

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xospata 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg gilterytynibu (w postaci fumaranu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Okrągła, jasnożółta tabletki powlekana, z logo firmy i numerem „235” wytłoczonymi po tej samej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xospata jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów. (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Xospata powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Przed przyjęciem gilterytynibu u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML należy potwierdzić mutację FMS-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (ang. FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) (wewnątrzrandemowa duplikacja genu [ang. internal tandem duplication, ITD] lub mutację w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [ang. tyrosine kinase domain, TKD]) przy użyciu zwalidowanego testu.

Podawanie produktu Xospata można wznowić u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) (patrz Tabela 1).

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 120 mg gilterytynibu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę.

Przed rozpoczęciem leczenia, w 15. dniu, a następnie co miesiąc przez cały czas trwania leczenia należy ocenić badania biochemiczne krwi, w tym aktywność fosfokinazy kreatynowej.

Przed rozpoczęciem leczenia gilterytynibem, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia produktem Xospata lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zalecanej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną.

W przypadku braku odpowiedzi [pacjent nie osiągnął złożonej całkowitej remisji (CRc)] po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg (pięć tabletek po 40 mg) raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie.

Modyfikacje dawki

Tabela 1: Zalecenia dotyczące przerwy w podawaniu, zmniejszenia dawki i zaprzestania podawania produktu Xospata u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML

Kryteria	Dawkowanie produktu Xospata
Zespół różnicowania	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania, podać kortykosteroidy i rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne (patrz punkt 4.4). Przerwać stosowanie gilterytynybu, jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów. Wznowić leczenie gilterytynybem, podając taką samą dawkę, gdy nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych zmniejszy się do stopnia 2^a lub niższego.
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	Zaprzestać stosowania gilterytynybu.
Odstęp QTcF >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać stosowanie gilterytynybu. Wznowić leczenie gilterytynybem, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg^b), gdy odstępn QTcF powróci do wartości w zakresie 30 ms wartości początkowej lub ≤480 ms.
Zwiększenie odstępu QTcF o więcej niż 30 ms w badaniu EKG w 8. dniu pierwszego cyklu	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzić w badaniu EKG w 9. dniu W przypadku potwierdzenia, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 80 mg.
Zapalenie trzustki	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać podawanie gilterytynybu aż do ustąpienia zapalenia trzustki. Wznowić leczenie gilterytynybem, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg^b).
Inna toksyczność stopnia 3 ^a lub wyższego uznawana za związaną z leczeniem.	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać stosowanie gilterytynybu aż do ustąpienia toksyczności lub zmniejszenia jej nasilenia do stopnia 1^a. Wznowić leczenie gilterytynybem, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg^b).
Planowane HSCT	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać stosowanie gilterytynybu na jeden tydzień przed zastosowaniem leczenia kondycjonującego w HSCT. Leczenie można wznowić 30 dni po HSCT, jeśli nastąpiło wszczepienie, u pacjenta nie wystąpiła ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (stopień ≥2) i znajdował się on w złożonej całkowitej remisji (CRc)^c.

- Stopień 1 oznacza nasilenie „łagodne”, stopień 2 oznacza nasilenie „umiarkowane”, stopień 3 oznacza nasilenie „ciężkie”, stopień 4 oznacza nasilenie „zagrożające życiu”.
- Dawka dobową może być zmniejszona ze 120 mg do 80 mg lub z 200 mg do 120 mg.

- c. CRc jest definiowana jako współczynnik remisji wszystkich całkowitych remisji (definicja całkowitej remisji, patrz punkt 5.1), CRp [całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi ($<100 \times 10^9/l$)] i CRi (spełnione kryteria całkowitej remisji z wyjątkiem pełnej regeneracji hematologicznej, z utrzymującą się neutropenią $<1 \times 10^9/l$ i całkowitą regeneracją płytek krwi lub bez niej).

Produkt Xospata należy podawać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawka zostanie pominięta lub nie zostanie przyjęta o zwykłej porze, należy podać dawkę jak najszybciej tego samego dnia a pacjent powinien powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia. Jeśli po podaniu dawki wystąpią wymioty, pacjenci nie powinni przyjmować kolejnej dawki, tylko powinni powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Xospata nie zaleca się do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), ponieważ w tej populacji nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim. (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xospata u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Ze względu na wiązanie się z receptorem 5HT_{2B} w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5) u pacjentów w wieku mniej niż 6 miesięcy istnieje możliwość oddziaływania na rozwój serca.

Sposób podawania

Produkt Xospata jest przeznaczony do podania doustnego.

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez. Należy je połykać w całości, popijając wodą i nie należy ich przełamywać ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół różnicowania

Stosowanie gilterytynibu wiązało się z występowaniem zespołu różnicowania (patrz punkt 4.8). Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek mieloidalnych. Nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania obejmują gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenia czynności nerek.

W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami wraz z monitorowaniem hemodynamicznym, aż do ustąpienia objawów podmiotowych. Jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów, należy przerwać stosowanie produktu Xospata do czasu ustąpienia ciężkiego nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć po ustąpieniu objawów podmiotowych i podawać je przez minimum 3 dni. Przedwczesne zakończenie leczenia kortykosteroidami może spowodować nawrót podmiotowych objawów zespołu różnicowania.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xospata (patrz punkt 4.8). PRES to rzadkie, odwracalne zaburzenie neurologiczne, które może manifestować się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami stanu psychicznego lub bez nich. W przypadku podejrzenia PRES, należy to potwierdzić radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI). Zaleca się zaprzestanie leczenia produktem Xospata u pacjentów, u których wystąpił PRES (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Wydłużony odstęp QT

Stosowanie gilterytynibu wiązało się z wydłużeniem czasu repolaryzacji komórek serca (odstęp QT) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Wydłużenie odstępu QT można zaobserwować w pierwszych trzech miesiącach leczenia gilterytynibem. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnym wywiadem kardiologicznym. Hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata i w jego trakcie należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię.

Należy przerwać stosowanie produktu Xospata u pacjentów, u których odstęp QTcF >500 ms (patrz punkt 4.2).

Decyzję o wznowieniu leczenia gilterytynibem po wystąpieniu wydłużenia odstępu QT należy podjąć po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie produktu Xospata wznowia się w zmniejszonej dawce, po 15 dniach dawkowania i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie EKG. W badaniach klinicznych 12 pacjentów miało odstęp QTcF > 500 ms. Trzech pacjentów przerwało i ponownie rozpoczęło leczenie bez nawrotu wydłużenia odstępu QT.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Należy badać i monitorować pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zapalenie trzustki. Należy przerwać stosowanie produktu Xospata, ale można je wznowić podając zmniejszoną dawkę, gdy ustąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2).

Ciężka niewydolność nerek

Narażenie na gilterytynib może być zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Podczas stosowania produktu leczniczego Xospata należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem toksyczności (patrz punkt 5.2).

Interakcje

Jednoczesne podawanie leków indukujących CYP3A/P-gp może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na gilterytynib i, w konsekwencji, ryzyka braku skuteczności. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania gilterytynibu z silnymi induktorami CYP3A4/P-gp (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przepisywania gilterytynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A, P-gp i/lub białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP) (takimi jak, między innymi: worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i klarytromycyna), ponieważ mogą one zwiększać ekspozycję na gilterytynib. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują silnie aktywności CYP3A,

P-gp i/lub BCRP. W sytuacjach, gdy nie istnieją zadowalające alternatywy terapeutyczne, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia toksyczności w trakcie podawania gilterytynibu (patrz punkt 4.5).

Gilterytynib może zmniejszyć działanie produktów leczniczych, dla których receptorem docelowym jest receptor 5HT_{2B} lub nieswoiste receptory sigma. Dlatego też należy unikać równoczesnego stosowania gilterytynibu z tymi produktami, chyba że jego stosowanie uznaje się za niezbędne dla pacjenta (patrz punkt 4.5).

Działanie toksyczne na zarodek lub płód i antykoncepcja

Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić wykonanie testu ciążowego w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata i stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Xospata i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować antykoncepcję barierową. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Xospata.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gilterytynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A, które mogą być indukowane lub hamowane przez szereg równocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Xospata

Leki indukujące CYP3A/P-gp

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Xospata z silnymi induktorami CYP3A/P-gp (np. fenytoina, ryfampicyna i dziurawcem zwyczajnym), ponieważ mogą one zmniejszyć stężenie gilterytynibu w osoczu. U zdrowych osób jednoczesne podawanie ryfampicyny (600 mg), silnego leku indukującego CYP3A/P-gp, do osiągnięcia stanu stacjonarnego z pojedynczą dawką 20 mg gilterytynibu, spowodowało zmniejszenie średniego stężenia C_{max} gilterytynibu o 27%, a średniego pola AUC_{inf} o 70%, w porównaniu do osób, którym podano tylko pojedynczą dawkę gilterytynibu (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A, P-gp i/lub BCRP

Silne inhibitory CYP3A, P-gp i/lub BCRP (np. worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, klarytromycyna, erytromycyna, kaptopryl, karwedilol, rytonawir, azytromycyna) mogą zwiększyć stężenie gilterytynibu w osoczu. Pojedyncza dawka 10 mg gilterytynibu podawana zdrowym osobom równocześnie z itrakonazolem (200 mg raz na dobę przez 28 dni), silnym inhibitorem CYP3A, P-gp i BCRP, spowodowała zwiększenie o około 20% średniego stężenia C_{max} i 2,2-krotne zwiększenie średniego pola AUC_{inf} w stosunku do osób, którym podano tylko pojedynczą dawkę gilterytynibu. Ekspozycja na gilterytynib zwiększyła się około 1,5-krotnie u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML, gdy równocześnie podano im silny inhibitor CYP3A, P-gp i/lub BCRP (patrz punkt 4.4).

Wpływ produktu Xospata na inne produkty lecznicze

Gilterytynib jako inhibitor lub lek indukujący

Gilterytynib nie jest inhibitorem ani lekiem indukującym CYP3A4 ani inhibitorem MATE1 *in vivo*. Podawanie raz na dobę gilterytynibu (300 mg) przez 15 dni u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 nie wpłynęło istotnie na farmakokinetykę (stężenie C_{max} i pole AUC zwiększyły się o około 10%) midazolamu (czuły substrat CYP3A4). Podobnie podawanie raz na dobę gilterytynibu (200 mg) przez 15 dni u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 nie wpłynęło istotnie na farmakokinetykę (stężenie C_{max} i pole AUC zmniejszyły się o mniej niż 10%) cefaleksyny (czuły substrat MATE1).

Gilterytynib jest inhibitorem P-gp, BCRP i OCT1 w warunkach *in vitro*. Ze względu na brak danych klinicznych nie można wykluczyć, że gilterytynib w dawce terapeutycznej może hamować wyżej

wymienione transportery. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu substratów P-gp (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu), BCRP (np. mitoksantron, metotreksat, rosuwastatyna) oraz OCT1 (np. metformina).

Receptor 5HT_{2B} lub nieswoisty receptor sigma

W oparciu o dane *in vitro* stwierdzono, że gilterytynib może zmniejszać działanie produktów leczniczych, które wiążą się z receptorem 5HT_{2B} lub nieswoistym receptorem sigma (np. escitalopramu, fluoksetyny, sertraliny). Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Xospata, chyba że ich stosowanie uznaje się za niezbędne dla pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego siedem dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (metody, dla której wskaźnik zajść w ciążę wynosi mniej niż 1%) w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Nie wiadomo, czy gilterytynib może zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej i dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować antykoncepcję barierową. Mężczyznom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Xospata (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Gilterytynib podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania gilterytynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania dotyczące wpływu na reprodukcję u szczurów wykazały, że gilterytynib powoduje zahamowanie wzrostu płodu, zgony zarodków i płodów i działa teratogennie (patrz punkt 5.3). Produkt Xospata nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gilterytynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie gilterytynibu i jego metabolitów do mleka zwierzęcego szczurów w okresie laktacji i dystrybucję do tkanek u młodych szczurów poprzez mleko (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Xospata i przez co najmniej dwa miesiące od przyjęcia ostatniej dawki nie należy karmić piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu gilterytynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gilterytynib wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Xospata zgłaszano zawroty głowy. Należy wziąć to pod uwagę, oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu Xospata oceniono u 319 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 120 mg gilterytynibu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi gilterytynibu były zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ang. alanine aminotransferase, ALT) (82,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (ang. aspartate aminotransferase, AST) (80,6%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (68,7%), zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (53,9%), biegunka (35,1%), zmęczenie (30,4%), nudności (29,8%), zaparcia (28,2%), kaszel (28,2%), obrzęki obwodowe (24,1%), duszność (24,1%), zawroty głowy (20,4%), niedociśnienie tętnicze (17,2%), ból kończyny (14,7%), astenia (13,8%), ból stawów (12,5%) i ból mięśni (12,5%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ostre uszkodzenie nerek (6,6%), biegunka (4,7%), zwiększenie aktywności ALAT (4,1%), duszność (3,4%), zwiększenie aktywności AspAT (3,1%) i niedociśnienie tętnicze (2,8%). Inne, klinicznie istotne, ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół różnicowania (2,2%), wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (0,9%) i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2: Działania niepożądane

