

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xospata 40 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg gilteritinib (som fumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Rund, lysegul filmovertrukket tablet på ca. 7,1 mm, præget med firmalogo og ”235” på samme side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xospata er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter, der har recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi (AML) med FLT3-mutation (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Xospata skal initieres og overvåges af en læge med erfaring inden for cancerbehandlinger.

Inden start af gilteritinib-behandling skal patienter med recidiverende eller refraktær AML have bekræftet FMS-lignende tyrosinkinase 3-mutation (FLT3-mutation) (intern tandemduplikation [ITD] eller tyrosinkinasedomæne [TKD]) via en valideret test.

Xospata kan genoptages hos patienter efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) (se tabel 1).

Dosering

Den anbefalede startdosis er 120 mg gilteritinib (tre 40 mg tabletter) én gang dagligt.

Blodbilledet, herunder kreatinphosphokinase, skal vurderes inden initiering af behandlingen, på dag 15 og månedligt under hele behandlingsforløbet (se pkt. 4.4).

Der skal tages et elektrokardiogram (EKG) inden initiering af gilteritinib-behandlingen, på dag 8 og 15 af cyklus 1 og inden starten på de tre efterfølgende måneder i behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at få foretaget en graviditetstest inden for syv dage, inden start af behandling med Xospata (se pkt. 4.4 og 4.6).

Behandlingen skal fortsætte, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af Xospata, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet. Responsen kan være forsinket, og derfor bør det overvejes at fortsætte behandlingen ved den ordinerede dosis i op til 6 måneder for at give tid til en klinisk respons.

Ved udeblivende respons [patienten opnåede ikke sammensat komplet remission (composite complete remission, CRc)] efter 4 ugers behandling, kan dosis øges til 200 mg (fem 40 mg tabletter) én gang dagligt, hvis tolereret eller klinisk berettiget.

Tabel 1: Anbefalinger til afbrydelse, reducere og seponering af Xospata hos patienter med recidiverende eller refraktær AML

Kriterier	Dosering af Xospata
Differentieringssyndrom	- Ved mistanke om differentieringssyndrom administreres kortikosteroider, og hæmodynamisk monitorering påbegyndes (se pkt. 4.4). - Afbryd gilteritinib, hvis alvorlige tegn og/eller symptomer fortsætter i mere end 48 timer efter initiering af kortikosteroider. - Genoptag gilteritinib med samme dosis, når tegn og symptomer forbedres til grad 2^a eller lavere.
Posterior reversibelt encefalopati-syndrom	Seponér gilteritinib.
QTcF-interval >500 ms	- Afbryd gilteritinib. - Genoptag gilteritinib med nedsat dosis (80 mg eller 120 mg^b), når QTcF-intervallet er tilbage til 30 ms indenfor <i>baseline</i> eller ≤480 ms.
Øget QTcF-interval med >30 ms på EKG på dag 8 af cyklus 1	- Bekræft med EKG på dag 9. - Hvis bekræftet, overvej dosisreduktion til 80 mg.
Pancreatitis	- Afbryd gilteritinib, indtil pancreatitis-sygdommen er ophørt. - Genoptag behandlingen med gilteritinib med nedsat dosis (80 mg eller 120 mg^b).
Anden toksicitet i grad 3 ^a eller højere, der betragtes som relateret til behandlingen	- Afbryd gilteritinib, indtil toksiciteten er forsvundet eller forbedret til grad 1^a. - Genoptag behandlingen med gilteritinib med nedsat dosis (80 mg eller 120 mg^b).
Planlagt HSCT	- Afbryd behandling med gilteritinib én uge inden administration af den konditionerende behandling for HSCT. - Behandlingen kan genoptages 30 dage efter HSCT, hvis transplantationen var vellykket, patienten ikke havde akut graft <i>versus</i> host-sygdom af grad ≥2 og var i CRc^c.

- a. Grad 1 er let, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig, grad 4 er livstruende.
- b. Den daglige dosis kan reduceres fra 120 mg til 80 mg eller fra 200 mg til 120 mg.
- c. CRc er defineret som remissions-raten af alle CR (se pkt. 5.1 for definition af CR), CRp [opnået CR undtagen for ufuldstændig trombocyt bedring ($<100 \times 10^9/l$)] og CRi (opnået alle kriterier for CR undtagen for ufuldstændig hæmatologisk bedring med tilbageværende neutropeni $<1 \times 10^9/l$ med eller uden komplet trombocyt bedring).

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter i alderen ≥65 år (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke påkrævet til patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiens. Xospata anbefales ikke til brug hos patienter med svær (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiens, da sikkerhed og virkning ikke er evalueret i denne population (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Xospata's sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data. På grund af binding til 5HT_{2B} *in vitro* (se pkt. 4.5), er der en potentiel påvirkning af udviklingen af hjertet hos patienter, der er yngre end 6 måneder.

Administration

Xospata er til oral anvendelse.

Tabletterne kan tages med eller uden mad. De skal sluges hele med vand og må ikke deles eller knuses.

Xospata skal administreres på cirka samme tidspunkt hver dag. Hvis en dosis bliver glemt eller ikke bliver taget på det sædvanlige tidspunkt, skal dosis tages så hurtigt som muligt den samme dag, og patienterne skal vende tilbage til det normale doseringstidspunkt dagen efter. Hvis der er opkastning, efter at dosis er taget, må patienterne ikke tage endnu en dosis, men skal vende tilbage til det normale doseringstidspunkt dagen efter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Differentieringssyndrom

Gilteritinib er blevet forbundet med differentieringssyndrom (se pkt. 4.8). Differentieringssyndrom medfører hurtig proliferation og differentiering af myeloide celler og kan være livstruende eller letal, hvis det ikke behandles. Symptomer på og kliniske fund af differentieringssyndrom omfatter feber, dyspnø, pleural effusion, perikardieffusion, pulmonært ødem, hypotension, hurtig vægtøgning, perifert ødem, udslæt og nyreinsufficiens.

Hvis der er mistanke om differentieringssyndrom, skal kortikosteroid-behandling initieres sammen med hæmodynamisk monitorering, indtil symptomerne er ophørt. Hvis alvorlige tegn og/eller symptomer varer ved i mere end 48 timer efter initiering af kortikosteroider, skal gilteritinib afbrydes, indtil tegnene og symptomerne ikke længere er alvorlige (se pkt. 4.2 og 4.8).

Kortikosteroiderne kan aftrappes, efter at symptomerne er ophørt. De skal administreres i mindst 3 dage. Symptomer på differentieringssyndrom kan vende tilbage, hvis kortikosteroid-behandlingen seponeres for tidligt.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Der har været rapporter om posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der fik gilteritinib (se pkt. 4.8). PRES er en sjælden, reversibel neurologisk lidelse, som kan optræde med hurtigt udviklende symptomer, herunder kramper, hovedpine, konfusion, visuelle og neurologiske forstyrrelser, med eller uden relateret hypertension og ændret mentaltilstand. Hvis der er mistanke om PRES, skal denne bekræftes via hjernescanning, helst magnetisk resonansscanning (MRI). Seponering af gilteritinib hos patienter, der udvikler PRES, anbefales (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forlænget QT-interval

Gilteritinib er blevet forbundet med forlænget kardiel ventrikelrepolarisering (QT-interval) (se pkt. 4.8 og 5.1). QT-forlængelse kan forekomme i de første tre måneder af behandlingen med gilteritinib. Derfor skal der tages et elektrokardiogram (EKG) inden initiering af gilteritinib-behandling, på dag 8 og 15 i cyklus 1, og inden starten på de tre efterfølgende måneder i behandlingen. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med relevant hjerteanamnese. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan øge risikoen for QT-forlængelse. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal derfor korrigeres inden og under behandling med gilteritinib.

Gilteritinib skal afbrydes hos patienter, der har en QTcF >500 ms (se pkt. 4.2).

Beslutningen om at genoptage gilteritinib-behandling efter en episode med QT-forlængelse, skal baseres på en omhyggelig vurdering af fordele og risici. Hvis gilteritinib genoptages med nedsat dosis, skal der tages et EKG efter 15 dages dosering og inden starten på de tre efterfølgende måneder i behandlingen. I kliniske studier havde 12 patienter en QTcF >500 ms. Tre patienter afbrød og genoptog behandlingen uden tilbagevenden af QT-forlængelse.

Pancreatitis

Der har været rapporteret pancreatitis. Patienter, der udvikler tegn og symptomer, der tyder på pancreatitis, skal evalueres og monitoreres. Gilteritinib skal afbrydes og kan genoptages med nedsat dosis, når tegnene og symptomerne på pancreatitis er ophørt (se pkt. 4.2).

Svær nyreinsufficiens

Gilteritinib-eksponering kan være øget hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i slutstadiet. Patienter skal nøje overvåges for toksicitet under administration af gilteritinib (se pkt. 5.2).

Interaktioner

Samtidig administration af CYP3A/P-gp-induktorer kan føre til lavere eksponering for gilteritinib og dermed en risiko for manglende virkning. Derfor skal samtidig brug af gilteritinib og stærke CYP3A4/P-gp-induktorer undgås (se pkt. 4.5).

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig ordinering af gilteritinib og lægemidler, der er stærke hæmmere af CYP3A, P-gp og/eller brystkræft-resistent protein (BCRP), da de kan øge eksponeringen for gilteritinib. Alternative lægemidler, der ikke hæmmer CYP3A, P-gp- og/eller BCRP-aktivitet kraftigt, bør overvejes. I situationer, hvor tilfredsstillende behandlingsalternativer ikke findes, skal patienterne monitoreres tæt for toksicitet under administration af gilteritinib (se pkt. 4.5).

Gilteritinib kan nedsætte virkningen af lægemidler, der er rettet mod 5HT_{2B}-receptoren eller uspecifikke sigmareceptorer. Derfor skal samtidig anvendelse af gilteritinib og disse midler undgås, medmindre anvendelsen anses for afgørende for behandlingen af patienten (se pkt. 4.5).

Embryoføtal toksicitet og prævention

Gravide kvinder skal informeres om den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6 og 5.3). Kvinder i den fertile alder skal rådes til at få foretaget en graviditetstest inden for syv dage, inden initiering af behandling med gilteritinib, og at bruge sikker prævention under behandling med gilteritinib og i mindst 6 måneder efter behandlingsophør. Kvinder, som bruger hormonal prævention, skal supplere med en barrierepræventionsmetode. Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis gilteritinib.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Gilteritinib metaboliseres primært af CYP3A-enzymet, som kan induceres eller hæmmes af en række samtidigt administrerede lægemidler.

Virkning af andre lægemidler på Xospata

CYP3A/P-gp-induktorer

Samtidig anvendelse af Xospata og stærke CYP3A/P-gp-induktorer (f.eks. phenytoin, rifampin og prikbladet perikon) skal undgås, da de kan sænke plasmakonzentrationen af gilteritinib. Hos raske forsøgspersoner nedsatte samtidig administration af rifampicin (600 mg), en stærk CYP3A/P-gp-induktor, og en enkelt dosis gilteritinib på 20 mg ved *steady-state* henholdsvis gennemsnitlig C_{max} for

gilteritinib med 27 % og gennemsnitlig AUC_{inf} med 70 %, sammenlignet med forsøgspersoner, der alene fik en enkelt dosis gilteritinib (se pkt. 4.4).

CYP3A-, P-gp- og/eller BCRP-hæmmere

Stærke hæmmere af CYP3A, P-gp og/eller BCRP (f.eks. voriconazol, itraconazol, posaconazol, clarithromycin, erythromycin, captopril, carvedilol, ritonavir, azithromycin) kan øge plasmakonzentrationen af gilteritinib. En enkelt dosis gilteritinib på 10 mg administreret samtidigt med itraconazol (200 mg én gang dagligt i 28 dage), som er en stærk CYP3A-, P-gp- og/eller BCRP-hæmmer, til raske forsøgspersoner resulterede i en stigning på cirka 20 % i gennemsnitlig C_{max} og en stigning på 2,2 gange i gennemsnitlig AUC_{inf} i forhold til forsøgspersoner, der alene fik en enkelt dosis gilteritinib. Gilteritinib-eksponeringen steg med cirka 1,5 gange hos patienter med recidiverende eller refraktær AML, når gilteritinib blev administreret samtidigt med en stærk CYP3A-, P-gp- og/eller BCRP-hæmmer (se pkt. 4.4).

Xospatas virkning på andre lægemidler

Gilteritinib som en hæmmer eller induktor

Gilteritinib er ikke en hæmmer eller induktor af CYP3A4 eller en hæmmer af MATE1 *in vivo*. Farmakokinetikken af midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) blev ikke påvirket signifikant (C_{max} og AUC steg med cirka 10 %) efter administration af gilteritinib (300 mg) én gang dagligt i 15 dage hos patienter med FLT3-muteret, recidiverende eller refraktær AML. Desuden blev farmakokinetikken af cephalexin (et sensitivt MATE1-substrat) ikke påvirket signifikant (C_{max} og AUC faldt med mindre end 10 %) efter administration af gilteritinib (200 mg) én gang dagligt i 15 dage hos patienter med FLT3-muteret, recidiverende eller refraktær AML.

Gilteritinib er en hæmmer af P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro*. Da kliniske data for denne interaktion ikke er tilgængelige, kan det ikke udelukkes, at gilteritinib kan hæmme disse transportere ved en terapeutisk dosis. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af gilteritinib og P-gp-substrater (f.eks. digoxin eller dabigatranetexilat), BCRP (f.eks. mitoxantron, methotrexat, rosuvastatin) og OCT1 (f.eks. metformin).

5HT_{2B}-receptor eller uspecifikke sigmareceptorer

Baseret på *in vitro*-data kan gilteritinib nedsætte virkningen af lægemidler, der er rettet mod 5HT_{2B}-receptoren eller uspecifikke sigmareceptorer (selektive serotonin-reuptake-hæmmere f.eks. escitalopram, fluoxetin eller sertralin). Undgå samtidig anvendelse af disse lægemidler og gilteritinib, med mindre anvendelsen anses for afgørende for behandlingen af patienten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / Prævention hos mænd og kvinder.

