

▼ 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 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xospata 40 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulatá, světle žlutá potahovaná tableta s vyraženým logem společnosti a „235” na stejné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3 (viz body 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Xospata má zahajovat a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových terapií.

Před podáním gilteritinibu musí být u pacientů s relabující nebo refrakterní AML potvrzena mutace FMS-podobné tyrozinkinázy 3 (FLT3) (interní tandemová duplikace [ITD] nebo tyrozinkinázová doména [TKD]) pomocí validovaného testu.

Léčba přípravkem Xospata může být znovu zahájena u pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) (viz tabulka 1).

#### Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně.

Před zahájením léčby, 15. den léčby a jednou měsíčně v průběhu léčby je třeba provést biochemické vyšetření krve, včetně kreatinfosfokinázy.

Před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby cyklu 1 a před zahájením dalších tří následujících měsíců léčby je třeba provést elektrokardiogram (EKG) (viz body 4.4 a 4.8).

Léčba má pokračovat, dokud má pacient klinický prospěch z přípravku Xospata nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Odpověď může být opožděná; proto se má zvážit pokračování v léčbě předepsanou dávkou po dobu až 6 měsíců, aby byl ponechán čas na klinickou odpověď. 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, pokud je tolerována nebo klinicky zdůvodněna.

### Úpravy dávkování

**Tabulka 1. Doporučení k přerušení léčby, snížení dávky a ukončení léčby přípravkem Xospata u pacientů s relabující nebo refrakterní AML**

Kritéria	Dávkování přípravku Xospata
Diferenciační syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Existuje-li podezření na diferenciační syndrom, podávejte kortikosteroidy a zahajte hemodynamické monitorování (viz bod 4.4).</li> <li>Přerušete léčbu gilteritinibem, pokud přetrvávají závažné známky a/nebo příznaky déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů.</li> <li>Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na stejné dávce, když se známky a příznaky zlepší na stupeň 2<sup>a</sup> nebo nižší.</li> </ul>
Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukončete léčbu gilteritinibem.</li> </ul>
QTcF interval > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu gilteritinibem.</li> <li>Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na nižší dávce (80 mg nebo 120 mg<sup>b</sup>), když se QTcF interval vrátí do 30 ms rozsahu výchozí hodnoty nebo na hodnotu ≤ 480 ms.</li> </ul>
QTcF interval 8.den cyklu zvýšený o >30 ms na EKG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potvrďte EKG 9. den</li> <li>Pokud povrženo, zvažte snížení dávky na 80 mg</li> </ul>
Pankreatitida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu gilteritinibem, dokud pankreatitida neodezní.</li> <li>Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na nižší dávce (80 mg nebo 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Jiná toxicita stupně 3 <sup>a</sup> nebo vyššího, která se považuje za související s léčbou.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu gilteritinibem, dokud toxicita neodezní nebo se nezlepší na stupeň 1<sup>a</sup>.</li> <li>Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na nižší dávce (80 mg nebo 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Plánovaná transplantace hematopoetických kmenových buněk (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu gilteritinibem jeden týden před podáním přípravného režimu před HSCT.</li> <li>Léčbu je možné znovu zahájit 30 dnů po HSCT, pokud bylo přihojení úspěšné, pacient neměl stupeň ≥2 akutní reakce štěpu proti hostiteli a byl v CRc<sup>c</sup>.</li> </ul>

a. Stupeň 1 je mírný, stupeň 2 je středně závažný, stupeň 3 je závažný, stupeň 4 je život ohrožující.

b. Denní dávka může být snížena ze 120 mg na 80 mg nebo z 200 mg na 120 mg .

c. CRc je definována jako míra remise všech CR (viz bod 5.1 pro definici CR), CRp [dosažená CR s výjimkou neúplného obnovení krevních destiček (<100 x 10<sup>9</sup>/l)] a CRi (dosažena všechna kritéria pro CR s výjimkou neúplného hematologického zotavení s reziduální neutropenií <1 x 10<sup>9</sup>/l s kompletním obnovením krevních destiček nebo bez něho).