Niepożądane działanie leku	Wszystkie stopnie %	Stopnie ≥ 3 %	Kategoria częstości
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcja anafilaktyczna	1,3	1,3	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	20,4	0,3	Bardzo często
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	0,6	0,6	Niezbyt często
Zaburzenia serca			
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	8,8	2,5	Często
Wysiłek osierdziowy	4,1	0,9	Często
Zapalenie osierdzia	1,6	0	Często
Niewydolność serca	1,3	1,3	Często
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze	17,2	7,2	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel	28,2	0,3	Bardzo często
Duszność	24,1	4,4	Bardzo często
Zespół różnicowania	3,4	2,2	Często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	35,1	4,1	Bardzo często
Nudności	29,8	1,9	Bardzo często
Zaparcia	28,2	0,6	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*	82,1	12,9	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*	80,6	10,3	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*	53,9	6,3	Bardzo często

Niepożądane działanie leku	Wszystkie stopnie %	Stopnie ≥ 3 %	Kategoria częstości
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi*	68,7	1,6	Bardzo często
Ból kończyny	14,7	0,6	Bardzo często
Ból stawów	12,5	1,3	Bardzo często
Ból mięśni	12,5	0,3	Bardzo często
Ból mięśniowo-szkieletowy	4,1	0,3	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Ostre uszkodzenie nerek	6,6	2,2	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	30,4	3,1	Bardzo często
Obrzęki obwodowe	24,1	0,3	Bardzo często
Astenia	13,8	2,5	Bardzo często
Złe samopoczucie	4,4	0	Często

*Częstość opiera się na wartościach laboratorium centralnego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania

W badaniach klinicznych z udziałem 319 pacjentów leczonych produktem Xospata u 11 (3%) wystąpił zespół różnicowania. Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek szpiku i nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania u pacjentów leczonych produktem Xospata obejmowały gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenie czynności nerek. W niektórych przypadkach jednocześnie wystąpiła ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa. Zespół różnicowania wystąpił od jednego dnia (najwcześniej) do 82 dni od rozpoczęcia leczenia produktem Xospata i przebiegał ze współistniejącą leukocytozą lub bez niej. Z 11 pacjentów, u których wystąpił zespół różnicowania, 9 (82%) powróciło do zdrowia po okresie leczenia lub po przerwie w dawkowaniu produktu Xospata. Zalecenia w przypadku podejrzanego zespołu różnicowania podano w punktach 4.2 i 4.4.

PRES

W badaniach klinicznych z udziałem 319 pacjentów leczonych produktem Xospata u 0,6% wystąpił zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). PRES to rzadkie, przemijające zaburzenie neurologiczne, które może objawiać się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez niego. Objawy podmiotowe ustąpiły po zaprzestaniu leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

Spośród 317 pacjentów leczonych gilterytynibem w dawce 120 mg w badaniach klinicznych, którym zmierzono QTC po rozpoczęciu badania (ang. post-baseline), u 4 pacjentów (1%) stwierdzono odstęp QTcF >500 ms. Ponadto, w zakresie wszystkich dawek, u 12 pacjentów (2,3%) z nawrotową lub oporną na leczenie AML maksymalna wartość odstępu QTcF po rozpoczęciu badania (ang. post-baseline) wynosiła >500 ms (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzanego działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste antidotum dla produktu Xospata. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Xospata. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące, biorąc pod uwagę długi okres półtrwania szacowany na 113 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX13

Mechanizm działania

Fumaran gilterytynibu jest inhibitorem FLT3 i AXL.

Gilterytynib hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i proliferację w komórkach z egzogenną ekspresją zmutowanych FLT3, w tym FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a także indukuje apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją FLT3-ITD.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML otrzymujących gilterytynib w dawce 120 mg istotne (>90%) zahamowanie fosforylacji FLT3 było szybkie (w ciągu 24 godzin od otrzymania pierwszej dawki) i trwałe, jak wykazano za pomocą oznaczenia *ex vivo* osoczowej aktywności hamującej (ang. plasma inhibitory activity, PIA).

Wydłużony odstęp QT

W zakresie dawek gilterytynibu od 20 do 450 mg zaobserwowano, zależne od stężenia, zwiększenie różnicy w stosunku do wartości wyjściowej odstępu QTcF. Przewidywana średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowej odstępu QTcF przy średnim stężeniu C_{max} w stanie stacjonarnym (282,0 ng/ml), po dawce dobowej 120 mg, wynosiła 4,96 ms z górnym 1-stronnym 95% przedziałem ufności, CI = 6,20 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawrotowa lub oporna na leczenie AML

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniu 3. fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (2215-CL-0301).

