

## 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 o průměru přibližně 7,1 mm 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; *haematopoietic stem cell transplantation*) (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 (viz bod 4.4).

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).

Ženám v reprodukčním věku se doporučuje, aby si během sedmi dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata provedly těhotenský test (viz body 4.4 a 4.6).

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; *composite complete remission*)] po 4 týdnech léčby, může být dávka zvýšena na 200 mg (pět 40mg tablet) jednou denně, pokud je tolerována nebo klinicky zdůvodněna.

**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>
Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie	<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 1 zvýšený o >30 ms na EKG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potvrďte EKG 9. den</li> <li>• Pokud potvrzeno, 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 ( <i>haematopoietic stem cell transplantation</i> , 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 za 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).

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Přípravek Xospata se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh), protože u této populace nebyla vyhodnocena bezpečnost a účinnost (viz bod 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xospata u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. 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.

Přípravek Xospata se podává každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud dojde k vynechání dávky nebo není podána v obvyklou dobu, má se 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.

## **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 tělesné 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, musí se podávání gilteritinibu přerušit, dokud se známky a příznaky nezmírní (viz body 4.2 a 4.8).

Kortikosteroidy lze po odeznění příznaků postupným snižováním dávky vysadit a mají být podávány minimálně 3 dny. Předčasné ukončení léčby kortikosteroidy může vést k návratu příznaků diferenciačního syndromu.

### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

U pacientů léčených gilteritinibem byl hlášen výskyt syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (viz bod 4.8). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími epileptický záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy, a to spolu s hypertenzí a změnou duševního stavu nebo bez nich. Existuje-li podezření na PRES, je třeba jej potvrdit zobrazením mozku, pokud možno pomocí magnetické rezonance (MRI). U pacientů, u kterých se rozvine PRES, je nutné léčbu gilteritinibem 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 intervalu lze pozorovat v prvních třech měsících léčby gilteritinibem. Proto se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby cyklu 1 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 gilteritinibem korigovat hypokalemii či hypomagnezémii.

Léčba gilteritinibem musí být přerušena u pacientů, kteří mají QTcF interval > 500 ms (viz bod 4.2).

Rozhodnutí o znovuzahájení léčby gilteritinibem po nálezů prodlouženého QT intervalu má být založeno na pečlivém zvážení přínosů a rizik. Je-li podávání gilteritinibu 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 QTcF interval > 500 ms. Tři pacienti přerušili a znovu zahájili léčbu bez opakovaného výskytu prodloužení QT intervalu.

#### Pankreatitida

Byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti, u kterých se rozvinou známky a příznaky naznačující pankreatitidu, mají být vyšetřeni a sledováni. Léčba gilteritinibem musí být přerušena a lze ji znovu zahájit na nižší dávce po odeznění známek a příznaků pankreatitidy (viz bod 4.2).

#### Těžká porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin může být zvýšená expozice gilteritinibu. Během podávání gilteritinibu je třeba tyto pacienty pečlivě monitorovat z hlediska toxicity (viz bod 5.2).

#### 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; *breast cancer resistant protein*), 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 nesespecifické receptory sigma. Proto je třeba se vyhnout 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 gilteritinibem a používání účinné antikoncepce během léčby gilteritinibem 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 gilteritinibu.

### **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  $C_{\max}$  gilteritinibu o 27 % a průměrné  $AUC_{\text{inf}}$  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 dobu 28 dní), silným inhibitorem CYP3A, P-gp a BCRP, zdravým subjektům vedla k přibližně 20% zvýšení průměrné  $C_{\max}$  a 2,2násobnému zvýšení průměrné  $AUC_{\text{inf}}$  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, methotrexát, rosuvastatin) a OCT1 (např. metformin) je nutná opatrnost.

##### *Receptor 5HT<sub>2B</sub> 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 (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, např. escitalopram, fluoxetin, sertralin). Vyvarujte se současného podávání těchto léčivých přípravků s gilteritinibem, 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 gilteritinibem. 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 gilteritinibu (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 gilteritinibu 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 gilteritinibem 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 gilteritinib 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 diferenciacní syndrom (2,2 %), prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (0,9 %) a syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (0,6 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle MedDRA tříd orgánových systémů a 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 frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky**

MedDRA třídy orgánových systémů	Všechny stupně %	Stupně ≥ 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
Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie	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
Diferenciační syndrom	3,4	2,2	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Průjem	35,1	4,1	Velmi časté
Nauzea	29,8	1,9	Velmi časté
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 tělesné hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Některé případy měly současně akutní febrilní neutrofilní dermatózu. Diferenciační syndrom se objevil již za jeden den a až do 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 syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími epileptický záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy, a to spolu s hypertenzí nebo bez ní. Po ukončení léčby příznaky odezněly (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Prodloužení QT intervalu*

Ze 317 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích 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 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: L01EX13

#### 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 v dávce 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 s aktivní kontrolou (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<sup>®</sup> 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 pacientů v rameni s gilteritinibem a 124 pacientů 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. 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. po dobu 5 dnů (den 1 až 5) (MEC)
- faktor stimulující kolonie granulocytů 300 µg/m<sup>2</sup> jednou denně s.c. po dobu 5 dnů (den 1 až 5), fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. po dobu 5 dnů (den 2 až 6), cytarabin 2000 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. po dobu 5 dnů (den 2 až 6), idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> jednou denně i.v. po dobu 3 dnů (den 2 až 4) (FLAG-Ida).

Zařazení pacienti byli relabující nebo refrakterní po první linii terapie AML a byli stratifikováni podle odpovědi na předchozí léčbu AML 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 16 pacientů, kteří 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 nedošlo ke ztrátě klinického přínosu. 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 k vysoké intenzitě léčby a 39,5 % k nízké intenzitě. 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. Medián věku 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 % Asijci, 5,7 % černoši, 4 % jiné rasy a u 3,5 % pacientů nebyla rasa známa. Většina pacientů (83,8 %) měla skóre výkonnostního stavu 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) (tabulka 3, obrázek 1).

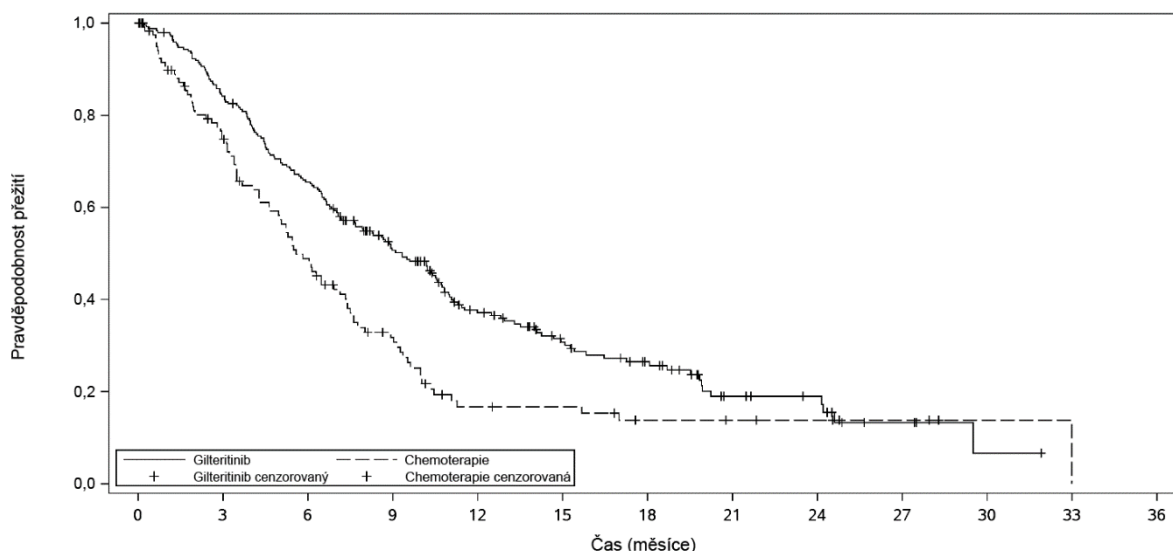
**Tabulka 3: Celkové přežití a kompletní remise u pacientů s relabující nebo refrakterní AML v klinické studii ADMIRAL**

	<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>g</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)

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 dřeně 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**



Počet subjektů v riziku	Čas (měsíce)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Chemoterapie	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

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.

#### *Klinická studie CHRYSALIS (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 (tj. 80 mg, 120 mg nebo 200 mg); 31,2 % pacientů dostalo 1 předchozí linii léčby a 68,8 % pacientů dostalo >1 předchozí 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 dávku 120 mg 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.

#### *Pediatrická populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xospata u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě akutní myeloidní leukemie. Informace o použití u pediatrické populace 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  $282,0 \text{ ng/ml}$  ( $CV\% = 50,8$ ) a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace během 24hodinového intervalu dávkování ( $AUC_{0-24}$ ) je  $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  ( $CV\% = 46,4$ ) 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 [ $^{14}C$ ]-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 populační farmakokinetická analýza pro vyhodnocení vlivu vnitřních a vnějších proměnných na predikovanou expozici 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

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku gilteritinibu byl studován u subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) a středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) 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. Vliv lehké poruchy funkce 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 C dle Childa a Pugh).

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika gilteritinibu byla hodnocena u 5 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 15 - <30 ml/min) a 4 subjektů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (CrCL <15 ml/min). Při porovnání subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a v terminálním stadiu onemocnění ledvin se subjekty s normální funkcí ledvin (n=8) bylo pozorováno 1,4násobné zvýšení průměrné  $C_{max}$  a 1,5násobné zvýšení průměrné  $AUC_{inf}$  gilteritinibu (viz body 4.2 a 4.4).

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

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech (farmakologické studie bezpečnosti/studie toxicity po opakovaném podávání) při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

#### Farmakologické studie bezpečnosti

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 zjištění není znám.

#### Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt (krvácení u psů), lymfohematopoetický systém (nekróza lymfocytů a hypocelularita kostní dřeně 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 renálních tubulů s pozitivní reakcí na okultní krvácení v moči) a játra (vakuolizace hepatocytů), močový měchýř (epiteliální vakuolizace), epitheliální tkáň (ulcerace 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 zjištění není znám.

#### Genotoxicita

Gilteritinib nenavodil genovou mutaci ani chromozomové aberace *in vitro*. Mikrojadérkový test *in vivo* ukázal, že gilteritinib má schopnost navodit vznik mikrojadér u myší.

#### Reprodukční toxicita

Gilteritinib vykazoval supresi růstu plodu a vyvolal úmrtí plodu nebo embrya a teratogenitu v embryofetálních vývojových studiích u potkanů při hladinách expozice podobných hladinám 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 kojeneč 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 byla minimální letální dávka (2,5 mg/kg/den) 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 (E 421)  
Hyprolosa  
Částečně substituovaná hyprolosa  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelosa  
Mastek  
Makrogol  
Oxid titaničitý  
Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/19/1399/001

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

Datum první registrace: 24. října 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

06/2024

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