Xospata se podává každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud dojde k vynechání dávky nebo není podána v obvyklou dobu, má se další dávka podat co nejdříve v ten samý den a následující den se mají pacienti vrátit k normálnímu rozvrhu dávkování. Pokud pacient po podání dávky zvrací, nemá užívat další dávku, ale má se následující den vrátit k normálnímu rozvrhu dávkování.

### Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou (třída Child-Pugh A) nebo středně těžkou (třída Child-Pugh B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Xospata se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou

funkce jater (třída Child-Pugh C), protože u této populace nebyla vyhodnocena bezpečnost a účinnost (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkým renálním poškozením nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Xospata u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje. Vzhledem k *in vitro* vazbě na 5HT<sub>2B</sub> (viz bod 4.5) existuje potenciální vliv na vývoj srdce u pacientů ve věku do 6 měsíců.

#### Způsob podání

Přípravek Xospata je určen k perorálnímu podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Polykají se vcelku, zapíjejí se vodou a nemají se lámat ani drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Diferenciační syndrom

Gilteritinib byl spojen s diferenciačním syndromem (viz bod 4.8). 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 (viz body 4.2 a 4.8).

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.

#### Posterioní reverzibilní encefalopatický syndrom

U pacientů léčených přípravkem Xospata byl hlášen výskyt posterioního reverzibilního encefalopatického syndromu (posterior reversible encephalopathy syndrom, PRES) (viz bod 4.8). 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 (viz body 4.2 a 4.8).

#### Prodloužený QT interval

Gilteritinib byl spojen s prodlouženou repolarizací srdečních komor (QT interval) (viz body 4.8 a 5.1). 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 (viz bod 4.2).

Rozhodnutí o znovuzahájení léčby gilteritinibem po nálezu 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 (viz bod 4.2).

#### 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 (viz bod.4.5).

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, itrakonazol, 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 (viz bod 4.5).

Gilteritinib může snižovat účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT<sub>2B</sub> nebo na nescifické receptory sigma. Proto je třeba se vyvarovat současnému podávání gilteritinibu s těmito přípravky, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta (viz bod 4.5).

#### Embryofetální toxicita a antikoncepce

Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod (viz body 4.6 a 5.3). 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Gilteritinib je primárně metabolizován enzymy CYP3A, které mohou být indukovány nebo inhibovány řadou současně podávaných léčivých přípravků.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Xospata

##### *Induktory CYP3A/P-gp*

Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Xospata spolu se silnými induktory CYP3A/P-gp (např. fenytoin, rifampin a třezalka tečkovaná), neboť mohou snižovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. U zdravých subjektů vedlo současné podání rifampicinu (600 mg), silného induktoru CYP3A/P-gp, do ustáleného stavu spolu s jednorázovou dávkou 20 mg gilteritinibu ke snížení průměrné C<sub>max</sub> gilteritinibu o 27 % a průměrné AUC<sub>inf</sub> o 70 % v porovnání se subjekty, kterým byla podána pouze jednorázová dávka gilteritinibu (viz bod 4.4).

##### *Inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP*

Silné inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP (např. vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, klarithromycin, erythromycin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azithromycin) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Jednorázová 10mg dávka gilteritinibu podaná současně s itrakonazolem (200 mg jednou denně po 28 dní), silným inhibitorem CYP3A, P-gp a BCRP, zdravým subjektům vedla k přibližně 20% zvýšení průměrné C<sub>max</sub> a 2,2násobnému zvýšení průměrné AUC<sub>inf</sub> v porovnání se subjekty, kterým byla podána pouze jednorázová dávka gilteritinibu. Expozice

gilteritinibu se zvýšila přibližně 1,5násobně u pacientů s relabující nebo refrakterní AML, když byl podán současně se silným inhibitorem CYP3A, P-gp a/nebo BCRP (viz bod 4.4).

#### Účinky přípravku Xospata na jiné léčivé přípravky

##### *Gilteritinib jako inhibitor nebo induktor*

Gilteritinib není inhibitorem ani induktorem CYP3A4 nebo inhibitorem MATE1 *in vivo*.

Farmakokinetika midazolamu (senzitivní substrát CYP3A4) nebyla významně ( $C_{\max}$  a AUC se zvýšily přibližně o 10 %) ovlivněna po podávání gilteritinibu (300 mg) jednou denně po dobu 15 dnů u pacientů s relabující či refrakterní AML s mutací FLT3. Navíc, farmakokinetika cefalexinu (senzitivní substrát MATE1) nebyla významně ( $C_{\max}$  a AUC se snížily o méně než 10 %) ovlivněna po podávání gilteritinibu (200 mg) jednou denně po dobu 15 dnů u pacientů s relabující či refrakterní AML s mutací FLT3.

Gilteritinib je *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP a OCT1. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádná klinická data o této interakci, nelze vyloučit, že gilteritinib v terapeutické dávce může tyto transportéry inhibovat. Při současném podávání gilteritinibu se substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran etexilát), BCRP (např. mitoxantron, metotrexát, rosuvastatin a OCT1 (např. metformin) je nutná opatrnost.

##### *5HT<sub>2B</sub> receptor nebo nespecifický receptor sigma*

Na základě údajů *in vitro* může gilteritinib snížit účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT<sub>2B</sub> nebo nespecifický receptor sigma (např. escitalopram, fluoxetin, sertralin). Vyvarujte se současného podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Xospata, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

U žen v reprodukčním věku se doporučuje provedení těhotenského testu sedm dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata. Ženám ve fertilním věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1% míře otěhotnění) během léčby a po dobu až 6 měsíců po léčbě. Není známo, zda může gilteritinib snižovat účinnost hormonální antikoncepce, a proto musí ženy užívající hormonální antikoncepci doplnit bariérovou metodu antikoncepce. Mužům v reprodukčním věku se má doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po poslední dávce přípravku Xospata (viz bod 4.4).

### Těhotenství

Gilteritinib může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Údaje o podávání gilteritinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity u potkanů ukázaly, že gilteritinib způsobuje potlačení růstu plodu, úmrtí plodu nebo embrya a teratogenitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Xospata se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se gilteritinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování gilteritinibu a jeho metabolitů do mléka laktujících potkanů a distribuci do tkání u mládřat potkanů prostřednictvím mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně dvou měsíců po poslední dávce přerušeno.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku gilteritinibu na lidskou fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gilteritinib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravku Xospata byly hlášeny závratě a je třeba je brát v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

## 4.8 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 kreatinofosfokináza 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 %).

### Tabulkový 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.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinek léku	Všechny stupně %	Stupně $\geq 3$ %	Kategorie frekvence
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Anafylaktická reakce	1,3	1,3	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrať	20,4	0,3	Velmi časté
Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom	0,6	0,6	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>			
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
<b>Cévní poruchy</b>			
Hypotenze	17,2	7,2	Velmi časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Kašel	28,2	0,3	Velmi časté
Dyspnoe	24,1	4,4	Velmi časté
Diferenciací syndrom	3,4	2,2	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Průjem	35,1	4,1	Velmi časté
Nauzea	29,8	1,9	Velmi časté

Nežádoucí účinek léku	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %	Kategorie frekvence
Zácpa	28,2	0,6	Velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Zvýšená alaninaminotransferáza*	82,1	12,9	Velmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza*	80,6	10,3	Velmi časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
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
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Akutní poškození ledvin	6,6	2,2	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
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 vychází z centrálně získaných laboratorních hodnot.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Diferenciační syndrom*

Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 11 (3 %) vyskytl diferenciační syndrom. 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 u pacientů léčených přípravkem Xospata zahrnovaly horečku, dyspnoi, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Některé případy měly současně akutní febrilní neutrofilní dermatózu. Diferenciační 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 diferenciační syndrom, se 9 (82 %) zotavilo po léčbě nebo po přerušení podávání dávek přípravku Xospata. Doporučení v případě podezření na diferenciační syndrom viz body 4.2 a 4.4.

##### *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 (viz body 4.2 a 4.4).

##### *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 (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

#### 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

Není známo žádné specifické antidotum pro přípravek Xospata. V případě předávkování se musí léčba přípravkem Xospata ukončit. Pacienti musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a musí se zahájit vhodná symptomatická a podpůrná léčba s přihlédnutím k dlouhému poločasu odhadovanému na 113 hodin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE54

#### Mechanismus účinku

Gilteritinib fumarát je inhibitor FLT3 a AXL.