Badanie ADMIRAL (2215-CL-0301)

Badanie ADMIRAL to otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3, rozpoznaną za pomocą testu LeukoStrat[®] CDx FLT3 Mutation Assay. W tym badaniu 371 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do podawania gilterytynibu lub jednej z poniższych chemioterapii ratunkowych (247 w ramieniu, w którym podawano gilterytynib i 124 w ramieniu chemioterapii ratunkowej):

- cytarabina 20 mg dwa razy na dobę przez podanie wstrzyknięcia podskórnego (*sc.*) lub wlewu dożylnego (*iv.*) przez 10 dni (od 1 do 10 dnia) (schemat LoDAC);
- azacytydyna 75 mg/m² pc. raz na dobę przez *sc.* lub *iv.* przez 7 dni (od 1 do 7 dnia);
- mitoksantron 8 mg/m² pc., etopozyd 100 mg/m² pc. i cytarabina 1000 mg/m² pc. raz na dobę przez *iv.* przez 5 dni (od 1 do 5 dnia) (schemat MEC);
- czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów 300 µg/m² pc. raz na dobę przez *sc.* przez 5 dni (od 1 do 5 dnia), fludarabina 30 mg/m² pc. raz na dobę przez *iv.* przez 5 dni (dni od 2 do 6), cytarabina 2000 mg/m² pc. raz na dobę przez *iv.* przez 5 dni (od 2 do 6 dnia), idarubicyna 10 mg/m² pc. raz na dobę przez *iv.* przez 3 dni (od 2 do 4 dnia) (schemat FLAG-Ida).

Pacjenci włączeni do badania mieli nawrotową lub oporną na leczenie pierwszego rzutu ostrą białaczkę szpikową (AML) i zostali podzieleni na podstawie odpowiedzi na uprzednie leczenie i rodzaj zastosowanej chemioterapii (tj. duża lub mała intensywność). Chociaż badanie obejmowało pacjentów z różnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi związanymi z AML, wyłączone pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) lub AML związaną z leczeniem.

Szesnastu pacjentów zrandomizowano, ale nie byli oni leczeni (1 pacjent w ramieniu, w którym podawano gilteryty nib i 15 pacjentów w ramieniu, w którym stosowano chemioterapię). Gilteryty nib podawano doustnie w dawce początkowej 120 mg na dobę aż do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku korzyści klinicznych. Dozwolone było zmniejszanie dawki w celu leczenia działań niepożądanych i zwiększanie dawki w przypadku tych pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę początkową 120 mg.

Spośród pacjentów wstępnie wybranych do otrzymywania chemioterapii ratunkowej, 60,5% zrandomizowano do wysokiej intensywności, a 39,5% do niskiej intensywności. Schematy MEC i FLAG-Ida podawano przez maksymalnie dwa cykle, w zależności od odpowiedzi na pierwszy cykl. Schemat LoDAC i azacytydynę podawano w ciągłych 4-tygodniowych cyklach aż do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub do czasu braku korzyści klinicznych.

Obie grupy leczenia były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 62 lata (zakres od 20 do 84 lat) w grupie leczonej gilteryty nibem i 62 lata (zakres od 19 do 85 lat) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. W badaniu 42% pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 12% miało 75 lat lub więcej. Pięćdziesiąt cztery procent pacjentów było płci żeńskiej. Większość pacjentów w badaniu była rasy białej (59,3%); 27,5% rasy żółtej; 5,7% rasy czarnej; 4% innych ras i 3,5% rasy nieznannej. Większość pacjentów (83,8%) miała wynik w skali sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1. Pacjenci mieli następujące potwierdzone mutacje: wyłącznie FLT3-ITD (88,4%), wyłącznie FLT3-TKD (8,4%) lub zarówno FLT3-ITD, jak i FLT3-TKD (1,9%). Dwanaście procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie innym inhibitorem FLT3. Większość pacjentów miała AML z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (73%), 10% pacjentów miało niekorzystną, 1,3% korzystną a 15,6% niesklasyfikowaną cytogenetykę.

Przed leczeniem gilteryty nibem, 39,4% pacjentów miało pierwotną, oporną na leczenie AML a większość z tych pacjentów zostało sklasyfikowanych jako oporni na leczenie po pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej; 19,7% miało nawrotową AML po alogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) a 41% pacjentów miało nawrotową AML bez alogenicznego HSCT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w analizie końcowej był całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat, ITT) mierzony od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny (liczba analizowanych zdarzeń wyniosła 261). Pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej gilteryty nibem mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (HR = 0,637; 95% przedział ufności: 0,490-0,830; 1-stronna wartość p = 0,0004). Mediana OS wynosiła 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących gilteryty nib i 5,6 miesiąca u otrzymujących chemioterapię. Skuteczność dodatkowo określano za pomocą wskaźnika całkowitej remisji (ang. complete remission, CR) / całkowitej remisji z częściową regeneracją hematopoezy (ang. complete remission with partial haematologic recovery, CRh) (tabela 3, rysunek 1).

Tabela 3: Całkowity czas przeżycia i całkowita remisja u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML w badaniu ADMIRAL

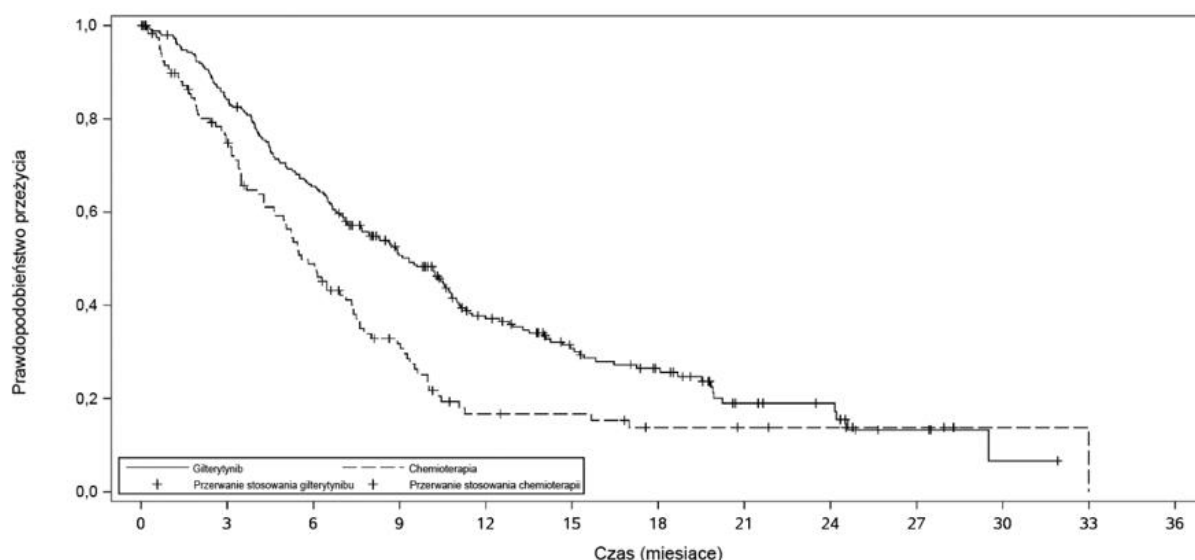
	Gilteryty nib (N = 247)	Chemioterapia (N = 124)
Całkowity czas przeżycia		
Zgony, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)

	Gilterytynib (N = 247)	Chemioterapia (N = 124)
Mediana w miesiącach (95% CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,637 (0,490; 0,830)	
wartość p (1-stronna) ^g	0,0004	
Wskaźnik przeżycia 1 roku, % (95% CI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Całkowita remisja		
CR ^a (95% CI ^b)	21,1% (16,1; 26,7)	10,5% (5,7; 17,3)
CRh ^c (95% CI ^b)	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
CR/CRh (95% CI ^b)	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)

CI: przedział ufności (ang. confidence interval);

- Wartość CR zdefiniowano jako: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, prawidłowy rozmaz szpiku kostnego z $<5\%$ komórek blastycznych, wymagana obecność krwinek czerwonych, niezależność od transfuzji płytek krwi oraz brak oznak białaczki pozaszpikowej.
- Współczynnik 95% CI obliczono przy użyciu metody ścisłej opartej na rozkładzie dwumianowym.
- Wartość CRh zdefiniowano jako: zawartość komórek blastycznych w szpiku kostnym $<5\%$, częściowa regeneracja hematopoезы, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, brak oznak białaczki pozaszpikowej i brak możliwości klasyfikacji jako remisja CR.

Rysunek 1: Wykres Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia w badaniu ADMIRAL



Liczba uczestników narażonych na ryzyko													
Gilterytynib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Chemioterapia	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR/CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR/CRh wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 16 miesięcy) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

Badanie CHRYSALIS (2215-CL-0101)

W badaniu uzupełniającym fazy 1/2 w kierunku zwiększania dawki (2215-CL-0101) do grupy otrzymującej badane dawki (tj. 80 mg, 120 mg lub 200 mg) włączono 157 pacjentów z AML z mutacją FLT3, u których wcześniej zastosowano jedno lub więcej niż jedno leczenie; u 31,2% pacjentów zastosowano jedno leczenie a u 68,8% więcej niż jedno.

Wskaźnik odpowiedzi (CR/CRh) w badaniu 2215-CL-0101 u pacjentów, u których zastosowano więcej niż jedno leczenie wynosił odpowiednio 21,4% i 15,7% w grupie otrzymującej dawkę 120 mg i w grupie otrzymującej wszystkie badane dawki. Mediana czasu przeżycia (OS) wynosiła odpowiednio 7,2 miesiąca i 7,1 miesiąca w grupie otrzymującej dawkę 120 mg i w grupie otrzymującej wszystkie badane dawki.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xospata w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gilterytynibu u zdrowych ochotników i pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML obserwuje się szczytowe stężenia w osoczu po medianie czasu t_{max} , w przybliżeniu między 4 a 6 godzinami. Gilterytynib podlega wchłanianiu pierwszego rzędu z szacowaną szybkością wchłaniania (k_a) wynoszącą $0,43 \text{ h}^{-1}$ z czasem opóźnienia wynoszącym 0,34 godziny, ustalony w oparciu o populacyjne modelowanie farmakokinetyki. Po podaniu gilterytynibu w dawce 120 mg raz na dobę mediana maksymalnego stężenia (C_{max}) w stanie stacjonarnym wynosi 282,0 ng/ml (CV% = 50,8) a pole pod krzywą stężenia w osoczu w trakcie 24-godzinnego odstępu między dawkami (AUC_{0-24}) wynosi 6180 ng·h/ml (CV% = 46,4). Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągnięte w ciągu 15 dni przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę, z około 10-krotną kumulacją.

Wpływ pokarmów

U zdrowych dorosłych wartości stężenia C_{max} i pola AUC gilterytynibu malały o około 26% i mniej niż 10% odpowiednio po podaniu pojedynczej dawki 40 mg gilterytynibu podczas posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu w porównaniu do ekspozycji na gilterytynib na czczo. Mediana czasu t_{max} była opóźniona o 2 godziny jeżeli gilterytynib był podawany podczas posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu.

Dystrybucja

Centralna i obwodowa objętości dystrybucji ustalone w oparciu o szacunkową ocenę populacji wyniosły, odpowiednio, 1092 l i 1100 l. Dane te wskazują, że gilterytynib ulega rozległej dystrybucji poza osoczem, co może wskazywać na rozległą dystrybucję w tkankach. W warunkach *in vivo* wiązanie z białkami osocza u ludzi wynosi około 90%, a gilterytynib ulega wiązaniu głównie z albuminą.

Metabolizm

Z danych zebranych w warunkach *in vitro* wynika, że gilterytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Do głównych metabolitów u ludzi należą: M17 (powstały w wyniku N-dealkilacji i oksydacji), M16 oraz M10 (oba powstałe w wyniku N-dealkilacji) i były obserwowane u zwierząt. Żaden z tych metabolitów nie przekraczał 10% ekspozycji związku macierzystego. Farmakologiczne działanie metabolitów na receptory FLT3 i AXL jest nieznaną.

Interakcje z udziałem nośników

W doświadczeniach w warunkach *in vitro* wykazano, że gilterytynib jest substratem P-gp i BCRP. W stężeniach istotnych klinicznie, gilterytynib może potencjalnie hamować BCRP, P-gp a także OCT1 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki gilterytynibu znakowanego radioizotopem ($[^{14}\text{C}]$ -gilterytynib) stwierdzono, że wydalana się on głównie z kałem, przy czym 64,5% całkowitej podanej dawki odzyskuje się w kale. Około 16,4% całkowitej dawki wydalana się w moczu w postaci niezmienionej i w postaci metabolitów. Stężenia gilterytynibu w osoczu malały w sposób dwuwykładniczy, przy czym średni szacowany w populacji okres półtrwania wynosił 113 godzin. Szacowany pozorny klirens (CL/F) ustalony w oparciu o populacyjny model PK wynosi 14,85 l/h.