Graviditetstest anbefales hos kvinder i den fertile alder, syv dage inden behandling med gilteritinib initieres. Kvinder i den fertile alder anbefales at bruge sikker prævention (metoder, der resulterer i graviditetsrater på mindre end 1 %) under og i op til 6 måneder efter behandlingen. Det vides ikke, om gilteritinib kan reducere effekten af hormonel prævention, og derfor skal kvinder, som bruger hormonel prævention, supplere med en barriere præventionsmetode. Mænd i den fertile alder skal rådes til at bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis gilteritinib (se pkt. 4.4).

Graviditet

Gilteritinib kan forårsage fosterskade, når det administreres til gravide kvinder. Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af gilteritinib til gravide kvinder. Reproduktionsstudier med rotter har vist, at gilteritinib forårsagede nedsat føtal vækst, embryo-føtale dødsfald og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Gilteritinib bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

Amning

Det er ukendt, om gilteritinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra dyr har vist, at gilteritinib og dets metabolitter bliver udskilt i dyrenes mælk hos diegivende rotter og spredes til deres afkoms væv via mælken (se pkt. 5.3).

En risiko for børn, der bliver ammet, kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med gilteritinib og i mindst to måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af gilteritinib på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Gilteritinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret svimmelhed hos patienter, der tager gilteritinib, og dette skal tages med i overvejelserne ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Xospatas sikkerhed blev evalueret hos 319 patienter med recidiverende eller refraktær AML, der har fået mindst én dosis gilteritinib på 120 mg.

De hyppigste bivirkninger med gilteritinib var forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (82,1 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (80,6 %), forhøjet alkalisk phosphatase i blodet (68,7 %), forhøjet kreatinphosphokinase i blodet (53,9 %), diarré (35,1 %), træthed (30,4 %), kvalme (29,8 %), konstipation (28,2 %), hoste (28,2 %), perifert ødem (24,1 %), dyspnø (24,1 %), svimmelhed (20,4 %), hypotension (17,2 %), smerter i ekstremiteterne (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) og myalgi (12,5 %).

De hyppigste alvorlige bivirkninger var akut nyreskade (6,6 %), diarré (4,7 %), forhøjet ALAT (4,1 %), dyspnø (3,4 %), forhøjet ASAT (3,1 %) og hypotension (2,8 %). Andre klinisk signifikante alvorlige bivirkninger var blandt andet differentieringssyndrom (2,2 %), forlænget QT på elektrokardiogram (0,9 %) og posterior reversibelt encefalopati-syndrom (0,6 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger observeret under kliniske studier er anført på listen nedenfor efter MedDRA systemorganklasse og efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældn ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkninger opstillet efter sværhedsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger

MedDRA systemorganklasse Foretrukken term	Alle grader %	Grader ≥3 %	Hyppighedskategori
Immunsystemet			
Anafylaktisk reaktion	1,3	1,3	Almindelig
Nervesystemet			
Svimmelhed	20,4	0,3	Meget almindelig
Posterior reversibelt encefalopati-syndrom	0,6	0,6	Ikke almindelig
Hjerte			
Forlænget QT på elektrokardiogram	8,8	2,5	Almindelig
Perikardieeffusion	4,1	0,9	Almindelig
Pericarditis	1,6	0	Almindelig
Hjertesvigt	1,3	1,3	Almindelig
Vaskulære sygdomme			
Hypotension	17,2	7,2	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Hoste	28,2	0,3	Meget almindelig
Dyspnø	24,1	4,4	Meget almindelig
Differentieringssyndrom	3,4	2,2	Almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Diarré	35,1	4,1	Meget almindelig
Kvalme	29,8	1,9	Meget almindelig
Konstipation	28,2	0,6	Meget almindelig
Lever og galdeveje			
Forhøjet alaninaminotransferase*	82,1	12,9	Meget almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase*	80,6	10,3	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Forhøjet kreatinphosphokinase i blodet*	53,9	6,3	Meget almindelig
Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet*	68,7	1,6	Meget almindelig
Smerter i ekstremiteterne	14,7	0,6	Meget almindelig
Artralgi	12,5	1,3	Meget almindelig
Myalgi	12,5	0,3	Meget almindelig
Smerter i knogler, led og muskler	4,1	0,3	Almindelig
Nyrer og urinveje			
Akut nyreskade	6,6	2,2	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed	30,4	3,1	Meget almindelig
Perifert ødem	24,1	0,3	Meget almindelig
Asteni	13,8	2,5	Meget almindelig
Utilpashed	4,4	0	Almindelig

* Frekvensen er baseret på centrallaboratorieværdier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Differentieringssyndrom

