšanu līdz 80 mg.</li> </ul>
Pankreatīts	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt gilteritiniba lietošanu līdz pankreatīta izzušanai.</li> <li>Atsākt gilteritiniba terapiju, lietojot samazinātu devu (80 mg vai 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Cita 3.a pakāpes vai augstākas pakāpes toksicitāte, kas tiek uzskatīta par saistītu ar terapiju	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt gilteritiniba lietošanu, līdz toksicitāte izzūd vai ir uzlabošanās līdz 1.<sup>a</sup> pakāpei.</li> <li>Atsākt gilteritiniba terapiju, lietojot samazinātu devu (80 mg vai 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Plānota HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vienu nedēļu pirms HSCT sagatavošanas shēmas nozīmēšanas pārtraukt gilteritiniba lietošanu.</li> <li>Ārstēšanu var atsākt 30 dienas pēc HSCT, ja transplantācija ir bijusi veiksmīga, pacientam nav ≥2. pakāpes akūta transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība un bija CRc<sup>c</sup>.</li> </ul>

a. 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēji smaga, 3. pakāpe ir smaga, 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama.

b. Dienas devu var samazināt no 120 mg līdz 80 mg vai no 200 mg līdz 120 mg.

c. CRc ir definēta kā remisijas rādītājs no visām CR (CR definīciju skatīt 5.1. apakšpunktā), CRp [CR ir sasniegta, izņemot nepilnīgu trombocītu skaita atjaunošanos (< 100 x 10<sup>9</sup>/l)] un CRi (ir sasniegti visi CR kritēriji, izņemot nepilnīgu hematoloģisko rādītāju atjaunošanos ar reziduālu neitropēniju < 1 x 10<sup>9</sup>/l ar pilnīgu trombocītu skaita atjaunošanos vai bez tās).

Xospata ir jālieto apmēram vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ja deva ir izlaista vai nav lietota ierastajā laikā, deva ir jālieto iespējami ātri tajā pašā dienā, un pacientam jāatgriežas pie ierastā lietošanas grafika nākamajā dienā. Ja pēc devas lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot vēl vienu devu, bet nākamajā dienā ir jāturpina pēc ierastā grafika.

### *Gados vecāki cilvēki*

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Xospata lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, jo drošums un efektivitāte šajā populācijā nav izvērtēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Xospata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami. *In vitro* piesaistes 5HT<sub>2B</sub> (skatīt 4.5. apakšpunktu) dēļ ir iespējama ietekme uz sirds attīstību pacientiem, kas nav sasnieguši 6 mēnešu vecumu.

### Lietošanas veids

Xospata paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst salauzt vai sasmalcināt.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Diferenciācijas sindroms

Giliteritiniba lietošana ir saistīta ar diferenciācijas sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Diferenciācijas sindroms ir saistīts ar mieloīdo šūnu strauju proliferāciju un diferenciāciju, kas neārstēšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Diferenciācijas sindroma simptomi un klīniskās atradnes ietver drudzi, aizdusu, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā, plaušu tūsku, hipotensiju, strauju ķermeņa masas palielināšanos, perifēru tūsku, izsitumus un nieru darbības traucējumus.

Ja ir aizdomas par diferenciācijas sindromu, ir jāsāk kortikosteroīdu terapija un hemodinamikas rādītāju kontrole līdz simptomu izzušanai. Ja smagas pazīmes un/vai simptomi saglabājas ilgāk par 48 stundām pēc kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas, Xospata lietošana ir uz laiku jāpārtrauc, līdz pazīmes un simptomi vairs nav smagi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt pēc simptomu izzušanas, un tie jālieto vismaz 3 dienas. Ja kortikosteroīdu terapija tiek pilnīgi pārtraukta priekšlaicīgi, diferenciācijas sindroma simptomi var atjaunoties.

### Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms

Pacientiem, kuri saņem Xospata, ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) (skatīt 4.8. apakšpunktu). PRES ir reti sastopams, atgriezenisks neiroloģisks traucējums, kas var izpausties kā strauji progresējoši simptomi, tajā skaitā epileptiskas lēkmes, galvassāpes, apjukums, redzes un neiroloģiskie traucējumi saistībā ar hipertensiju un psihiskā stāvokļa izmaiņām vai bez tām. Ja ir aizdomas par PRES, tas ir jāapstiprina, izmantojot galvas smadzeņu attēldiagnostiku, vēlams, magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI). Pacientiem, kuriem attīstās PRES, ieteicams pilnībā pārtraukt Xospata lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Pagarināts QT intervāls

Gilteritiniba lietošana ir saistīta ar sirds kambaru repolarizācijas (QT intervāla) pagarināšanos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). QT pagarināšanos var novērot pirmajos trīs gilteritiniba terapijas mēnešos. Līdz ar to elektrokardiogramma (EKG) ir jāveic pirms terapijas uzsākšanas, 1. cikla 8. un 15. dienā un pirms nākamo trīs secīgo terapijas mēnešu uzsākšanas. Pacientiem ar attiecīgu sirds slimību anamnēzi ir jāievēro piesardzība. Hipokaliēmija vai hipomagnēmija var paaugstināt QT intervāla pagarināšanās risku. Līdz ar to hipokaliēmija vai hipomagnēmija ir jākorrigē pirms Xospata terapijas un tās laikā.

Xospata lietošana uz laiku jāpārtrauc pacientiem, kuriem QTcF ir > 500 msek. (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lēmums atsākt terapiju ar gilteritinibu pēc QT intervāla pagarināšanās notikuma jāpieņem pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas. Ja Xospata lietošana tiek atsākta ar samazinātu devu, EKG ir jāveic pēc 15 lietošanas dienām un pirms nākamo trīs secīgo ārstēšanas mēnešu sākuma. Klīniskajos pētījumos 12 pacientiem bija QTcF > 500 msek. Trīs pacientiem ārstēšana tika pārtraukta un atsākta vēlāk, nenovērojot atkārtotu QT intervāla pagarināšanos.