Liniowość lub nielineowość

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią AML gilterytynib zasadniczo charakteryzował się liniową, proporcjonalną do dawki farmakokinetyką po podaniu jednorazowym i wielokrotnym w dawkach mieszczących się w zakresie od 20 do 450 mg.

Populacje szczególne

Analizę farmakokinetyki populacji przeprowadzono w celu oceny wpływu wewnętrznych i zewnętrznych zmiennych towarzyszących na przewidywane narażenie na gilterytynib u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią AML. Analiza zmiennych towarzyszących wykazała, że wiek (od 20 do 90 lat) i masa ciała (od 36 do 157 kg) były istotne statystycznie; przewidywana zmiana narażenia na gilterytynib była mniej niż 2-krotna.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę gilterytynibu był badany u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki wskazują, że ekspozycja na niezwiązany gilterytynib u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest porównywalna do obserwowanej u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wpływ łagodnych zaburzeń czynności wątroby [według definicji NCI-ODWG] na ekspozycję na gilterytynib był także oceniany za pomocą populacyjnego modelu PK, a wyniki wykazały niewielką różnicę pod względem przewidywanej ekspozycji na gilterytynib w stanie stacjonarnym w odniesieniu do typowego pacjenta z nawrotową lub oporną na leczenie postacią AML i prawidłową czynnością wątroby.

Nie badano stosowania gilterytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę gilterytynibu oceniano u pięciu osób z ciężką ($CrCl$ 15 - <30 ml/min) niewydolnością nerek i u czterech osób ze schyłkową niewydolnością nerek ($CrCl$ <15 ml/min). U osób z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek zaobserwowano 1,4-krotne zwiększenie średnich wartości C_{max} oraz 1,5-krotne zwiększenie średnich wartości AUC_{inf} gilterytynibu w porównaniu do osób z normalną czynnością nerek (n=8) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt (farmakologia bezpieczeństwa/toksyczność po podaniu dawki wielokrotnej) przy poziomach ekspozycji podobnych do występujących w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Farmakologia bezpieczeństwa

U szczurów zaobserwowano zmniejszenie oddawania moczu po podaniu dawki 30 mg/kg mc. i wyższych oraz zmniejszenie oddawania kału po podaniu dawki 100 mg/kg mc. U psów obserwowano dodatni wynik badania na krew utajoną w kale po podaniu dawki 10 mg/kg mc. i większych, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi po podaniu dawki 30 mg/kg mc. oraz ślinienie się i zwiększenie, a następnie zmniejszenie stężenia wapnia we krwi po podaniu dawki 100 mg/kg mc. Zmiany te obserwowano po ekspozycji na lek w osoczu, podobnej lub mniejszej niż ekspozycja w warunkach klinicznych. Możliwe znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów zaobserwowano toksyczny wpływ na narządy docelowe przewodu pokarmowego (krwotok u psów), układu limfokrwiotwórczego (martwica limfocytów i ubogokomórkowość szpiku ze zmianami parametrów hematologicznych), oczu (zapalenie i zmętnienie soczewki u szczurów, zmiana koloru dna oka u psów, wakuolizacja siatkówki), płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc u szczurów oraz zapalenie płuc u psów), nerek (zmiany w obrębie kanalików nerkowych z dodatnim wynikiem reakcji w kierunku krwi utajonej w moczu) i wątroby (wakuolizacja hepatocytów), pęcherza moczowego (wakuolizacja

nabłonka), tkanki nabłonka (wrzody i stan zapalny), a także zaobserwowano fosfolipidozę (płuca i nerki u szczurów). Zmiany te obserwowano po ekspozycji na lek w osoczu, podobnej lub mniejszej niż ekspozycja w warunkach klinicznych. Odwracalność większości zmian została potwierdzona do końca 4-tygodniowego okresu powrotu do normy. Możliwe znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane.

Genotoksyczność

Gilteryty nib nie indukował mutacji genowych ani aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro*. Test mikrojądrowy w warunkach *in vivo* wykazał, że gilteryty nib charakteryzuje się potencjałem do indukcji mikrojąderek u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Gilteryty nib powodował zahamowanie wzrostu płodu oraz indukował zgony zarodka i płodu oraz miał działanie teratogenne w badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów przy poziomach ekspozycji podobnych do występujących w warunkach klinicznych.

Wykazano, że u szczurów gilteryty nib przenika przez łożysko i powoduje przeniesienie radioaktywności do płodu na poziomie podobnym do obserwowanego w osoczu matki.

Gilteryty nib przenikał do mleka karmiących samic szczurów, a stężenie substancji radioaktywnej w mleku było wyższe niż w osoczu matki. Gilteryty nib zawarty w mleku matki ulegał dystrybucji do różnych tkanek, z wyjątkiem mózgu, karmionego potomstwa.

Badanie toksyczności u młodych zwierząt

W badaniu toksyczności przeprowadzonym na młodych szczurach minimalna śmiertelna dawka (2,5 mg/kg/dobę) była znacznie mniejsza niż dla szczurów dorosłych (20 mg/kg/dobę). Przewód pokarmowy zidentyfikowano jako jeden z narządów docelowych podobnie jak u szczurów dorosłych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Talk
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA / Aluminium / PVC / Aluminium zawierające 21 tabletek powlekanych.

Każde opakowanie zawiera 84 tabletki powlekane.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1399/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 października 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Xospata w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić treść i formę materiału edukacyjnego dla lekarza, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz inne aspekty programu, z narodowymi organami kompetentnymi. Karta ostrzegawcza dla pacjenta będzie elementem opakowania a jej treść będzie uzgodniona wraz z treścią informacji zamieszczanej na opakowaniach (Aneks III).

Materiał edukacyjny ma służyć hematologom leczącym pacjentów z białaczką, w tym AML, oraz do pacjentów z AML, którym przepisano produkt leczniczy Xospata w celu poinformowania osób uprawnionych do wystawiania recept oraz pacjentów o istotnym zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia zespołu różnicowania.