Gilteritinib inhibuje signalizaci a proliferaci zprostředkovanou receptorem FLT3 v buňkách exprimujících mutace FLT3 včetně FLT3-ITD, FLT3-D835Y a FLT3-ITD-D835Y a navozuje apoptózu v leukemických buňkách exprimujících FLT3-ITD.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientů s relabující nebo refrakterní AML léčených gilteritinibem 120 mg došlo k podstatné (> 90%) inhibici fosforylace FLT3, která byla rychlá (během 24 hodin po první dávce) a přetrvávala, jak bylo charakterizováno pomocí stanovení inhibiční aktivity v plazmě (PIA) *ex vivo*.

#### Prodloužený QT interval

Zvýšení změny od výchozí hodnoty QTcF související s koncentrací bylo pozorováno u všech dávek gilteritinibu pohybujících se v rozmezí od 20 do 450 mg. Predikovaná průměrná změna od výchozí hodnoty QTcF při průměrné  $C_{max}$  v ustáleném stavu (282,0 ng/ml) při denní dávce 120 mg byla 4,96 ms s horní hranicí jednostranného 95% intervalu spolehlivosti, CI = 6,20 ms.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Relabující nebo refrakterní AML*

Účinnost a bezpečnost byly hodnoceny v klinické studii fáze 3 kontrolované aktivní látkou (2215-CL-0301).

##### *Klinická studie ADMIRAL (2215-CL-0301)*

ADMIRAL je otevřená, multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze 3 u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní AML s mutací FLT3 stanovenou pomocí testu LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. V této studii bylo 371 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podávání gilteritinibu nebo jedné z následujících záchranných chemoterapií (247 v rameni s gilteritinibem a 124 v rameni se záchrannou chemoterapií):

- cytarabin 20 mg dvakrát denně subkutánní injekcí (s.c.) nebo intravenózní infuzí (i.v.) po dobu 10 dnů (den 1 až 10) (LoDAC)
- azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> jednou denně s.c. nebo i.v. cestou po dobu 7 dnů (den 1 až 7)
- mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup>, etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> a cytarabin 1000 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. cestou po dobu 5 dnů (den 1 až 5) (MEC)
- faktor stimulující kolonie granulocytů 300 µg/m<sup>2</sup> jednou denně s.c. cestou po dobu 5 dnů (den 1 až 5), fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. cestou po dobu 5 dnů (den 2 až 6), cytarabin 2000 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. cestou po dobu 5 dnů (den 2 až 6), idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. cestou po dobu 3 dnů (den 2 až 4) (FLAG-Ida).

Zahrnutí pacienti byli relabující nebo refrakterní po první linii terapie AML a byli stratifikováni podle odpovědi na předchozí AML léčbu a podle předem vybraného typu chemoterapie, tj. nízké či vysoké intenzity. Zatímco studie zahrnovala pacienty s různými cytogenetickými abnormalitami spojenými s AML, pacienti s akutní promyelocytární leukémií (APL) nebo s léčbou související AML byli vyloučeni.



V rámci studie bylo randomizováno šestnáct pacientů, ale tito pacienti nebyli léčeni (1 pacient v rameni s gilteritinibem a 15 pacientů v chemoterapeutickém rameni). Gilteritinib byl podáván perorálně v počáteční dávce 120 mg denně, dokud se nevyskytla nepřijatelná toxicita nebo dokud přinášel klinický přínos. Ke zvládnutí nežádoucích účinků bylo povoleno snížení dávky a u pacientů, kteří nereagovali na počáteční dávku 120 mg, bylo povoleno zvýšení dávky.