### Pankreatīts

Ir ziņots par pankreatītu. Ja pacientiem attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par pankreatītu, pacientu stāvoklis ir jānovērtē un jākontrolē. Xospata lietošana ir uz laiku jāpārtrauc, un to var atsākt ar samazinātu devu, kad pankreatīta pazīmes un simptomi ir izzuduši (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Smagi nieru darbības traucējumi

Gilteritiniba iedarbība var būt palielināta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas toksicitāte Xospata lietošanas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Mijiedarbība

Vienlaicīga CYP3A/P-gp induktoru lietošana var samazināt gilteritiniba iedarbību un līdz ar to izraisīt efektivitātes trūkuma risku. Tāpēc ieteicams izvairīties no gilteritiniba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A/P-gp induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi parakstot gilteritinibu un zāles, kas ir spēcīgi CYP3A, P-gp un/vai krūts vēža rezistences olbaltumvielas (*BCRP – breast cancer resistant protein*) inhibitori (piemēram, bet ne tikai, vorikonazolu, itrakonazolu, posakonazolu un klaritromicīnu), nepieciešama piesardzība, jo šīs zāles var palielināt gilteritiniba iedarbību. Jāapsver iespēja lietot alternatīvas zāles, kurām nav spēcīga CYP3A, P-gp un/vai BCRP aktivitāti inhibējoša iedarbība. Ja nav apmierinošu terapijas alternatīvu, pacienti gilteritiniba lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gilteritinibs var mazināt tādu zāļu iedarbību, kas vērstas pret 5HT<sub>2B</sub> receptoru vai sigma nespecifiskiem receptoriem. Tāpēc ieteicams izvairīties no gilteritiniba lietošanas vienlaicīgi ar šīm zālēm, ja vien lietošana nav uzskatāma par būtisku pacienta aprūpes nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Toksiska ietekme uz embriju vai augli un kontracepcija

Grūtnieces ir jāinformē par iespējamu risku auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams veikt grūtniecības testu septiņu dienu laikā pirms Xospata terapijas uzsākšanas un izmantot efektīvu kontracepciju Xospata terapijas laikā, kā arī vismaz 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Sievietēm, kas lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, ir jālieto arī kontracepcijas barjermetode. Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, ieteicams izmantot efektīvu kontracepciju Xospata terapijas laikā, kā arī vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Xospata devas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Gilteritinibu metabolizē galvenokārt CYP3A enzīmi, kurus var inducēt vai inhibēt dažādas vienlaicīgi lietotas zāles.

#### Citu zāļu ietekme uz Xospata

##### CYP3A/P-gp induktori

Jāizvairās no Xospata lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A/P-gp induktoriem (piem., fenitoīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli), jo tie var pazemināt gilteritiniba koncentrāciju plazmā. Veseliem cilvēkiem spēcīga CYP3A/P-gp induktora rifampicīna (600 mg) vienlaicīga lietošana līdz līdzsvara koncentrācijai kopā ar vienu gilteritiniba 20 mg devu pazemināja gilteritiniba vidējo  $C_{max}$  un samazināja vidējo  $AUC_{inf}$  attiecīgi par 27% un 70%, salīdzinot ar cilvēkiem, kuri lietoja tikai vienu gilteritiniba devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### CYP3A, P-gp un/vai BCRP inhibitori

Spēcīgi CYP3A, P-gp un/vai BCRP inhibitori (piem., vorikonazols, itrakonazols, posakonazols, klaritromicīns, eritromicīns, kaptoprils, karvedilols, ritonavīrs, azitromicīns) var paaugstināt gilteritiniba koncentrāciju plazmā. Veseliem cilvēkiem spēcīga CYP3A, P-gp un BCRP inhibitora itrakonazola (200 mg reizi dienā 28 dienas) lietošana kopā ar vienu gilteritiniba 10 mg devu paaugstināja gilteritiniba vidējo  $C_{max}$  par aptuveni 20%, bet vidējais  $AUC_{inf}$  palielinājās 2,2 reizes, salīdzinot ar cilvēkiem, kuri lietoja tikai vienu gilteritiniba devu. Lietojot gilteritinibu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A, P-gp un/vai BCRP inhibitoru, pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML gilteritiniba iedarbība palielinājās aptuveni 1,5 reizes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Xospata ietekme uz citām zālēm

##### Gilteritinibs kā inhibitors vai induktors

Gilteritinibs nav CYP3A4 inhibitors vai induktors vai/un MATE1 inhibitors *in vivo*. Midazolāma (jutīga CYP3A4 substrāta) farmakokinētika netika būtiski ietekmēta ( $C_{max}$  un AUC palielinājās aptuveni par 10%) pēc gilteritiniba lietošanas vienu reizi dienā (300 mg) 15 dienas pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru FLT3 mutācijas AML. Cefaleksīna (jutīga MATE1 substrāta) farmakokinētika arī netika būtiski ietekmēta ( $C_{max}$  un AUC samazinājās par mazāk nekā 10%) pēc gilteritiniba lietošanas vienu reizi dienā (200 mg) 15 dienas pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru FLT3 mutācijas AML.

Gilteritinibs ir P-gp, BCRP un OCT1 inhibitors *in vitro*. Tā kā nav pieejami klīniskie dati, nevar izslēgt, ka gilteritinibs var inhibēt šos transportierus, lietojot terapeitiskas devas. Vienlaicīgi lietojot gilteritinibu ar P-gp substrātiem (piem., digoksīnu, dabigatrāna eteksilātu), BCRP (piem., mitoksantronu, metotreksātu, rosuvastatīnu) un OCT1 (piem., metformīnu), jāievēro piesardzība.

##### 5HT<sub>2B</sub> receptors vai sigma nespecifisks receptors

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, gilteritinibs var mazināt tādu zāļu iedarbību, kas vērstas pret 5HT<sub>2B</sub> receptoru vai sigma nespecifisku receptoru (piem., escitaloprāma, fluoksetīna, sertralīna). Jāizvairās no Xospata lietošanas vienlaicīgi ar šīm zālēm, ja vien lietošana nav uzskatāma par būtisku pacienta aprūpes nodrošināšanai.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams veikt grūtniecības testu septiņas dienas pirms Xospata terapijas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams izmantot efektīvu kontracepciju (metodes, kuru rezultāta grūtniecība iestājas mazāk nekā 1% gadījumu) terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās. Nav zināms, vai gilteritinibs var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, un tāpēc sievietēm, kas izmanto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, ir jālieto arī kontracepcijas barjermetode. Vīriešiem reproduktīvā vecumā ieteicams izmantot efektīvu kontracepciju terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Xospata devas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Gilteritinibs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtnieces. Dati par gilteritiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Reprodukcijas pētījumos ar žurkām ir pierādīts, ka gilteritinibs nomāca augļa augšanu, izraisīja embrija un augļa nāvi un teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xospata

lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai giliteritinibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina par giliteritiniba un tā metabolītu izdalīšanos dzīvnieku pienā žurkām laktācijas periodā un izplatīšanos audos jaundzimušām žurkām ar piena starpniecību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem bērniem. Xospata terapijas laikā un vismaz divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas barošana ar krūti ir pilnīgi jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par giliteritiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Giliteritinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par reiboni pacientiem, kas lieto Xospata, un tas ir jāņem vērā, novērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Xospata drošums tika novērtēts 319 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML, kuri saņēmuši vismaz vienu giliteritiniba 120 mg devu.

Visbiežākās giliteritiniba nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis asinīs (82,1%), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis asinīs (80,6%), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (68,7%), paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs (53,9%), caureja (35,1%), nogurums (30,4%), slikta dūša (29,8%), aizcietējums (28,2%), klepus (28,2%), perifēra tūska (24,1%), aizdusa (24,1%), reibonis (20,4%), hipotensija (17,2%), sāpes ekstremitātēs (14,7%), astēnija (13,8%), artralģija (12,5%) un mialģija (12,5%).

Visbiežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija akūts nieru bojājums (6,6%), caureja (4,7%), paaugstināts AlAT līmenis (4,1%), aizdusa (3,4%), paaugstināts AsAT līmenis (3,1%) un hipotensija (2,8%). Citas klīniski nozīmīgas nopietnas nevēlamās blakusparādības bija diferenciācijas sindroms (2,2%), pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (0,9%) un mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (0,6%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk ir uzskaitītas klīnisko pētījumu laikā novērotās nevēlamās blakusparādības pēc biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas dilstošā nopietnības secībā.

2. tabula: Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā zāļu blakusparādība	Visas pakāpes %	Pakāpes ≥3 %	Biežuma kategorija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Anafilaktiska reakcija	1,3	1,3	Bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis	20,4	0,3	Ļoti bieži
Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms	0,6	0,6	Retāk
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	8,8	2,5	Bieži
Izsvīdums perikardā	4,1	0,9	Bieži
Perikardīts	1,6	0	Bieži
Sirds mazspēja	1,3	1,3	Bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipotensija	17,2	7,2	Ļoti bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Klepus	28,2	0,3	Ļoti bieži
Aizdusa	24,1	4,4	Ļoti bieži
Diferenciācijas sindroms	3,4	2,2	Bieži
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>			
Caureja	35,1	4,1	Ļoti bieži
Slikta dūša	29,8	1,9	Ļoti bieži
Aizcietējums	28,2	0,6	Ļoti bieži
<b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis*	82,1	12,9	Ļoti bieži
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis*	80,6	10,3	Ļoti bieži
<b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs*	53,9	6,3	Ļoti bieži
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs*	68,7	1,6	Ļoti bieži
Sāpes ekstremitātēs	14,7	0,6	Ļoti bieži
Artralģija	12,5	1,3	Ļoti bieži
Mialģija	12,5	0,3	Ļoti bieži
Skeleta-muskuļu sāpes	4,1	0,3	Bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Akūts nieru bojājums	6,6	2,2	Bieži
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Nogurums	30,4	3,1	Ļoti bieži
Perifēra tūska	24,1	0,3	Ļoti bieži
Astēnija	13,8	2,5	Ļoti bieži
Savārgums	4,4	0	Bieži

\* Biežums aprēķināts, pamatojoties uz centrālās laboratorijas vērtībām.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### Diferenciācijas sindroms

No 319 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar Xospata, 11 (3%) pacientiem radās diferenciācijas sindroms. Diferenciācijas sindroms ir saistīts ar mieloīdo šūnu strauju proliferāciju un diferenciāciju, kas neārstēšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Diferenciācijas sindroma simptomi un klīniskās atradnes pacientiem, kuri ārstēti ar Xospata, ietvēra drudzi, aizdusu, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā, plaušu tūska, hipotensiju, strauju ķermeņa masas palielināšanos, perifēru tūska, izsitumus un nieru darbības traucējumus. Dažos gadījumos vienlaicīgi tika novērota akūta febrila neitrofila dermatoze. Diferenciācijas sindroms radās, sākot ar vienu un līdz 82 dienām pēc Xospata lietošanas uzsākšanas un ir novērots gan ar vienlaicīgu leukocitozi, gan bez tās. No 11 pacientiem, kuriem radās diferenciācijas sindroms, 9 (82%) atveseļojās pēc ārstēšanas vai Xospata devu lietošanas īslaicīgas pārtraukšanas. Ieteikumus gadījumos, ja ir aizdomas par diferenciācijas sindromu, skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.



## *PRES*

No 319 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar Xospata, 0,6% radās mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). PRES ir reti sastopams, atgriezenisks neiroloģisks traucējums, kas var izpausties kā strauji progresējoši simptomi, tajā skaitā epileptiskas lēkmes, galvassāpes, apjukums, redzes un neiroloģiski traucējumi saistībā ar hipertensiju vai bez tās. Simptomi izzuda, pilnīgi pārtraucot terapiju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

## *QT pagarināšanās*

No 317 pacientiem, kuri ārstēti ar gilteritinibu 120 mg devā un ar QTC vērtību pēc sākotnējā stāvokļa klīniskos pētījumos, 4 pacientiem (1%) QTcF bija >500 msek. Turklāt visu devu griezumā 12 pacientiem (2,3%) ar recidivējošu/refraktāru AML maksimālais QTcF intervāls pēc sākotnējā stāvokļa bija >500 msek. (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Xospata specifisks antidots nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ar Xospata jāpārtrauc. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska un atbalstoša terapija, ņemot vērā ilgo eliminācijas pusperiodu periodu, kas aprēķināts kā 113 stundas.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX13

#### Darbības mehānisms

Gilteritiniba fumarāts ir FLT3 un AXL inhibitori.

Gilteritinibs inhibē FLT3 receptoru signālu un proliferāciju šūnās ar eksogēnu FLT3 ekspresiju, tajā skaitā FLT3-ITD, FLT3-D835Y un FLT3-ITD-D835Y, un tas inducē apoptozi leikozes šūnās ar FLT3-ITD ekspresiju.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Recidivējošas vai refraktāras AML pacientiem, kuri saņēma gilteritinibu 120 mg devā, būtiska (> 90%) FLT3 fosforilācijas inhibēšana notika strauji (24 stundu laikā pēc pirmās devas) un saglabājās, ko apliecina *ex vivo* plazmas inhibējošās aktivitātes (PIA) analīze.

#### Pagarināts QT intervāls

Lietojot gilteritinibu devās no 20 līdz 450 mg, tika novērotas ar koncentrāciju saistīta QTcF izmaiņu palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Prognozētās QTcF vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējā stāvokļa vidējā līdzsvara koncentrācijā  $C_{max}$  (282,0 ng/ml), lietojot 120 mg dienas devu, bija 4,96 msek. ar vienpusējā 95% TI augšējo robežvērtību= 6,20 msek.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Recidivējoša vai refraktāra AML*

Efektivitāte un drošums tika vērtēti aktīvi kontrolētā 3. fāzes pētījumā (2215-CL-0301).

