

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod Nežádoucí účinky.

Xospata (gilteritinibum)

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras). **Indikace:** Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3. **Dávkování a způsob podání:** Před podáním musí být u pacientů potvrzena mutace FMS-podobné tyrozinkinázy 3 (FLT3) (interní tandemová duplikace [ITD] nebo tyrozinkinázová doména [TKD]) pomocí validovaného testu. Počáteční dávka je 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně. Léčba má pokračovat, dokud má pacient klinický prospěch z přípravku Xospata nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Nedojde-li k odpovědi na léčbu [pacient nedosáhl kompozitní kompletní remise (CRc)] po 4 týdnech léčby, může být dávka zvýšena na 200 mg (pět 40mg tablet) jednou denně. **Úpravy dávkování:** Léčbu gilteritinibem ukončete, objeví-li se příznaky posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu. Léčbu gilteritinibem přerušete v následujících případech: přetrvávající závažné známky a/nebo příznaky diferenciačního syndromu déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů; QTcF interval > 500 ms; objeví-li se příznaky pankreatitidy či jiná toxicita stupně 3a nebo vyššího, která se považuje za související s léčbou; u plánované transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) jeden týden před podáním přípravného režimu před HSCT. U pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením a pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Xospata se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Xospata u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Polykají se vcelku, zapíjejí se vodou a nemají se lámat ani drtit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Diferenciační syndrom:** Gilteritinib byl spojen s diferenciačním syndromem. Diferenciační syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenciačního syndromu zahrnují horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Existuje-li podezření na diferenciační syndrom, je nutné zahájit terapii kortikosteroidy spolu s hemodynamickým monitorováním, dokud příznaky neodezní. Pokud závažné známky a/nebo příznaky přetrvávají déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů, má se podávání přípravku Xospata přerušit, dokud se známky a příznaky nezmírní. Po odeznění příznaků lze kortikosteroidy postupným snižováním dávky vysadit a mají být podávány minimálně 3 dny. Předčasné ukončení léčby kortikosteroidy může vést k návratu příznaků diferenciačního syndromu. **Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom:** U pacientů léčených přípravkem Xospata byl hlášen výskyt posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (posterior reversible encephalopathy syndrom, PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí a změněným duševním stavem nebo bez nich. Existuje-li podezření na PRES, je třeba jej potvrdit zobrazením mozku, pokud možno magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se rozvine PRES, se doporučuje léčbu přípravkem Xospata ukončit. **Prodloužený QT interval:** Gilteritinib byl spojen s prodlouženou repolarizací srdečních komor (QT interval). Prodloužení QT lze pozorovat po dobu prvních tří měsíců léčby gilteritinibem. Proto se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby a před zahájením léčby v dalších třech následujících měsících. U pacientů s relevantní anamnézou kardiologických onemocnění je nutná zvýšená opatrnost. Hypokalemie nebo hypomagnezémie mohou zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Proto je nutné před léčbou a během léčby přípravkem Xospata korigovat hypokalemii či hypomagnezémii. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit u pacientů, kteří mají QTcF > 500 ms. Rozhodnutí o znovuzahájení léčby gilteritinibem po nález prodlouženého QT intervalu má být založeno na pečlivém zvážení přínosů a rizik. Je-li podávání přípravku Xospata znovu zahájeno na snížené dávce, je třeba provést EKG vyšetření po 15 dnech podávání a před zahájením tří následujících měsíců léčby. V rámci klinických studií mělo 12 pacientů hodnotu QTcF > 500 ms. Tři pacienti přerušili a znovu zahájili léčbu bez opakovaného výskytu prodloužení QT. **Pankreatitida:** Byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti, u kterých se rozvinou známky a příznaky nasvědčující pro pankreatitidu, mají být vyšetřeni a sledováni. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit a lze ji znovu zahájit na nižší dávce po odeznění známek a příznaků pankreatitidy. **Interakce:** Současné podávání induktorů CYP3A/P gp může vést ke snížené expozici gilteritinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání gilteritinibu se silnými induktory CYP3A4/P gp. Při předepisování gilteritinibu spolu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo proteinů rezistence karcinomu prsu (BCRP) (jako je mimo jiné vorikonazol, itraconazol, posakonazol a klarithromycin), je zapotřebí obezřetnosti, neboť mohou zvyšovat expozici gilteritinibu. Mají být zváženy alternativní léčivé přípravky, které neinhibují silně aktivitu CYP3A, P-gp a/nebo BCRP. V situacích, kdy neexistují uspokojivé terapeutické alternativy, mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na toxicitu během podávání gilteritinibu. Gilteritinib může snižovat účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT2B nebo na nesespecifické receptory sigma. Proto je třeba se vyvarovat současnému podávání gilteritinibu s těmito přípravky, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta. **Embryofetální toxicita a antikoncepce:** Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod. Ženám ve fertilním věku se má doporučit provedení těhotenského testu během sedmi dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata a používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Xospata a po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení léčby. Ženy užívající hormonální antikoncepci musí doplnit bariérovou metodu antikoncepce. Mužům s partnerkami ve fertilním věku se má doporučit

používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po poslední dávce přípravku Xospata. **Významné interakce:** Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Xospata spolu se silnými induktory CYP3A/P-gp, neboť mohou snižovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Silné inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Při současném podání gilteritinibu a substrátů P-gp, BCRP a OCT1 (např. metformin) je nutná opatrnost, neboť gilteritinib je *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP a OCT1. Vyvarujte se současného podávání léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT2B nebo nespecifický receptor sigma s přípravkem Xospata, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta. **Těhotenství, kojení:** Gilteritinib může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Podávání přípravku Xospata se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně dvou měsíců po poslední dávce přerušeno. **Nežádoucí účinky: Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Xospata byla hodnocena u 319 pacientů s relabující nebo refrakterní AML, kterým byla podána alespoň jedna dávka 120 mg gilteritinibu. Nejčastějšími nežádoucími účinky gilteritinibu byly zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (82,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (80,6 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (68,7 %), zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (53,9 %), průjem (35,1 %), únava (30,4 %), nauzea (29,8 %), zácpa (28,2 %), kašel (28,2 %), periferní otok (24,1 %), dyspnoe (24,1 %), závrať (20,4 %), hypotenze (17,2 %), bolest v končetině (14,7 %), astenie (13,8 %), artralgie (12,5 %) a myalgie (12,5 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly akutní poškození ledvin (6,6 %), průjem (4,7 %), zvýšená ALT (4,1 %), dyspnoe (3,4 %), zvýšená AST (3,1 %) a hypotenze (2,8 %). Další klinicky významné závažné nežádoucí účinky zahrnovaly diferenciací syndrom (2,2 %), prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (0,9 %) a posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (0,6 %). **Přehled nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti – Všechny stupně %[†], Stupně $\geq 3\%$ ^{††}, Kategorie frekvence^{†††}. **Poruchy imunitního systému:** Anafylaktická reakce – 1,3[†], 1,3^{††}, Časté^{†††}; **Poruchy nervového systému:** Závrať – 20,4[†], 0,3^{††}, Velmi časté^{†††}, Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom – 0,6[†], 0,6^{††}, Méně časté^{†††}; **Srdeční poruchy:** Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu – 8,8[†], 2,5^{††}, Časté^{†††}, Perikardiální výpotek – 4,1[†], 0,9^{††}, Časté^{†††}, Perikarditida – 1,6[†], 0^{††}, Časté^{†††}, Srdeční selhání – 1,3[†], 1,3^{††}, Časté^{†††}; **Cévní poruchy:** Hypotenze – 17,2[†], 7,2^{††}, Velmi časté^{†††}; **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** Kašel – 28,2[†], 0,3^{††}, Velmi časté^{†††}, Dyspnoe – 24,1[†], 4,4^{††}, Velmi časté^{†††}, Diferenciací syndrom – 3,4[†], 2,2^{††}, Časté^{†††}; **Gastrointestinální poruchy:** Průjem – 35,1[†], 4,1^{††}, Velmi časté^{†††}, Nauzea – 29,8[†], 1,9^{††}, Velmi časté^{†††}, Zácpa – 28,2[†], 0,6^{††}, Velmi časté^{†††}; **Poruchy jater a žlučových cest:** Zvýšená alaninaminotransferáza* – 82,1[†], 12,9^{††}, Velmi časté^{†††}, Zvýšená aspartátaminotransferáza* – 80,6[†], 10,3^{††}, Velmi časté^{†††}; **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi* – 53,9[†], 6,3^{††}, Velmi časté^{†††}, Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi* – 68,7[†], 1,6^{††}, Velmi časté^{†††}, Bolest v končetině – 14,7[†], 0,6^{††}, Velmi časté^{†††}, Artralgie – 12,5[†], 1,3^{††}, Velmi časté^{†††}, Myalgie – 12,5[†], 0,3^{††}, Velmi časté^{†††}, Muskuloskeletální bolest – 4,1[†], 0,3^{††}, Časté^{†††}; **Poruchy ledvin a močových cest:** Akutní poškození ledvin – 6,6[†], 2,2^{††}, Časté^{†††}; **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** Únava – 30,4[†], 3,1^{††}, Velmi časté^{†††}, Periferní otok – 24,1[†], 0,3^{††}, Velmi časté^{†††}, Astenie – 13,8[†], 2,5^{††}, Velmi časté^{†††}, Malátnost – 4,4[†], 0^{††}, Časté^{†††}. * Frekvence je stanovená na základě středních laboratorních hodnot. **Popis vybraných nežádoucích účinků: Diferenciací syndrom:** Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 11 (3 %) vyskytl diferenciací syndrom. Diferenciací syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenciací syndromu u pacientů léčených přípravkem Xospata zahrnovaly horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Některé případy měly současně akutní febrilní neutrofilní dermatózu. Diferenciací syndrom se objevil již jeden den a až 82 dnů po zahájení léčby přípravkem Xospata a byl pozorován se souběžnou leukocytózou nebo bez ní. Z 11 pacientů, u kterých se vyskytl diferenciací syndrom, se 9 (82 %) zotavilo po léčbě nebo po přerušení podávání dávek přípravku Xospata. Doporučení v případě podezření na diferenciací syndrom viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití. **PRES:** Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 0,6 % vyskytl posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí nebo bez ní. Po ukončení léčby příznaky odezněly. **QT prodloužení:** Ze 317 pacientů léčených v klinických studiích gilteritinibem v dávce 120 mg s hodnotou QTC měřenou po výchozím stavu měli 4 pacienti (1 %) QTcF > 500 ms. Dále, u všech dávek, mělo 12 pacientů (2,3 %) s relabující/refrakterní AML maximální interval QTcF interval měřený po výchozím stavu > 500 ms. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/19/1399/001. **Datum poslední revize textu:** 06/2021. **Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku.**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz.