

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

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE 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 odstęp 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

- a. Stopień 1 oznacza nasilenie „łagodne”, stopień 2 oznacza nasilenie „umiarkowane”, stopień 3 oznacza nasilenie „ciężkie”, stopień 4 oznacza nasilenie „zagrożające życiu”.
- b. 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 do umiarkowanego. Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu ciężkim (patrz punkt 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 gilterytynybu wiązało się z wydłużeniem czasu repolaryzacji komór serca (odstęp QT) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Wydłużenie odstępu QT można zaobserwować w pierwszych trzech miesiącach leczenia gilterytynybem. 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 gilterytynybem 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).

Interakcje

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

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przepisywania gilterytynybu 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, itraconazol, pozakonazol i klarytromycyna), ponieważ mogą one zwiększać ekspozycję na gilterytynyb. 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 gilterytynybu (patrz punkt 4.5).

Gilterytytib może zmniejszyć działanie produktów leczniczych, dla których receptorem docelowym jest receptor 5HT_{2B} lub nieswoiste receptory sigma. Dlatego też należy unikać równoczesnego stosowania gilterytytynu 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

Gilterytytib 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, ryfampina i dziurawcem zwyczajnym), ponieważ mogą one zmniejszyć stężenie gilterytytynu w osoczu. U zdrowych osób jednoczesne podawanie ryfampicy (600 mg), silnego leku indukującego CYP3A/P-gp, do osiągnięcia stanu stacjonarnego z pojedynczą dawką 20 mg gilterytytynu, spowodowało zmniejszenie średniego stężenia C_{max} gilterytytynu o 27%, a średniego pola AUC_{inf} o 70%, w porównaniu do osób, którym podano tylko pojedynczą dawkę gilterytytynu (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 gilterytytynu w osoczu. Pojedyncza dawka 10 mg gilterytytynu 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 gilterytytynu. Ekspozycja na gilterytytib 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

Gilterytytib jako inhibitor lub lek indukujący

Gilterytytib nie jest inhibitorem ani lekiem indukującym CYP3A4 ani inhibitorem MATE1 *in vivo*. Podawanie raz na dobę gilterytytynu (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 gilterytytynu (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).

Gilterytytib jest inhibitorem P-gp, BCRP i OCT1 w warunkach *in vitro*. Ze względu na brak danych klinicznych nie można wykluczyć, że gilterytytib 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 zająć 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 1: 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 osierdza	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
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

Niepożądane działanie leku	Wszystkie stopnie %	Stopnie ≥ 3 %	Kategoria częstości
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 podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 4921 301

Faks: +48 22 4921 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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

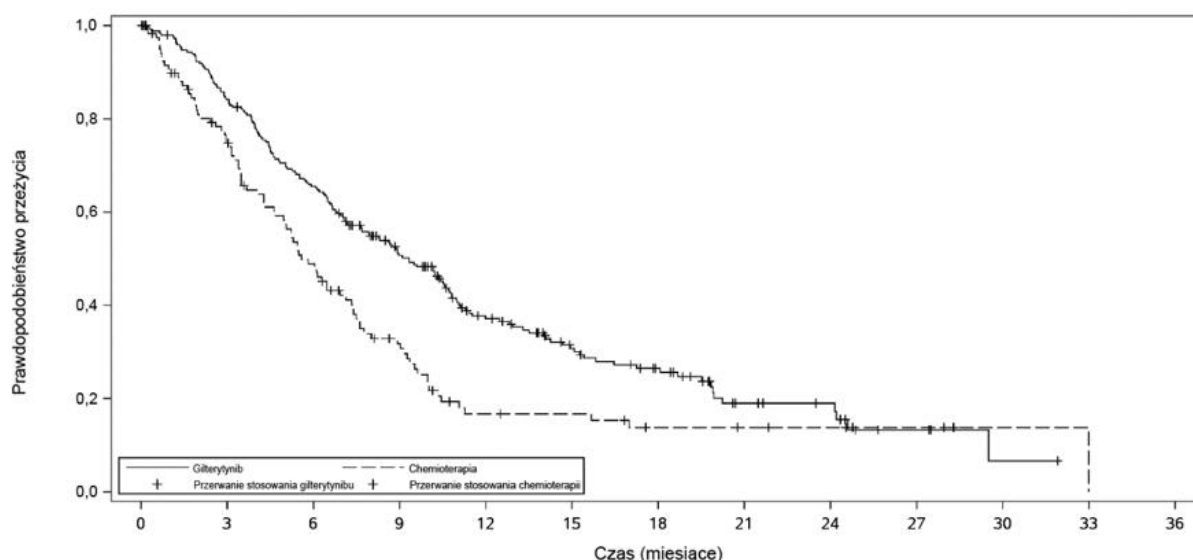
	Gilteryty nib (N = 247)	Chemioterapia (N = 124)
Całkowity czas przeżycia		
Zgony, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)

	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		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilterytynib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0	0
Chemioterapia	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	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 gilteryty nib 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 gilteryty nib 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 gilteryty nib była mniej niż 2-krotna.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę gilteryty nibu 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 gilteryty nib 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 gilteryty nib był także oceniany za pomocą populacyjnego modelu PK, a wyniki wykazały niewielką różnicę pod względem przewidywanej ekspozycji na gilteryty nib w stanie stacjonarnym w odniesieniu do typowego pacjenta z nawrotową lub oporną na leczenie postacią AML i prawidłową czynnością wątroby.

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie przeprowadzono specjalnego badania, które umożliwiłoby ocenę wpływu czynności nerek na farmakokinetykę gilteryty nibu. Wpływ zaburzeń czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oceniano przy użyciu populacyjnego modelu farmakokinetycznego. Stężenie kreatyniny, markera czynności nerek, w surowicy krwi zidentyfikowano jako statystycznie istotną zmienną towarzyszącą. Jednak przewidywany wzrost narażenia na gilteryty nib był mniejszy niż 2-krotny. Nie badano wpływu ciężkiego zaburzenia czynności nerek na ekspozycję na gilteryty nib (patrz punkt 4.2).

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 (śródmiażdżowe 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

Gilterytytib nie indukował mutacji genowych ani aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro*. Test mikrojądrowy w warunkach *in vivo* wykazał, że gilterytytib charakteryzuje się potencjałem do indukcji mikrojąder u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Gilterytytib 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 gilterytytib przenika przez łożysko i powoduje przeniesienie radioaktywności do płodu na poziomie podobnym do obserwowanego w osoczu matki.

Gilterytytib przenikał do mleka karmiących samic szczurów, a stężenie substancji radioaktywnej w mleku było wyższe niż w osoczu matki. Gilterytytib 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

30/06/2021

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