### *ADMIRAL pētījums (2215-CL-0301)*

ADMIRAL pētījums ir 3. fāzes, atklāts, daudzcentru, randomizēts klīniskais pētījums, kurā piedalījās pieauguši pacienti ar recidivējošu vai refraktāru AML ar FLT3 mutāciju, kas noteikta, izmantojot LeukoStrat® CDx FLT3 mutācijas testu. Šajā pētījumā 371 pacients tika randomizēts attiecībā 2:1, lai saņemtu gilteritinibu vai kādu no šādām glābšanas ķīmijterapijām (247 pacienti gilteritiniba grupā un 124 glābšanas ķīmijterapijas grupā):

- citarabīns 20 mg divas reizes dienā subkutānā injekcijā (*s.c.*) vai intravenozā infūzijā (*i.v.*) 10 dienas (no 1. līdz 10. dienai) (LoDAC);
- azacitidīns 75 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā *s.c.* vai *i.v.* 7 dienas (no 1. līdz 7. dienai);
- mitoksantrons 8 mg/m<sup>2</sup>, etopozīds 100 mg/m<sup>2</sup> un citarabīns 1000 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā *i.v.* 5 dienas (no 1. līdz 5. dienai) (MEC);
- granulocītu kolonijas stimulējošais faktors 300 mcg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā *s.c.* 5 dienas (no 1. līdz 5. dienai), fludarabīns 30 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā *i.v.* 5 dienas (no 2. līdz 6. dienai), citarabīns 2000 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā *i.v.* 5 dienas (no 2. līdz 6. dienai), idarubicīns 10 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi dienā *i.v.* 3 dienas (no 2. līdz 4. dienai) (FLAG-Ida).

Iekļautie pacienti bija ar recidīvu vai refraktāri pēc pirmās izvēles AML terapijas un bija stratificēti pēc atbildes reakcijas uz iepriekšējo AML ārstēšanu un uz iepriekš izvēlēto ķīmijterapiju, t.i., augstas vai zemas intensitātes. Lai gan pētījumā tika iekļauti pacienti ar dažādām ar AML saistītām citoģenētiskām patoloģijām, pacienti ar akūtu promielocitāru leikozi (APL) vai ar terapiju saistītu AML tika izslēgti.

Šajā pētījumā tika randomizēti, bet netika ārstēti sešpadsmit pacienti (1 pacients gilteritiniba grupā un 15 pacienti ķīmijterapijas grupā). Gilteritinibs tika lietots iekšķīgi, kā sākuma devu lietojot 120 mg dienā līdz radās nepieņemama toksicitāte vai līdz klīniskā ieguvuma trūkumam. Devu samazināšana bija atļauta, lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, un devas palielināšana bija atļauta pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz sākuma devu 120 mg.

No pacientiem, kas tika iepriekšēji atlasīti, lai saņemtu glābšanas ķīmijterapiju, 60,5% tika randomizēti augstas intensitātes grupā un 39,5% — zemas intensitātes grupā. MEC un FLAG-Ida tika lietotas līdz diviem cikliem atkarībā no atbildes reakcijas uz pirmo ciklu. LoDAC un azacitidīns tika lietoti nepārtraukti 4 nedēļu ciklu veidā līdz radās nepieņemama toksicitāte vai līdz klīniskā ieguvuma trūkumam.

Abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz demogrāfiskiem un sākotnējā stāvokļa raksturojošiem rādītājiem. Vecuma mediāna randomizācijas laikā bija 62 gadi (diapazons 20 – 84 gadi) gilteritiniba grupā un 62 gadi (diapazons 19 – 85 gadi) glābšanas ķīmijterapijas grupā. Pētījumā 42% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un 12% — 75 gadus veci vai vecāki. Piecdesmit četri procenti pacientu bija sievietes. Vairākums pacientu pētījumā bija baltās rases pārstāvji (59,3%); 27,5% bija aziāti, 5,7% melnās rases pārstāvji, 4% bija citas rases pārstāvji un 3,5% rase nebija zināma. Vairākumam pacientu (83,8%) ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija no 0 vai 1. Pacientiem bija šādas apstiprinātas mutācijas: tikai FLT3-ITD (88,4%), tikai FLT3-TKD (8,4%) vai abas – FLT3-ITD un FLT3-TKD (1,9%). Divpadsmit procenti pacientu saņēma iepriekšēju terapiju ar citu FLT3 inhibitoru. Vairākumam pacientu bija AML ar vidēja riska citoģenētiku (73%), 10% bija nelabvēlīga, 1,3% bija labvēlīga un 15,6% neklasificēta citoģenētika.

Pirms terapijas ar gilteritinibu 39,4% pacientu bija primāra refraktāra AML un lielākā šo pacientu daļa bija klasificēta kā refraktāri pēc indukcijas ķīmijterapijas 1. cikla, 19,7% bija recidivējoša AML pēc alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT), un 41% bija recidivējoša AML bez alogēnas HSCT.

Galīgās analīzes primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS - *Overall Survival*) ārstēšanai paredzētajā (ITT - *intent-to-treat*) populācijā, nosakot no randomizācijas datuma līdz jebkura cēloņa izraisītai nāvei (tika analizēts 261 notikums). Pacientiem, kuri randomizēti gilteritiniba grupā, dzīvildze bija nozīmīgi lielāka, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (RA 0,637; 95% TI 0,490 – 0,830; vienpusēja p-vērtība: 0,0004). OS mediāna bija 9,3 mēneši pacientiem, kuri saņēma

gilteritinibu, un 5,6 mēneši tiem, kuri saņēma ķīmijterapiju. Efektivitāti pamatoja arī pilnīgas remisijas (CR - *complete remission*)/pilnīgas remisijas ar daļēju hematoloģisku atveseļošanos (CRh) rādītājs (3. tabula, 1. attēls).

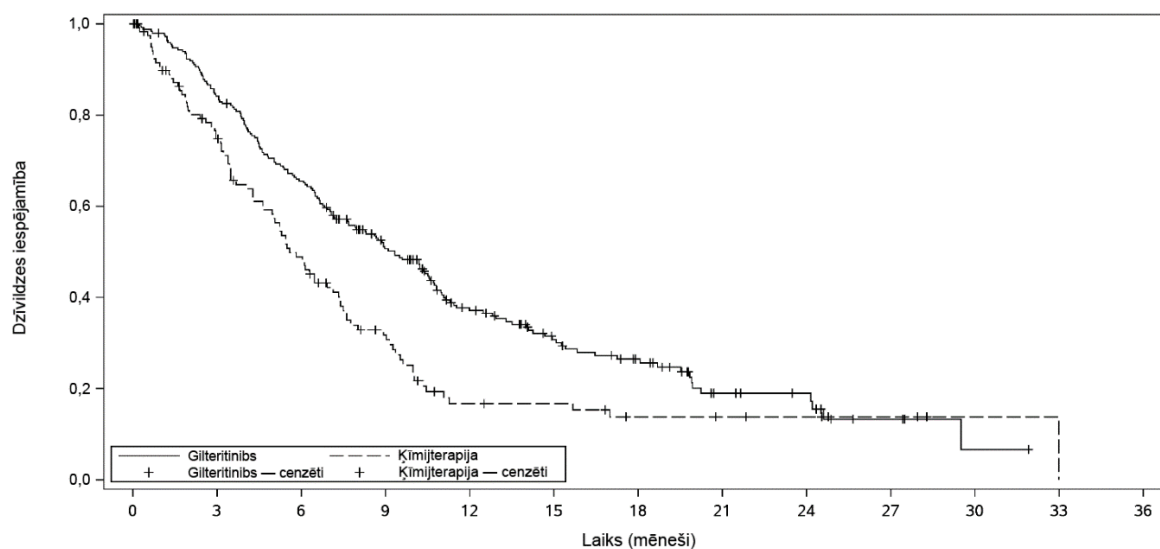
**3. tabula: Kopējā dzīvildze un pilnīga remisija ADMIRAL pētījumā pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML**

	<b>Gilteritinibs (N=247)</b>	<b>Ķīmijterapija (N=124)</b>
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Nāves gadījumi, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediāna mēnešos (95% TI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Riska attiecība (95% TI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-vērtība (vienpusēja)	0,0004	
1 gada dzīvildzes rādītājs, % (95% TI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
<b>Pilnīga remisija</b>		
CR <sup>a</sup> (95% TI <sup>b</sup> )	21,1% (16,1; 26,7)	10,5% (5,7; 17,3)
CRh <sup>c</sup> (95% TI <sup>b</sup> )	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
CR/CRh (95% TI <sup>b</sup> )	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)

TI: ticamības intervāls.

- CR tika definēta kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , trombocītu skaits  $\geq 100 \times 10^9/l$ , normāla diferenciācija kaulu smadzenēs ar  $< 5\%$  blastiem, nav atkarīgs no eritrocītu un trombocītu pārliešanas un nav pierādījumu par ekstramedulāru leikozi.
- Rādītāja 95% TI tika aprēķināt, izmantojot precīzo metodi, pamatojoties uz binominālu sadalījumu.
- CRh tika definēta kā blasti kaulu smadzenēs  $< 5\%$ , daļēja hematoloģiska atveseļošanās, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  un trombocītu skaits  $\geq 50 \times 10^9/l$ , nav pierādījumu par ekstramedulāru leikozi un nevar klasificēt kā CR.

**1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne ADMIRAL pētījumā**



Apdraudēto personu skaits

Gilteritinibs	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Ķīmijterapija	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

Pacientiem, kuri sasniedza CR/CRh, laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 3,7 mēneši (diapazons 0,9 – 10,6 mēneši) gilteritiniba grupā un 1,2 mēneši (diapazons 1 – 2,6 mēneši) glābšanas ķīmijterapijas grupā. Laika mediāna līdz labākajai CR/CRh atbildes reakcijai bija 3,8 mēneši (diapazons 0,9 – 16 mēneši) gilteritiniba grupā un 1,2 mēneši (diapazons 1 – 2,6 mēneši) glābšanas ķīmijterapijas grupā.

#### *CHRYSALIS pētījums (2215-CL-0101)*

Atbalstošajā 1/2 fāzes devas palielināšanas pētījumā 2215-CL-0101 piedalījās 157 pacienti ar AML ar FLT3 mutāciju, kuri ārstēti vai nu ar 1, vai > 1 iepriekšējām izvēles terapijām kombinēto devu grupā (t.i., 80 mg, 120 mg vai 200 mg); 31,2% saņēma iepriekš 1 izvēles terapiju un 68,8% iepriekš saņēma > 1 izvēles terapiju.

2215-CL-0101 pētījumā novērotais atbildes reakcijas rādītājs (CR/CRh) pacientiem, kuri iepriekš saņēma vairāk par 1 izvēles terapiju bija 21,4% un 15,7% attiecīgi 120 mg devas grupā un kombinētā devu līmeņu grupā. Kopējās dzīvildzes mediāna bija 7,2 mēneši un 7,1 mēneši attiecīgi 120 mg devas grupā un kombinētā devu līmeņu grupā.

#### *Pediātriskā populācija*

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Xospata vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās akūtas mieloleikozes ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc gilteritiniba lietošanas iekšķīgi veseliem brīvprātīgajiem un recidivējošas vai refraktāras AML pacientiem maksimālo koncentrāciju plazmā novēro pēc  $t_{max}$  mediānas aptuveni 4 – 6 stundām. Gilteritinibs uzsūkšanās ir pirmās pakāpes uzsūkšanās ar aprēķināto uzsūkšanās ātrumu ( $k_a$ ) 0,43  $st^{-1}$  un 0,34  $st$ . nobīdes laiku, pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu. Vidējā maksimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī ( $C_{max}$ ) ir 282,0 ng/ml ( $CV\% = 50,8$ ), un laukums zem plazmas koncentrācijas līknes 24 stundu devas intervālā ( $AUC_{0-24}$ ) ir 6180 ng·h/ml ( $CV\% = 46,4$ ) pēc gilteritiniba devas 120 mg lietošanas vienu reizi dienā. Līdzsvara stāvokļa līmenis plazmā tiek sasniegts 15 dienu laikā, lietojot vienu devu dienā, ar apmēram desmitkārtīgu uzkrāšanos.

### *Uztura ietekme*

Veseliem pieaugušajiem gilteritiniba  $C_{max}$  un AUC samazinājās attiecīgi par aptuveni 26% un mazāk nekā 10%, lietojot vienu 40 mg gilteritiniba devu kopā ar treknu maltīti, salīdzinot ar gilteritiniba iedarbību tukšā dūšā.  $t_{max}$  mediāna tika aizkavēta par 2 stundām, lietojot gilteritinibu kopā ar treknu maltīti.

### Izkliede

Centrālā un perifērā izklijes tilpuma aprēķinātās vērtības populācijā bija attiecīgi 1092 l un 1100 l. Šie dati liecina par plašu gilteritiniba izklijedi ārpus plazmas, kas var norādīt uz plašu izklijedi audos. *In vivo* saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 90%, un gilteritinibs galvenokārt saistās ar albumīnu.

### Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, gilteritinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību. Cilvēkiem primārie metabolīti ir M17 (veidojas N-dealkilēšanas un oksidācijas procesā), M16 un M10 (abi veidojas N-dealkilēšanas procesā), un tie novēroti dzīvniekiem. Neviens no šiem trim metabolītiem nepārsniedza 10% no kopējās pamatvielas iedarbības. Metabolītu farmakoloģiskā aktivitāte attiecībā uz FLT3 un AXL receptoriem nav zināma.

### Transportēšanas zāļu mijiedarbība

*In vitro* eksperimentos tika parādīts, ka gilteritinibs ir P-gp un BCRP substrāts. Gilteritinibs spēj potenciāli inhibēt BCRP, P-gp un OCT1 klīniski nozīmīgās koncentrācijās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Eliminācija

Pēc vienas [<sup>14</sup>C] -gilteritiniba devas gilteritinibs galvenokārt tiek izvadīts ar fēcēm un 64,5% no kopējās lietotās devas tiek atklāti fēcēs. Aptuveni 16,4% no kopējās devas tika izdalīti urīnā neizmainītu zāļu un metabolītu veidā. Gilteritiniba koncentrācija plazmā samazinājās bi-eksponenciāli, un populācijā aprēķinātais vidējais eliminācijas pusperiods ir 113 stundas. Aprēķinātais šķietamais klīrens (CL/F), pamatojoties uz populācijas FK modeli, ir 14,85 l/st.

### Linearitāte/nelinearitāte

Kopumā gilteritinibs recidivējošas vai refraktāras AML pacientiem uzrādīja lineāru, devai proporcionālu farmakokinētiku pēc vienas un vairāku devu lietošanas, lietojot devas diapazonā no 20 līdz 450 mg.

### Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze tika veikta, lai novērtētu iekšējo un ārējo kovariātu ietekmi uz paredzamo gilteritiniba iedarbību pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru AML. Kovariātu analīze liecināja, ka vecums (no 20 līdz 90 gadiem) un ķermeņa masa (no 36 līdz 157 kg) bija statistiski nozīmīgi; tomēr paredzamās izmaiņas gilteritiniba iedarbībā bija 2 reizes mazākas.

### *Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumu ietekme uz gilteritiniba farmakokinētiku tika pētīta cilvēkiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Rezultāti liecina, ka nesaistīta gilteritiniba iedarbība cilvēkiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir salīdzināma ar to, kas novērota cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Vieglu aknu darbības traucējumu [atbilstoši NCI-ODWG definīcijai] ietekme uz gilteritiniba iedarbību arī tika novērtēta, izmantojot populācijas FK modeli, un rezultāti liecina par nelielu prognozētā līdzsvara stāvokļa gilteritiniba iedarbības atšķirību, salīdzinot ar tipisku recidivējošas vai refraktāras AML pacientu, kuram ir normāla aknu darbība.

Gilteritiniba lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta.

### *Nieru darbības traucējumi*

Gilteritiniba farmakokinētika tika izvērtēta pieciem cilvēkiem ar smagiem (CrCL 15 - < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem un četriem cilvēkiem ar nieru slimību terminālā stadijā (CrCL < 15 ml/min). Tika novērota gilteritiniba vidējā C<sub>max</sub> palielināšanās 1,4 reizes un vidējā AUC<sub>inf</sub> palielināšanās 1,5 reizes cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru darbību (n = 8) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem (drošuma farmakoloģija/atkārtotu devu toksicitāte), izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgās devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

### Drošuma farmakoloģija

Žurkām tika novērota samazināta urinēšana, lietojot 30 mg/kg un lielākas devas, un samazināta defekācija, lietojot 100 mg/kg devu. Suņiem novērotas slēptās asinis fēcēs, saņemot 10 mg/kg un lielāku devu, kalcija koncentrācijas pazemināšanās asinīs, saņemot 30 mg/kg devu, siekalošanās un kalcija koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kam seko pazemināšanās, saņemot 100 mg/kg devu. Šīs izmaiņas novēroja plazmas iedarbības līmeņos, kas ir līdzīgi vai mazāki nekā klīniskie iedarbības līmeņi. Šīs atrades iespējamā klīniskā nozīme nav zināma.

### Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, toksicitātes mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts (asiņošana suņiem), limfohematopoētiskā sistēma (limfocītu nekroze un kaulu smadzeņu hipocelularitāte ar hematoloģisko rādītāju izmaiņām), acis (iekaisums un lēcas apduļķošanās žurkām,

acs dībena krāsas izmaiņas suņiem, tīklenes vakuolizācija), plaušas (intersticiāla pneimonija žurkām un iekaisums suņiem), nierēs (nieru kanāliņu izmaiņas ar pozitīvo slēpto asiņu reakciju urīnā) un aknas (hepatocītu vakuolizācija), urīnpūslis (epitēlija vakuolizācija), epitēlijaudi (čūla un iekaisums) un fosfolipidoze (plaušas un nierēs žurkām). Šīs izmaiņas bija novērotas tādas iedarbības plazmā līmeņos, kas ir līdzīgi vai mazāki nekā klīniskie iedarbības līmeņi. Vairākums izmaiņu bija atgriezeniskas, ko novēroja 4 nedēļu atveseļošanās perioda beigās. Šīs atrades iespējamā klīniskā nozīme nav zināma.

#### Genotoksicitāte

Gilteritinibs neinducēja gēnu mutāciju vai hromosomu aberācijas *in vitro*. *In vivo* mikrokodolu tests liecināja, ka gilteritinibs spēj inducēt mikrokodolus pelēm.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Embrija un augļa attīstības pētījumos ar žurkām, lietojot klīniskās iedarbības līmeņiem līdzīgus iedarbības līmeņus, gilteritinibs nomāca augļa augšanu un izraisīja embrija un augļa nāvi un teratogenitāti. Žurkām pierādīja, ka gilteritinibs šķērso placentu, kā rezultāta embrijs saņēma radioaktivitāti, kas līdzīga tai, kas novērota mātes plazmā.

Žurkām laktācijas periodā gilteritinibs izdalījās ar pienu, koncentrācijās augstākās nekā mātes plazmā. Ar krūts pienu barotām žurkām gilteritinibs ar krūts piena starpniecību izkliedējas dažādos audos, izņemot smadzenes.

#### Juvenīlu dzīvnieku toksicitātes pētījumi

Juvenīlā toksicitātes pētījumā ar žurkām minimālā letālā deva bija (2,5 mg/kg/dienā) daudz mazāka nekā letālā deva pieaugušām žurkām (20 mg/kg/dienā). Kuņģa-zarnu trakts bija viens no mērķa orgāniem, līdzīgi, kā pieaugušām žurkām.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Hidroksipropilceluloze

Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota

Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze

Talks

Makrogols

Titāna dioksīds

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri. Katrs blisteris satur 21 apvalkotu tableti.

Katrs iepakojums satur 84 apvalkotās tabletes.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/19/1399/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2019. gada 24. oktobris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### • Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Xospata laišanas tirgū Reģistrācijas apliecības īpašniekam katrā dalībvalstī jāaskaņo ar nacionālajiem kompetentajām iestādēm izglītojošo materiālu, kas paredzēti ārstiem, saturs un formāts, tai skaitā saziņas līdzekļi, izplatīšanas veids un visi citi programmas aspekti. Pacienta brīdinājuma kartīte būs integrēta iepakojumā un tās saturu saskaņos, kā marķējuma daļu (III pielikums).

Izglītojošie materiāli ir paredzēti hematologiem, kuri ārstē pacientus ar leikozi, tai skaitā ar AML un pacientiem ar AML, kuriem parakstītas Xospata, lai informētu ārstus un pacientus par svarīgu identificēto risku – diferenciacijas sindromu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Xospata ir pārdošanā, hematologs, kurš plāno parakstīt Xospata, un patients, kurš plāno lietot Xospata, saņemtu šādus izglītojošus materiālus:

- Ārsta izglītojošie materiāli.
- Pacienta brīdinājuma kartīte.

### Ārsta izglītojošie materiāli

- Zāļu apraksts.
- Izglītojošo materiālu mērķa auditorijai.
  - Izglītojošais materiāls zāļu parakstītājiem:
    - informācija par Xospata, tai skaitā apstiprinātas indikācijas saskaņā ar Zāļu aprakstu;
    - diferenciācijas sindroma pazīmju un simptomu apraksts;
    - diferenciācijas sindroma ārstēšana.