Z pacientů, kteří byli předběžně vybráni pro záchrannou chemoterapii, bylo 60,5 % randomizováno pro vysokou intenzitu a 39,5 % pro nízkou intenzitu. MEC a FLAG-Ida byly podávány po dobu až dvou cyklů v závislosti na odpovědi na první cyklus. LoDAC a azacitidin byly podávány v kontinuálních 4týdenních cyklech, dokud se nevyskytla nepřijatelná toxicita nebo dokud nedošlo ke ztrátě klinického přínosu.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyvážené. Průměrný věk při randomizaci byl 62 let (rozmezí 20 až 84 let) v rameni s gilteritinibem a 62 let (rozmezí 19 až 85 let) v rameni se záchrannou chemoterapií. V rámci studie bylo 42 % pacientů ve věku 65 let nebo starších a 12 % bylo ve věku 75 let nebo starších. Padesát čtyři procent pacientů byly ženy. Většina pacientů ve studii byli běloši (59,3 %); 27,5 % Asiaté, 5,7 % černoši, 4 % jiné rasy a 3,5 % neznámé rasy. Většina pacientů (83,8 %) měla výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Pacienti měli následující potvrzené mutace: samotná FLT3-ITD (88,4 %), samotná FLT3-TKD (8,4 %) nebo FLT3-ITD i FLT3-TKD současně (1,9 %). Dvanáct procent pacientů bylo předtím léčeno pomocí jiného inhibitoru FLT3. Většina pacientů měla AML se středně rizikovou cytogenetikou (73 %), 10 % mělo nepříznivou, 1,3 % mělo příznivou a 15,6 % mělo neklasifikovanou cytogenetiku.

Před léčbou gilteritinibem mělo 39,4 % pacientů primární refrakterní AML a většina těchto pacientů byla klasifikována jako refrakterní po prvním cyklu léčby indukční chemoterapií, 19,7 % mělo relabující AML po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) a 41 % mělo relabující AML bez alogenní HSCT.

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro závěrečnou analýzu bylo celkové přežití (overall survival, OS) v populaci se záměrem léčit (intent-to-treat, ITT), které se měřilo od data randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny (počet analyzovaných příhod byl 261). Pacienti randomizovaní do ramene s gilteritinibem měli významně delší přežití v porovnání s chemoterapeutickým ramenem (HR 0,637; 95% CI 0,490-0,830; jednostranná hodnota p: 0,0004). Medián OS byl 9,3 měsíců u pacientů užívajících gilteritinib a 5,6 měsíců u pacientů léčených chemoterapií. Účinnost byla dále podpořena mírou kompletní remise (complete remission, CR) / kompletní remise s částečným hematologickým zotavením (CRh) a mediánem doby trvání CR/CRh (tabulka 3, obrázek 1).

**Tabulka 3: Celkové přežití a kompletní remise u pacientů s relabující nebo refrakterní AML v klinické studii ADMIRAL**

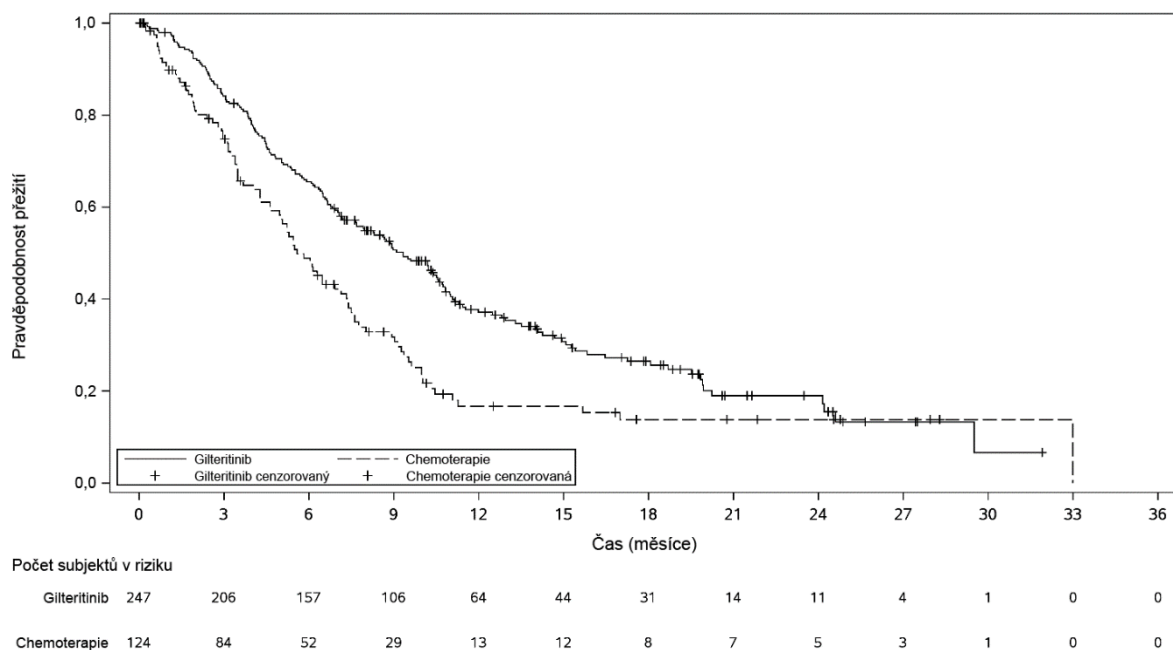
	<b>Gilteritinib (N=247)</b>	<b>Chemoterapie (N=124)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Úmrtí, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Medián v měsících (95% CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Poměr rizik (95% CI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-hodnota (jednostranná) <sup>§</sup>	0,0004	
míra jednoročního přežití, % (95% CI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
<b>Kompletní remise</b>		
CR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	21,1 % (16,1; 26,7)	10,5 % (5,7; 17,3)
CRh <sup>c</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	13 % (9; 17,8)	4,8 % (1,8; 10,2)
CR/CRh (95% CI <sup>b</sup> )	34 % (28,1; 40,3)	15,3 % (9,5; 22,9)