Podmiot odpowiedzialny powinien zagwarantować, że w każdym kraju członkowskim w którym produkt leczniczy Xospata znajduje się na rynku, hematolodzy którzy będą przepisywać produkt leczniczy Xospata otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Materiał edukacyjny dla lekarza
- Kartę ostrzegawczą pacjenta

Materiał edukacyjny dla lekarza:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Narzędzie edukacyjne dla osób wystawiających receptę:
 - Narzędzie edukacyjne dla osób wystawiających receptę:
 - Informacje o produkcie leczniczym Xospata, w tym o zatwierdzonym wskazaniu zgodnym z ChPL
 - Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania
 - Sposób postępowania w przypadku wystąpienia zespołu różnicowania.

Informacja dla pacjenta:

- Ulotka dla pacjenta
- Karta ostrzegawcza pacjenta:
 - Informacja dla pacjenta, że leczenie lekiem Xospata może spowodować wystąpienie zespołu różnicowania.
 - Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych zagrożeń dla bezpieczeństwa wraz z informacją kiedy należy zasięgnąć porady lekarza w przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu różnicowania.
 - Ostrzeżenie dla każdego lekarza mogącego leczyć pacjenta, w tym opis sytuacji krytycznych, że pacjent przyjmuje lek Xospata.
 - Dane lekarza który przepisał lek Xospata.
 - Informacja o konieczności noszenia karty przez cały czas i pokazywania jej każdemu lekarzowi.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE Z NIEBIESKIM POLEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xospata 40 mg tabletki powlekane
gilterytytib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg gilterytynibu (w postaci fumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Tabletek nie przełamywać i nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1399/001 84 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xospata 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xospata 40 mg tabletki
gilterytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ZAWARTOŚĆ KARTY OSTRZEGAWCZEJ PACJENTA

KARTA OSTRZEGAWCZA PACJENTA

XOSPATA (gilterytytib)

- Należy **zawsze** nosić przy sobie tę kartę, szczególnie podczas podróży lub wizyty u innego lekarza.
- Należy upewnić się, że karta została okazana każdemu lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce podczas leczenia lub podczas wizyt w szpitalu lub klinice.
- Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane w szczególności wymienione na tej karcie.

INFORMACJE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA DLA PACJENTÓW

Xospata może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym zespół różnicowania.

Zespół różnicowania jest stanem, który dotyczy komórek krwi i może zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, jeśli nie będzie leczony w odpowiednim czasie.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzką, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- Gorączka
- Trudności z oddychaniem
- Wysypka
- Zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie
- Szybki przyrost masy ciała
- Obrzęk rąk lub nóg

Zespół różnicowania może wystąpić w każdym momencie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i już 1. dnia po rozpoczęciu leczenia. Wczesne rozpoczęcie jego leczenia może zapobiec pogarszaniu się stanu pacjenta.

Lekarz będzie kontrolował stan pacjenta, może przerwać leczenie i/lub może podać lek.

W razie jakichkolwiek dodatkowych pytań dotyczących leczenia należy skontaktować się z lekarzem.

WAŻNE INFORMACJE DLA PLACÓWEK OPIEKI ZDROWOTNEJ

- Ten pacjent jest leczony lekiem Xospata (gilterytytib), który może powodować zespół różnicowania.
- Jego objawy to gorączka, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypka i zaburzenia czynności nerek.
- W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami i monitorowanie hemodynamiczne, aż do ustąpienia objawów.
- Jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów, należy przerwać stosowanie produktu Xospata do czasu ustąpienia ciężkiego nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Należy skontaktować się z hematologiem/onkologiem prowadzącym pacjenta w celu uzyskania większej ilości informacji lub zapoznanie się z informacją o produkcie dostępną na <https://www.ema.europa.eu/>.

Moje imię i nazwisko: _____

Mój numer kontaktowy: _____

Osoba kontaktowa w razie nagłych wypadków: _____

Numer kontaktowy w razie nagłych wypadków: _____

Nazwisko hematologa/onkologa/pielęgniarki onkologicznej: _____

Numer kontaktowy: _____

Numer kontaktowy poza godzinami pracy: _____

Nazwa szpitala: _____

Numer kontaktowy szpitala: _____

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xospata 40 mg tabletki powlekane gilterytytib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xospata i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xospata
3. Jak przyjmować lek Xospata
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xospata
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xospata i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xospata

Lek Xospata należy do klasy leków przeciwnowotworowych nazywanych inhibitorami kinazy proteinowej. Zawiera on substancję czynną gilterytytib.

W jakim celu stosuje się lek Xospata

Lek Xospata stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), nowotworem pewnych krwinek białych. Lek Xospata stosuje się, gdy AML wiąże się z pewną zmianą genu nazywanego FLT3 i podaje pacjentom, u których doszło do nawrotu choroby lub nie nastąpiła poprawa po wcześniejszym leczeniu.

Jak działa lek Xospata

U pacjentów z AML występują duże liczby nieprawidłowych krwinek białych. Gilterytytib blokuje działanie pewnych enzymów (kinaz) potrzebnych nieprawidłowym komórkom do namnażania i wzrostu, zapobiegając w ten sposób wzrostowi nowotworu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xospata

Kiedy nie przyjmować leku Xospata

- jeśli pacjent ma uczulenie na gilterytytib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

- jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z poniższych objawów: gorączka, trudności w oddychaniu, wysypka, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, szybki przyrost masy ciała, obrzęk rąk lub nóg. Mogą to być objawy stanu zwanego zespołem różnicowania (patrz

punkt 4 — Możliwe działania niepożądane). Zespół różnicowania może wystąpić w dowolnym momencie w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia już po 1 dniu od rozpoczęcia stosowania leku Xospata. Lekarz będzie obserwować pacjenta i może podać mu lek stosowany w leczeniu tego stanu. Lekarz może również wstrzymać stosowanie leku Xospata do momentu złagodzenia objawów. Pacjent może również znaleźć tę informację w dołączonej do opakowania karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Ważne jest noszenie tej karty ostrzegawczej ze sobą i pokazywanie jej wszystkim pracownikom opieki zdrowotnej, z którymi pacjent się kontaktuje.