### Pacienta informācijas komplekts

- Lietošanas instrukcija pacientam.
- Pacienta brīdinājuma kartīte.
  - Pacienta brīdinājuma kartīte:
    - informācija pacientam, par to, ka ārstēšana ar Xospata var izraisīt diferenciācijas sindromu;
    - pazīmju un simptomu apraksts attiecībā par drošumu un kad meklēt medicīnisko palīdzību, gadījumā ja ir aizdomas par diferenciācijas sindromu;
    - Brīdinājuma informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, ieskaitot neatliekamās palīdzības stāvokļus, par to, ka pacients lieto Xospata;
    - arstējošā ārsta, kurš parakstīja Xospata kontaktinformācija nepieciešamība nesāt visu laiku līdz un parādīt jebkuram veselības aprūpes speciālistam.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE AR "BLUE BOX"**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xospata 40 mg apvalkotās tabletes  
*gilteritinibum*

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Viena apvalkotā tablete satur 40 mg gilteritiniba (fumarāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai  
Tabletes nedrīkst salauzt vai sasmalcināt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/19/1399/001 84 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xospata 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xospata 40 mg tabletes  
*gilteritinibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Astellas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTES SATURS

### PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

#### XOSPATA

##### (gilteritinibum)

- **Visu laiku** nēsājiet šo kartīti sev līdz, īpaši tad, ja dodaties ceļojumā vai apmeklējat citu ārstu.
- Vienmēr parādiet šo kartīti ārstam, farmaceitam vai medmāsai jebkādas medicīniskās ārstēšanas gadījumā vai tad, ja apmeklējat slimnīcu vai klīniku.
- Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lūdzu, **nekavējoties** sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, it īpaši tās, kas minētas šajā kartītē.

### SVARĪGA INFORMĀCIJA PACIENTIEM PAR DROŠUMU

#### **Xospata var izraisīt nopietnas blakusparādības, ieskaitot diferenciācijas sindromu.**

Diferenciācijas sindroms ir stāvoklis, kas ietekmē asins šūnas un var būt dzīvībai bīstams vai izraisīt nāvi, ja laikus netiek ārstēts.

**Nekavējoties** konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem:

- drudzis;
- apgrūtināta elpošana;
- izsitumi;
- reibonis vai viegluma sajūta galvā;
- strauja ķermeņa masas palielināšanās;
- kāju vai roku pietūkums.

Diferenciācijas sindroms var rasties jebkurā laikā pirmo 3 terapijas mēnešu laikā, sākot jau no 1. dienas pēc terapijas uzsākšanas. Saņemot savlaicīgu ārstēšanu, šī stāvokļa pasliktināšanos var apturēt.

Ārsts Jūs uzraudzīs, iespējams, uz laiku pārtrauks ārstēšanu un/vai nozīmēs Jums zāles šī stāvokļa ārstēšanai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu, lūdzu, sazinieties ar ārstu.

### SVARĪGA INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

- Šis pacients tiek ārstēts ar Xospata (gilteritinibu), kas var izraisīt diferenciācijas sindromu.
  - Simptomi ietver drudzi, aizdusu, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā, plaušu tūsku, hipotensiju, strauju ķermeņa masas palielināšanos, perifēro tūsku, izsitumus un nieru darbības traucējumus.
  - Ja ir aizdomas par diferenciācijas sindromu, ir jāuzsāk kortikosteroīdu terapija kopā ar hemodinamikas kontroli, līdz simptomi izzūd.
  - Ja smagas pazīmes un/vai simptomi saglabājas ilgāk par 48 stundām pēc kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas, Xospata lietošana ir jāpārtrauc, līdz pazīmes un simptomi vairs nav smagi.
- Lai saņemtu papildinformāciju, lūdzu, sazinieties ar pacienta hematologu/onkologu un iepazīstieties ar gilteritiniba zāļu informāciju, kas pieejama vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.

Mans vārds, uzvārds: \_\_\_\_\_

Mans kontakttālruna numurs: \_\_\_\_\_

Kontaktpersona ārkārtas gadījumā: \_\_\_\_\_

Kontaktpersonas ārkārtas gadījumā tālruna numurs: \_\_\_\_\_

Hematologa/onkologa/onkoloģijas medmāsas vārds, uzvārds: \_\_\_\_\_

Kontakttālruna numurs: \_\_\_\_\_

Kontakttālrunis ārpus darba laika: \_\_\_\_\_



**Manas slimnīcas nosaukums:** \_\_\_\_\_

**Manas slimnīcas kontakttālruņa numurs:** \_\_\_\_\_

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Xospata 40 mg apvalkotās tabletes *gilteritinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xospata un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xospata lietošanas
3. Kā lietot Xospata
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xospata
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Xospata un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir Xospata**

Xospata pieder pie vēža zāļu grupas, ko sauc par proteīnkināzes inhibitoriem. Tās satur aktīvo vielu gilteritinību.

#### **Kādam nolūkam Xospata lieto**

Xospata lieto akūtas mieloleikozes (AML), noteiktu balto asins šūnu vēža, ārstēšanai pieaugušajiem. Xospata lieto, ja AML ir saistīta ar izmaiņām gēnā, ko sauc par FLT3, un to nozīmē pacientiem, kuriem slimība ir atgriezies vai nav uzlabošanās pēc iepriekšējās terapijas.

#### **Kā darbojas Xospata**

AML gadījumā pacientiem veidojas liels daudzums patoloģisku balto asins šūnu. Gilteritinibs bloķē noteiktu enzīmu (kināžu) darbību, kas nepieciešamas patoloģiskajām šūnām, lai tās dalītos un augtu, tādējādi novēršot vēža augšanu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Xospata lietošanas**

#### **Nelietojiet Xospata šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret gilteritinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir kāds no šiem simptomiem: drudzis, apgrūtināta elpošana, izsitumi, reibonis vai apreibums, strauja ķermeņa masas palielināšanās, roku vai kāju pietūkums. Tās var būt stāvokļa, ko sauc par diferenciācijas sindromu, pazīmes (skatīt 4. punktu – Iespējamās blakusparādības). Diferenciācijas sindroms var rasties jebkurā laikā pirmo 3 Xospata terapijas mēnešu laikā, sākot jau no 1. dienas pēc terapijas uzsākšanas. Ja tas radīsies, ārsts Jūs uzraudzīs un, iespējams, nozīmēs zāles Jūsu stāvokļa ārstēšanai. Viņš vai viņa var arī apturēt Xospata terapiju, līdz simptomi mazināsies. Šī informācija ir atrodama arī pacienta brīdinājuma kartītē, kas ir iekļauta

iepakojumā. Ir svarīgi, lai Jūs nēsātu šo brīdinājuma kartīti sev līdzī un uzrādītu visiem veselības aprūpes speciālistiem, ko apmeklējat;

- ja Jums ir epileptiska lēkme vai simptomi, kas strauji pasliktinās, piemēram, galvassāpes, pasliktināta modrība, apjukums, neskaidra redze vai citi redzes traucējumi. Tās var būt pazīmes, kas liecina par PRES (skatīt 4. punktu – Iespējamās blakusparādības). Ārsts var veikt pārbaudi, lai noskaidrotu, vai Jums nav attīstījies PRES, un apstiprinājuma gadījumā pārtrauks Xospata terapiju.