	<b>Gilteritinib (N=247)</b>	<b>Chemoterapie (N=124)</b>
--	---------------------------------	---------------------------------

CI: interval spolehlivosti

- CR byla definována jako absolutní počet neutrofilů  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , krevní destičky  $\geq 100 \times 10^9/l$ , normální diferenciální rozpočet z kostní dřene s  $< 5 \%$  blastů, musí být nezávislá na transfuzi červených krvinek a krevních destiček a bez průkazu extramedulární leukemie.
- 95% CI byl vypočítán za použití exaktní metody na základě binominálního rozdělení.
- CRh byla definována jako  $< 5 \%$  blastů v kostní dřeni, částečná hematologická obnova absolutního počtu neutrofilů  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a krevních destiček  $\geq 50 \times 10^9/l$ , žádný průkaz extramedulární leukemie a nemožnost klasifikace jako CR.

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití ve studii ADMIRAL**



U pacientů, kteří dosáhli CR/CRh, byl medián doby do první odpovědi 3,7 měsíců (rozmezí 0,9 až 10,6 měsíců) v rameni s gilteritinibem a 1,2 měsíců (rozmezí: 1 až 2,6 měsíců) v rameni se záchrannou chemoterapií. Medián doby do nejlepší odpovědi CR/CRh byl 3,8 měsíců (rozmezí 0,9 až 16 měsíců) v rameni s gilteritinibem a 1,2 měsíce (rozmezí: 1 až 2,6 měsíců) v rameni se záchrannou chemoterapií.

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

Podpůrná studie 2215-CL-0101 fáze 1/2 s eskalací dávky zahrnovala 157 pacientů s AML s mutací FLT3 léčených buď 1 nebo  $>1$  předchozí linií léčby ve skupině s kombinovanou dávkou (např. 80 mg, 120 mg nebo 200 mg); 31,2 % dostalo 1 předcházející linii léčby a 68,8 % dostalo léčbu  $>1$  předcházející linii léčby.

Míra odpovědi (CR/CRh) pozorovaná ve studii 2215-CL-0101 u pacientů, kteří dostali více než 1 linii předchozí terapie byla 21,4% pro 120 mg dávku a 15,7% pro kombinované dávkové hladiny. Medián OS byl 7,2 měsíců pro dávku 120 mg a 7,1 měsíců pro kombinované dávkové hladiny.

