

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 diferenciační 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.

Nežádoucí účinek léku	Všechny stupně (%)	Stupně ≥ 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
Diferenciační 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

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, 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. 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 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 uchování:** 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 seznámte 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.

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku; datum poslední revize textu: 06/2021
2. Peri AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. N Engl J Med 2019;381:1728–1740

Astellas Pharma s.r.o.,
Rohanské nábřeží 678/29
186 00 Praha 8 – Karlín

tel. +420 221 401 500

www.astellas.com

XOS_2021_0026_CZ