Ud af 319 patienter, der blev behandlet med Xospata i kliniske studier, fik 11 (3 %) differentieringssyndrom. Differentieringssyndrom er forbundet med hurtig proliferation og differentiering af myeloide celler og kan være livstruende eller letalt, hvis det ikke behandles. Symptomer på og kliniske fund af differentieringssyndrom hos de patienter, der blev behandlet med Xospata, omfatter feber, dyspnø, pleural effusion, perikardieeffusion, pulmonært ødem, hypotension, hurtig vægtøgning, perifert ødem, udslæt og nyreinsufficiens. Nogle tilfælde var med samtidig akut febril neutrofil dermatose. Der opstod differentieringssyndrom så tidligt som en dag og op til 82 dage efter initiering af Xospata, og det er set med og uden samtidig leukocytose. Af de 11 patienter, der fik differentieringssyndrom, kom 9 (82 %) sig efter behandling eller efter afbrydelse af behandling med Xospata. Anbefalinger i tilfælde af mistanke om differentieringssyndrom fremgår af pkt. 4.2 og 4.4.

PRES

Af de 319 patienter, der blev behandlet med Xospata i kliniske studier, fik 0,6 % posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES). PRES er en sjælden, reversibel neurologisk lidelse, som kan optræde med hurtigt udviklende symptomer, herunder krampe, hovedpine, konfusion, visuelle og neurologiske forstyrrelser, med eller uden relateret hypertension. Symptomerne forsvandt efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

QT-forlængelse

Af de 317 patienter, der blev behandlet med 120 mg Xospata, med en QTC-værdi efter *baseline* i kliniske studier, havde 4 patienter (1 %) en QTcF >500 ms. Desuden, målt på alle doser, havde 12 patienter (2,3 %) med recidiverende/refraktær AML et maksimalt QTcF-interval efter *baseline* på >500 ms (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt specifik antidot mod Xospata. I tilfælde af en overdosis skal behandling med Xospata seponeres. Patienterne monitoreres nøje for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptom- og støttebehandling skal initieres, idet der tages højde for den lange halveringstid, som estimeres til 113 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, proteinkinaseinhibitorer, ATC-kode: L01EX13

Virkningsmekanisme

Gilteritinibfumarat hæmmer FLT3 og AXL.

Gilteritinib hæmmer FLT3-receptorsignalering og -proliferation i celler, der udtrykker FLT3-mutationer eksogent, herunder FLT3-ITD, FLT3-D835Y og FLT3-ITD-D835Y, og det inducerer apoptose i leukæmiceller, der udtrykker FLT3-ITD.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med recidiverende eller refraktær AML, der fik 120 mg gilteritinib, sås en betydelig (> 90 %) hæmning af phosphoryleringen af FLT3, som både var hurtig (inden for 24 timer efter den første dosis) og vedholdende, karakteriseret ved *ex vivo* PIA-test (*plasma inhibitory activity assay*).

Forlænget QT-interval

Der sås en koncentrationsrelateret stigning i ændringen fra *baseline* i QTcF for alle doser i intervallet fra 20 mg til 450 mg. Den forventede gennemsnitlige ændring i QTcF fra *baseline* ved gennemsnitlig *steady-state-C_{max}* (282,0 ng/ml) med den daglige dosis på 120 mg var 4,96 ms med et øvre 1-sidet CI på 95 % = 6,20 ms.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende eller refraktær AML

Virkning og sikkerhed blev evalueret i det aktivt kontrollerede fase 3-studie (2215-CL-0301).

ADMIRAL-studiet (2215-CL-0301)

ADMIRAL-studiet er et åbent, randomiseret klinisk multicenterstudie i fase 3 med voksne patienter med recidiverende eller refraktær AML med FLT3-mutation, der blev konstateret ved LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. I dette studie blev 371 patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få gilteritinib eller en af følgende salvage-kemoterapier (247 i gilteritinib-gruppen og 124 i gruppen, der fik salvage-kemoterapi):

- 20 mg cytarabin to gange dagligt ved subkutan injektion (s.c.) eller intravenøs infusion (i.v.) i 10 dage (dag 1 til og med dag 10) (LoDAC)
- 75 mg/m² azacitidin s.c. eller i.v. en gang dagligt i 7 dage (dag 1 til og med dag 7)
- 8 mg/m² mitoxantron, 100 mg/m² etoposid og 1000 mg/m² cytarabin i.v. en gang dagligt i 5 dage (dag 1 til og med dag 5) (MEC)
- 300 mikrog/m² granulocytkolonistimulerende faktor s.c. en gang dagligt i 5 dage (dag 1 til 5), 30 mg/m² fludarabin en gang dagligt i.v. i 5 dage (dag 2 til og med dag 6), 2000 mg/m² cytarabin i.v. en gang dagligt i 5 dage (dag 2 til og med dag 6), 10 mg/m² idarubicin i.v. en gang dagligt i 3 dage (dage 2 til og med dag 4) (FLAG-Ida).