#### *Pediatriká populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o odložení povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xospata v jedné nebo více podskupinách pediatriké populace při léčbě akutní myeloidní leukemie. Informace o pediatrikém použití viz bod 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání gilteritinibu jsou maximální plazmatické koncentrace pozorovány v mediánu  $t_{\max}$  přibližně mezi 4 a 6 hodinami u zdravých dobrovolníků a pacientů s relabující nebo refrakterní AML. Gilteritinib podstupuje absorpci prvního řádu s odhadovanou absorpční rychlostí ( $k_a$ )  $0,43 \text{ h}^{-1}$  s dobou zpoždění 0,34 hodin na základě populačního FK modelování. Medián maximální koncentrace v ustáleném stavu ( $C_{\max}$ ) je 282,0 ng/ml (CV% = 50,8) a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace během 24hodinového intervalu dávkování ( $AUC_{0-24}$ ) je 6180 ng·h/ml (CV% = 46,4) po podávání dávky 120 mg gilteritinibu jednou denně. Plazmatických hladin ustáleného stavu je dosaženo během 15 dnů podávání dávky jednou denně s přibližně 10násobnou kumulací.

### Vliv jídla

U zdravých dospělých se  $C_{\max}$  gilteritinibu snížila o přibližně 26 % a AUC se snížila o méně než 10 %, když byla jednorázová 40mg dávka gilteritinibu podána společně s vysokotučným jídlem v porovnání s expozicí gilteritinibu nalačno. Medián  $t_{\max}$  byl opožděn o 2 hodiny, když byl gilteritinib podán s vysokotučným jídlem.

### Distribuce

Populační odhad centrálního distribučního objemu byl 1092 l a periferního distribučního objemu byl 1100 l. Tato data naznačují, že dochází k rozsáhlé distribuci gilteritinibu mimo plazmu, což může naznačovat rozsáhlou distribuci v tkáních. Vazba na plazmatické proteiny *in vivo* u člověka je přibližně 90% a gilteritinib se váže především na albumin.

### Biotransformace

Na základě údajů *in vitro* se gilteritinib metabolizuje primárně prostřednictvím CYP3A4. Primární metabolity u člověka zahrnují M17 (vzniklý N-dealkylací a oxidací), M16 a M10 (oba vznikající N-dealkylací) a byly pozorovány u zvířat. Žádný z těchto tří metabolitů nepřesáhl 10 % celkové expozice mateřské látky. Farmakologická aktivita metabolitů vůči receptorům FLT3 a AXL není známa.

### Lékové interakce s transportéry

Experimenty *in vitro* prokázaly, že gilteritinib je substrátem P-gp a BCRP. Gilteritinib může potenciálně inhibovat BCRP, P-gp a OCT1 při klinicky relevantních koncentracích (viz bod 4.5).

### Eliminace

Po jednorázové dávce [ $^{14}\text{C}$ ]-gilteritinibu je gilteritinib vylučován především stolicí, přičemž 64,5 % celkové podané dávky bylo získáno zpět ze stolice. V moči bylo vyloučeno přibližně 16,4 % celkové dávky ve formě nezměněného léčiva a metabolitů. Plazmatické koncentrace gilteritinibu klesaly bi-exponenciálním způsobem s populačním průměrným odhadovaným poločasem 113 hodin. Odhadovaná zdánlivá clearance (CL/F) na základě populačního FK modelu je 14,85 l/h.

### Linearita/nelinearita

Gilteritinib vykazoval obecně lineární farmakokinetiku úměrnou dávce po podání jedné a vícero dávek, které se pohybovaly v rozmezí od 20 do 450 mg u pacientů s relabující nebo refrakterní AML.

### Zvláštní populace

Byla provedena farmakokinetická analýza populace pro vyhodnocení dopadu vnitřních a vnějších proměnných predikované expozice gilteritinibu u pacientů s relabující nebo refrakterní AML. Analýza proměnných ukázala statistickou významnost věku (20 let až 90 let) a tělesné hmotnosti (36 kg až 157 kg); avšak predikovaná změna expozice gilteritinibu byla méně než 2násobná.

### Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku gilteritinibu byl studován u subjektů s lehkou (třída Child-Pugh A) a středně těžkou (třída Child-Pugh B) poruchou funkce jater. Výsledky ukazují, že expozice volného gilteritinibu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je srovnatelná s expozicí pozorovanou u subjektů s normální funkcí jater. Účinek lehké poruchy jater [dle definice NCI-ODWG] na expozici gilteritinibu byl rovněž hodnocen pomocí populačního FK

modelu a výsledky ukazují malý rozdíl v predikované expozici gilteritinibu v ustáleném stavu v porovnání s typickým pacientem s relabující nebo refrakterní AML a normální jaterní funkcí.