Pirms Xospata lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir sirds ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4. punktu – Iespējamās blakusparādības);
- ja Jums anamnēzē ir zems kālija vai magnija sāļu līmenis asinīs, jo tas var paaugstināt patoloģiska sirds ritma risku;
- ja Jums ir spēcīgas sāpes vēdera augšdaļā un mugurā, slikta dūša un vemšana. Tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes.

### **Papildu novērošana Xospata terapijas laikā**

Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes pirms Xospata terapijas un tās laikā. Ārsts arī regulāri pārbaudīs Jūsu sirdsdarbību pirms terapijas un tās laikā.

### **Bērni un pusaudži**

Xospata nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas nav sasnieguši 18 gadu vecumu, jo nav zināms, vai tās ir drošas un efektīvas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Xospata**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Xospata var ietekmēt šo zāļu iedarbību, vai šīs zāles var ietekmēt Xospata iedarbību.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifampicīnu;
- zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai, piemēram, fenitoīnu;
- zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, vorikonazolu, posakonazolu vai itrakonazolu;
- zāles, ko lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu vai azitromicīnu;
- zāles, ko lieto augsta asinsspiediena (hipertensijas) ārstēšanai, piemēram, kaptoprilu vai karvedilolu;
- zāles, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju ārstēšanai, piemēram, ritonavīru;
- zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, piemēram, escitaloprāmu, fluoksetīnu vai sertralīnu;
- zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai, piemēram, digoksīnu;
- zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos, piemēram, dabigatrāna eteksilātu;
- divšķautņu asinszāli (zināma arī kā *Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai.

Ja parasti lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts tās var mainīt un izrakstīt citas zāles Xospata terapijas laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Xospata var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Sievietēm, kuras lieto Xospata un kurām var iestāties grūtniecība, Xospata terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja izmantojat hormonālo kontracepciju, Jums ir jāizmanto arī barjermetode, piemēram, prezervatīvs vai diafragma. Vīriešiem, kuri lieto Xospata un kuru partnerēm var iestāties grūtniecība, ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi terapijas laikā ar Xospata un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas.

Nav zināms, vai Xospata izdalās Jūsu krūts pienā un var kaitēt mazulim. Xospata terapijas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Xospata lietošanas Jums var reibt galva. Tādā gadījumā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

## **3. Kā lietot Xospata**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Xospata lieto iekšķīgi tablešu veidā.

Ārsts pateiks, kāda Xospata deva Jums ir jālieto. Ieteicamā deva ir 120 mg (trīs tabletes) vienu reizi dienā. Ārsts var pieņemt lēmumu palielināt vai samazināt Jūsu devu vai uz laiku pārtraukt terapiju. Turpiniet terapiju, lietojot ārsta parakstīto devu.

### **Xospata lietošana**

- Lietojiet Xospata vienu reizi dienā ierastajā laikā katru dienu.
- Norijiet tabletes veselās, uzdzerot ūdeni.
- Tabletes nedrīkst salauzt vai sasmalcināt.
- Xospata var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Turpiniet lietot Xospata tik ilgi, cik to norādījis ārsts.

### **Ja esat lietojis Xospata vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, pārtrauciet Xospata lietošanu un sazinieties ar savu ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Xospata**

Ja esat aizmirsis lietot Xospata ierastajā laikā, lietojiet parasto devu tajā pašā dienā, tiklīdz atceraties, un nākamo devu lietojiet ierastajā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Xospata**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien Jums to neliek ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Dažas iespējamās blakusparādības var būt nopietnas:**

- **diferenciācijas sindroms.** Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem: drudzis, apgrūtināta elpošana, izsitumi, reibonis vai apreibums, strauja ķermeņa masas palielināšanās, roku vai kāju pietūkums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par diferenciācijas sindromu (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES).** Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir krampju lēkme, strauji pieaugošas galvassāpes, apjukums vai citi redzes traucējumi. Retāk saņemti ziņojumi par Xospata terapiju saņēmušiem pacientiem novērotu, ar smadzeņu darbības traucējumiem saistītu stāvokli, ko sauc par PRES (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- **sirds ritma traucējumi (QT intervāla pagarināšanās).** Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir sirdspukstu izmaiņas, reibst galva, ir apreibums vai vājums. Xospata var izraisīt sirds darbības traucējumus, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).

## Citas iespējamās blakusparādības

### Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja,
- slikta dūša,
- aizcietējums,
- nogurums,
- pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska),
- enerģijas zudums, vājums (astēnija),
- patoloģiski asins analīžu rezultāti: augsts kreatīnfosfonāzes (norāda uz muskuļu vai sirds darbību), alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (AsAT) un/vai sārmainās fosfatāzes (norāda uz aknu darbību) līmenis asinīs,
- sāpes ekstremitātēs,
- sāpes locītavās (artralģija),
- sāpes muskuļos (mialģija),
- klepus,
- elpas trūkums (aizdusa),
- reibonis,
- zems asinsspiediens (hipotensija).

### Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, kas smagos gadījumos var samazināt sirds spēju sūknēt asinis (izsvīdums perikardā),
- neskaidra nepatīkama izjūta, slikta pašsajūta (savārgums),
- smaga, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija, piem., mutes, mēles, sejas un rīkles pietūkums, nieze, izsitumi (anafilaktiska reakcija),
- muskuļu stīvums,
- izdalītā urīna daudzuma samazināšanās, kāju pietūkums (pēkšņa nieru bojājuma pazīmes),
- sirds iekaisums (perikardīts),
- sirds mazspēja.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Xospata

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Xospata satur

- Aktīvā viela ir gilteritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 40 mg gilteritiniba (fumarāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir: mannīts (E421), hidroksipropilceluloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, hipromeloze, talks, makrogols, titāna dioksīds, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### Xospata ārējais izskats un iepakojums

Xospata 40 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, gaiši dzeltenas apvalkotās tabletes ar uzņēmuma logotipa un marķējuma “235” iespaidumu vienā tabletes pusē.

Tabletes ir iepakotas blisteros un ir pieejamas iepakojumos, kas satur 84 apvalkotās tabletes (4 blisteri, katrā 21 apvalkotā tablete).

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

#### **Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

#### **Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

#### **Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

#### **Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0)1 8772668

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel.: +371 67 619365

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 14011400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: +46 (0)40-650 15 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Astellas Pharma Co., Limited  
Tel: +353 (0)1 4671555  
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>