- jeśli u pacjenta wystąpi napad drgawkowy lub szybko narastające objawy, takie jak ból głowy, zmniejszona czujność, splątanie, niewyraźne widzenie lub inne problemy ze wzrokiem. Mogą to być objawy stanu zwanego zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (patrz punkt 4 — Możliwe działania niepożądane). Lekarz może wykonać test, aby sprawdzić, czy u pacjenta wystąpił zespół PRES i w przypadku potwierdzenia, że u pacjenta wystąpił zespół PRES - przerwie terapię lekiem Xospata.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xospata należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne bicie serca lub stan nazywany wydłużeniem odstępu QT (patrz punkt 4. — Możliwe działania niepożądane).
- jeśli u pacjenta występują niskie stężenia soli potasu lub magnezu we krwi w wywiadzie, ponieważ może to doprowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.
- jeśli u pacjenta występuje silny ból w nadbrzuszu i plecach, nudności i wymioty. Mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Dodatkowa obserwacja w trakcie przyjmowania leku Xospata

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Xospata lekarz będzie regularnie zlecał badania krwi. Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie lekarz będzie także regularnie sprawdzał czynność serca.

Dzieci i młodzież

Leku Xospata nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wiadomo, czy jest to bezpieczne i skuteczne w tej grupie wiekowej.

Lek Xospata a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Xospata może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku Xospata.

Należy w szczególności poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o stosowaniu następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu gruźlicy, np. ryfampicyna;
- leki stosowane w leczeniu padaczki, np. fenytoina;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, np. worykonazol, pozakonazol lub itrakonazol;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak erytromycyna, klarytromycyna lub azytromycyna;
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak kaptopryl lub karwedilol;
- leki stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), takie jak rytonawir;
- leki stosowane w leczeniu depresji, takie jak escitalopram, fluoksetyna lub sertralina;
- leki stosowane w leczeniu chorób serca, takie jak digoksyna
- leki stosowane w zapobieganiu tworzenia zakrzepów, takie jak eteksylan dabigatranu
- dziurawiec zwyczajny (znany również jako Hypericum perforatum), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, lekarz może go zmienić i przepisać inny lek do stosowania podczas przyjmowania leku Xospata.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Xospata może być szkodliwy dla płodu i nie należy go stosować w czasie ciąży. Kobiety przyjmujące lek Xospata, które mogą zajść w ciążę, powinny podczas stosowania leku Xospata oraz przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej należy również stosować antykoncepcję barierową, taką jak prezerwatywa lub krążek dopochwowy. Mężczyźni przyjmujący lek Xospata, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania leku Xospata i przynajmniej przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy lek Xospata przenika do mleka kobiet karmiących piersią i może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Xospata i przynajmniej przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku Xospata mogą wystąpić zawroty głowy. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Xospata

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Xospata jest przyjmowany doustnie w postaci tabletek.

Lekarz powie, jak przyjmować lek Xospata. Zalecana dawka to 120 mg (trzy tabletki) raz na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki bądź tymczasowym przerwaniu leczenia. Należy kontynuować leczenie, przyjmując dawkę przepisaną przez lekarza.

Przyjmowanie leku Xospata

- Lek Xospata należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Tabletek nie przełamywać i nie rozkruszać.
- Lek Xospata można przyjmować z posiłkiem lub bez niego.
- Należy kontynuować przyjmowanie leku Xospata tak długo, jak zalecił to lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xospata

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek należy przerwać przyjmowanie leku Xospata i skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Xospata

W przypadku pominięcia przyjęcia leku Xospata o zwykłej porze należy przyjąć zazwyczaj stosowaną dawkę tak szybko, jak to możliwe, tego samego dnia, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Xospata

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku, o ile nie zalecił tego lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. **Niektóre możliwe działania niepożądane mogą być ciężkie:**

- **Zespół różnicowania.** Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z następujących objawów: gorączka, trudności w oddychaniu, wysypka, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, szybki przyrost masy ciała, obrzęk rąk lub nóg. Mogą to być objawy stanu zwanego zespołem różnicowania (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób).
- **Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES).** Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia drgawek, szybko narastającego bólu głowy, splątania lub innych problemów ze wzrokiem. U pacjentów stosujących lek Xospata zgłaszano niezbyt częste przypadki stanu dotyczącego mózgu zwanego PRES (może występować rzadziej niż u 1 na 100 osób).
- **Zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT).** Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia zmiany rytmu serca, zawrotów głowy, uczucia pustki w głowie lub utraty przytomności. Lek Xospata może powodować zaburzenie serca zwane wydłużeniem odstępu QT (może występować rzadziej niż u 1 na 10 osób).

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- zaparcia
- zmęczenie
- opuchlizna z powodu zatrzymania płynów (obrzęk)
- utrata energii, osłabienie (astenia)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi: wysokie stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi (wskaźnik czynności mięśni lub serca), aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i/lub fosfatazy alkalicznej we krwi (wskaźnik czynności wątroby)
- ból kończyn
- ból stawów (artralgia)
- ból mięśni
- kaszel
- skrócenie oddechu (duszność)
- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie)

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- gromadzenie się płynu wokół serca, które w przypadku znacznego nasilenia może zmniejszyć zdolność serca do pompowania krwi (wysiłek osierdziowy)
- nieokreślone uczucie dyskomfortu, złe samopoczucie (apatia)
- ciężka, zagrażająca życiu reakcja alergiczna, np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd, pokrzywka (reakcja anafilaktyczna)
- sztywność mięśni
- oddawanie mniejszej ilości moczu, obrzęk nóg (objawy ostrego uszkodzenia nerek)
- zapalenie serca (zapalenie osierdzia)
- niewydolność serca

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xospata

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xospata

- Substancją czynną leku jest gilterytynib. Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg gilterytynibu (w postaci fumaranu).
- Pozostałe składniki to: mannitol (E 421), hydroksypropyloceluloza, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, magnezu stearynian, hypromeloza, talk, makrogol, tytanu dwutlenek, tlenek żelaza żółty (E 172).

Jak wygląda lek Xospata i co zawiera opakowanie

Xospata 40 mg tabletki powlekane to okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane z logo firmy i „235” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki pakowane są w blistry i są dostępne w opakowaniach zawierających 84 tabletki powlekane (4 blistry po 21 tabletek powlekanych).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel.: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel.: +371 67 619365

Tel.: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel.: +351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel.: +44 353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Data ostatniej aktualizacji ulotki <{MM/RRRR}>

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>