Gilteritinib nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C).

#### *Porucha funkce ledvin*

Studie zaměřená na renální poškození s cílem vyhodnotit účinek renálního poškození na farmakokinetiku gilteritinibu nebyla provedena. Účinek mírné nebo středně závažného renálního poškození byl vyhodnocen pomocí farmakokinetického modelu populace. Sérový kreatinin, což je marker funkce ledvin, byl identifikován jako statisticky významná proměnná. Predikovaný nárůst expozice gilteritinibu byl však méně než 2násobný. Účinek závažného renálního poškození na expozici gilteritinibu nebyl zkoumán (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech (bezpečnostní farmakologie/toxicita po opakovaných dávkách) při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

#### Bezpečnostní farmakologie

U potkanů bylo pozorováno snížení močení při dávce 30 mg/kg a vyšší a snížení defekace při dávce 100 mg/kg. U psů bylo pozorováno pozitivní okultní krvácení do stolice při dávce 10 mg/kg a vyšší, snížení koncentrace kalcia v krvi při dávce 30 mg/kg a salivace a zvýšení následované snížením koncentrace kalcia v krvi při dávce 100 mg/kg. Tyto změny byly pozorovány při plazmatických expozicích podobných nebo nižších než klinické expozice. Možný klinický význam těchto nálezů není znám.

#### Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů a psů byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt (krvácení u psů), lymfohematopoetický systém (nekróza lymfocytů a hypocelularita kostní dřeni se změnami hematologických parametrů), oko (zánět a neprůhlednost čočky u potkanů, změna barvy očního pozadí u psů, retinální vakuolizace), plíce (intersticiální pneumonie u potkanů a zánět u psů), ledviny (změny ledvinných kanálků s pozitivní reakcí na okultní krvácení v moči) a játra (vakuolizace hepatocytů), močový měchýř (epiteliální vakuolizace), epiteliální tkáň (vřed a zánět) a fosfolipidóza (plíce a ledviny u potkanů). Tyto změny byly pozorovány při plazmatických expozicích podobných nebo nižších než klinické expozice. Do konce 4týdenního období zotavování se ukázala reverzibilita většiny změn. Možný klinický význam těchto nálezů není znám.

#### Genotoxicita

Gilteritinib nenavodil genovou mutaci ani chromozomové aberace *in vitro*. Test na mikrojádra *in vivo* ukázal, že gilteritinib má schopnost navodit vznik mikrojadra u myší.

#### Reprodukční toxicita

Gilteritinib vykazoval potlačení růstu plodu a vyvolal úmrtí plodu nebo embrya a teratogenitu v embryofetálních vývojových studiích u potkanů při hladinách expozice podobných hodnotám klinické expozice. U potkanů byl prokázán placentární přenos gilteritinibu, což vedlo k přenosu radioaktivity na plod podobně, jak bylo pozorováno v mateřské plazmě.

Gilteritinib byl vylučován do mléka laktujících potkanů s koncentrací větší než v mateřské plazmě, Gilteritinib byl u kojenečích mláďat potkanů distribuován mateřským mlékem do rozličných tkání, s výjimkou mozku.

#### Studie toxicity u juvenilních zvířat

Ve studii toxicity u juvenilních zvířat provedené na potkanech minimální letální dávka (2,5 mg/kg/den) byla mnohem nižší, než minimální letální dávka u dospělých potkanů (20 mg/kg/den).

Gastrointestinální trakt byl identifikován jako jeden z cílových orgánů podobně jako u dospělých potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E421)

Hyprolosa

Částečně substituovaná hyprolosa

Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelosa

Mastek

Makrogol

Oxid titaničitý

Žlutý oxid železitý (E172).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC/Al blistry obsahující 21 potahovaných tablet.

Jedno balení obsahuje 84 potahovaných tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1399/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. října 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU 3.12. 2020**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.