Inkluderede patienter var recidiverende eller refraktær efter første linje AML-behandling, og var inddelt efter respons på tidligere AML-behandling og forudvalgt kemoterapi dvs. høj eller lav intensitet. Studiet inkluderede patienter med forskellige AML-relaterede cytogenetiske anormaliteter, mens patienter med akut promyelocytisk leukæmi (APL) eller behandlings-relateret AML var ekskluderet.

16 patienter blev randomiseret, men ikke behandlet i studiet (1 patient i gilteritinibgruppen og 15 patienter i kemoterapigruppen). Gilteritinib blev givet oralt med en startdosis på 120 mg dagligt indtil uacceptabel toksicitet, eller der ikke var en klinisk fordel. Doserne kunne reduceres for at håndtere bivirkninger, og doserne kunne øges til de patienter, der ikke responderede på startdosis på 120 mg.

Af de patienter, som på forhånd var blevet udvalgt til at modtage salvage-kemoterapi, blev 60,5 % randomiseret til høj intensitet og 39,5 % til lav intensitet. MEC og FLAG-Ida blev givet i op til to cyklusser, afhængigt af responsen på den første cyklus. LoDAC og azacitidin blev givet i kontinuerlige 4 ugers cyklusser, indtil uacceptabel toksicitet eller der ikke var en klinisk fordel.

De demografiske karakteristika og karakteristika ved *baseline* var velafbalanceret mellem de to behandlingsgrupper. Medianalderen ved randomisering var 62 år (interval 20 til 84 år) i gilteritinib-gruppen og 62 år (interval 19 til 85 år) i gruppen, der fik salvage-kemoterapi. I studiet var 42 % af patienterne 65 år eller ældre, og 12 % var 75 år eller ældre. 54 % af patienterne var kvinder. De fleste patienter i studiet var kauasiere (59,3 %); 27,5 % asiater, 5,7 % sorte, 4 % andre racer og 3,5 % ikke kendte. Størstedelen af patienterne (83,8 %) havde en score på 0 eller 1 i ECOG-præstationsstatus. Patienterne havde følgende bekræftede mutationer: FLT3-ITD alene (88,4 %), FLT3-TKD alene (8,4 %) eller begge FLT3-ITD og FLT3-TKD (1,9 %). 12 % af patienterne havde fået tidligere behandling med en anden FLT3-hæmmer. Størstedelen af patienterne havde AML med intermediaær cytogenetisk risiko (73 %), 10 % havde høj risiko, 1,3 % havde favorabel og 15,6 % havde uklassificeret cytogenetik.

Inden behandling med gilteritinib havde 39,4 % af patienterne primær refraktær AML og størstedelen af disse patienter var klassificeret som refraktær efter første cyklus af induktions-kemoterapibehandling, 19,7 % havde recidiverende AML efter en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), og 41 % havde recidiverende AML uden allogen HSCT.

Det primære endepunkt for den endelige analyse var OS (samlet overlevelse) i *intent-to-treat*-populationen (ITT-populationen) målt fra randomiseringsdatoen til død af enhver årsag (antal analyserede hændelser var 261). De patienter, der blev randomiseret til gilteritinib-gruppen havde signifikant længere overlevelse sammenlignet med kemoterapigruppen (HR 0,637; 95 % CI 0,490 – 0,830; 1-sidet p-værdi: 0,0004). Medianen for OS var 9,3 måneder for de patienter, der fik gilteritinib, og 5,6 måneder for dem, der fik kemoterapi. Effekten blev yderligere understøttet af

antallet af komplet remission (CR)/komplet remission med delvis hæmatologisk bedring (CRh) (tabel 3, figur 1).

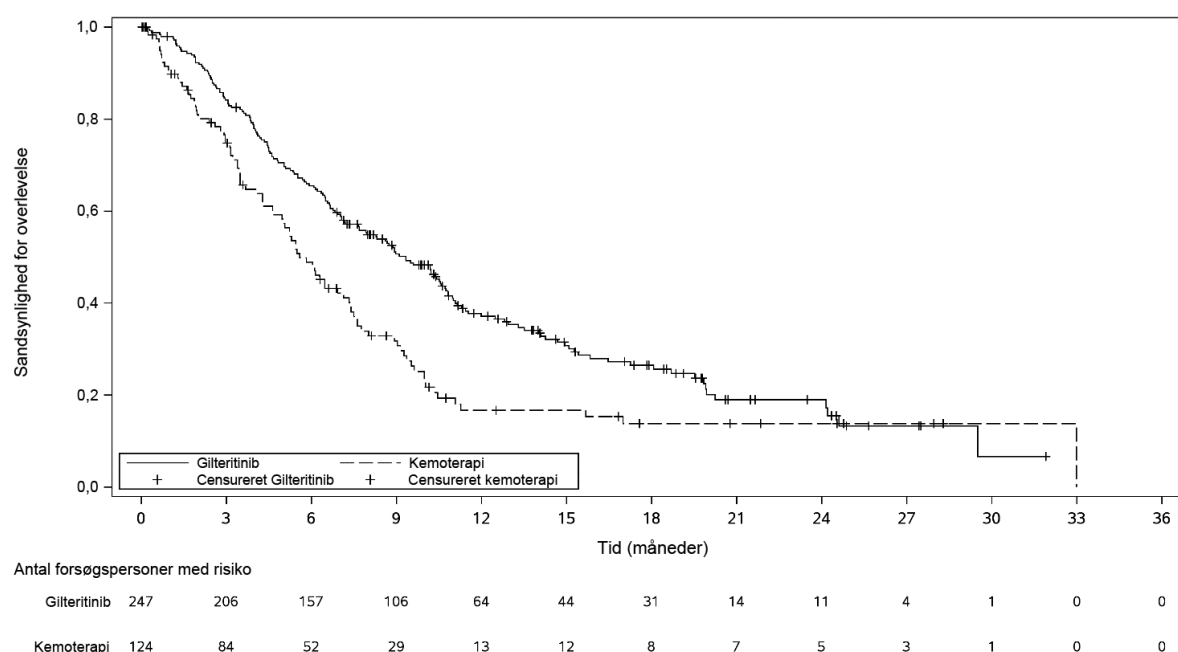
Tabel 3: ADMIRAL-studiet – samlet overlevelse og komplet remission hos patienter med recidiverende eller refraktær AML

	Gilteritinib (N=247)	Kemoterapi (N=124)
Samlet overlevelse		
Dødsfald, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Median i måneder (95 % CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Hazard ratio (95 % CI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-værdi (1-sidet)	0,0004	
Overlevelseshastighed efter 1 år, % (95 % CI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Komplet remission		
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: konfidensinterval

- CR blev defineret som absolut neutrofil $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$, normalt marvdifferentiale med $<5\%$ blaster, skal have været røde blodlegemer, uafhængig af trombocyttransfusion og ingen evidens for ekstramedullær leukæmi.
- Raten på 95 % CI blev beregnet ved hjælp af den eksakte metode baseret på binomialfordeling.
- CRh var defineret som marvblaster $<5\%$, delvis hæmatologisk bedring var absolut neutrofil $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 50 \times 10^9/l$, ingen evidens for ekstramedullær leukæmi og kunne ikke være blevet klassificeret som CR.

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram over samlet overlevelse i ADMIRAL-studiet



For de patienter, der opnåede en CR/CRh, var mediantiden til første respons 3,7 måneder (interval 0,9 til 10,6 måneder) i gilteritinib-gruppen og 1,2 måneder (interval: 1 til 2,6 måneder) i gruppen, der fik salvage-kemoterapi. Mediantiden til bedste respons for CR/CRh var 3,8 måneder (interval 0,9 til 16 måneder) i gilteritinib-gruppen og 1,2 måneder (interval: 1 til 2,6 måneder) i gruppen, der fik salvage-kemoterapi.

CHRYSLIS studiet (2215-CL-0101)

Det understøttende fase 1/2 dosiseskalerings-studie 2215-CL-0101 inkluderede 157 patienter med FLT3-muteret AML behandlet med enten 1 eller >1 tidligere linjebehandlinger i den kombinerede dosisgruppe (dvs. 80 mg, 120 mg eller 200 mg); 31,2 % modtog 1 tidligere linjebehandling og 68,8 % modtog >1 tidligere linjebehandlinger.

Responseraten (CR/CRh) der blev observeret i studie 2215-CL-0101 hos patienter der modtog mere end 1 tidligere linjebehandling var 21,4 % og 15,7 % for henholdsvis 120 mg dosis og de kombinerede dosiseniveauer. Median OS var 7,2 måneder og 7,1 måneder for henholdsvis 120 mg dosis og de kombinerede dosiseniveauer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xospata i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akut myeloid leukæmi. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af gilteritinib ses højeste plasmakoncentration ved medianen for $t_{\max}$ cirka mellem 4 og 6 timer hos raske frivillige og patienter med recidiverende eller refraktær AML. Gilteritinib gennemgår førsteordens-absorption med en estimeret absorptionsrate (k_a) på $0,43 \text{ t}^{-1}$ med en tidsforsinkelse på 0,34 timer baseret på en populations-farmakokinetisk model. Medianen for maksimumkoncentrationen ($C_{\max}$) ved *steady-state* er 282,0 ng/ml ($\text{CV}\% = 50,8$), og området under plasmakoncentrationskurven i løbet af et doseringsinterval på 24 timer (AUC_{0-24}) er 6180 ng t/ml ($\text{CV}\% = 46,4$) efter dosering af 120 mg gilteritinib en gang dagligt. Plasmaniveauer på *steady-state* nås inden for 15 dage efter dosering en gang dagligt med cirka 10 ganges akkumulering.

Påvirkning fra mad

Hos raske voksne faldt $C_{\max}$ med cirka 26 % og AUC med mindre end 10 % for gilteritinib, når en enkelt dosis på 40 mg gilteritinib blev administreret samtidigt med et måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med gilteritinib-eksponeringen under faste. Medianen for $t_{\max}$ var forsinket 2 timer, når gilteritinib blev administreret sammen med et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Populationsestimatet af det centrale og perifere fordelingsvolumen var henholdsvis 1092 l og 1100 l. Disse data indikerer, at gilteritinib i vidt omfang fordeles uden for plasma, hvilket kan tyde på en udbredt fordeling i væv. Bindingen af plasmaproteiner *in vivo* hos mennesker er cirka 90 %, og gilteritinib binder sig primært til albumin.

Biotransformation

Baseret på *in vitro*-data metaboliseres gilteritinib primært via CYP3A4. De primære metabolitter hos mennesker inkluderer M17 (dannes via N-dealkylering og oxidering), M16 og M10 (begge dannes via N-dealkylering), og de blev set i dyr. Ingen af disse tre metabolitter oversteg 10 % af den samlede eksponering for moderstoffet. Metabolitternes farmakologiske aktivitet mod FLT3- og AXL-receptorerne er ikke kendt.

Interaktioner mellem lægemiddel og transportører

In vitro-eksperimenter har påvist, at gilteritinib er et substrat for P-gp og BCRP. Gilteritinib kan potentielt hæmme BCRP, P-gp og OCT1 ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter en enkelt dosis [^{14}C]-gilteritinib udskilles gilteritinib primært i fæces, hvor 64,5 % af den samlede administrerede dosis blev genfundet i fæces. Cirka 16,4 % af den samlede dosis blev udskilt i

urinen som uforandret lægemiddel og metabolitter. Plasmakoncentrationerne af gilteritinib faldt bi-eksponentielt med en estimeret gennemsnitlig halveringstid for populationen på 113 timer. Den estimerede angivelige clearance (CL/F) baseret på den populationsfarmakokinetiske model er 14,85 l/t.

Linearitet/non-linearitet

Generelt udviste gilteritinib lineær, dosisproportional farmakokinetik efter administration af en enkelt og flere doser i dosisintervaller fra 20 til 450 mg hos patienter med recidiverende eller refraktær AML.

Særlige populationer

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse for at evaluere indvirkningen af interne og eksterne kovariater på den forventede eksponering af gilteritinib hos patienter med recidiverende eller refraktær AML. Kovariat-analysen indikerede, at alder (20 år til 90 år) og legemsvægt (36 kg til 157 kg) var statistisk signifikant, men den forventede ændring i eksponering for gilteritinib var mindre end 2 gange.

Leverinsufficiens

Virkningen af leverinsufficiens på gilteritinibs farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med let (Child-Pugh-klasse A) og moderat (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiens. Resultaterne tyder på, at eksponeringen for ubundet gilteritinib hos forsøgspersoner med let eller moderat leverinsufficiens er sammenlignelig med den, der sås hos forsøgspersoner med normal leverfunktion. Virkningen af let leverinsufficiens [som defineret af NCI-ODWG] på eksponeringen for gilteritinib blev også vurderet ved hjælp af den populations-farmakokinetiske model, og resultaterne påviser, at der er en lille forskel i forventet gilteritinib-eksponering ved *steady-state* i forhold til en typisk patient med recidiverende eller refraktær AML og normal leverfunktion.

Gilteritinib er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C).

Nyreinsufficiens

Gilteritinibs farmakokinetik blev evalueret hos fem forsøgspersoner med svært (CrCL 15 - <30 ml/min) nedsat nyrefunktion og hos fire forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet (CrCL <15 ml/min). En 1,4 gange stigning i gennemsnitlig C_{max} og 1,5 gange stigning i gennemsnitlig AUC_{inf} af gilteritinib blev observeret hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (n=8) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg (sikkerheds-farmakologi/toksicitet ved gentaget dosis) efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

Sikkerhedsfarmakologi

I rotter sås nedsat urinerings ved 30 mg/kg og derover og nedsat defækation ved 100 mg/kg. I hunde sås positivt fækalt okkult blod ved 10 mg/kg og derover, et fald i calciumkoncentrationen i blodet ved 30 mg/kg samt spytksekretion og en stigning efterfulgt af et fald i calciumkoncentrationen i blodet ved 100 mg/kg. Disse ændringer blev observeret ved plasma-eksponeringsniveauer svarende til eller mindre end kliniske eksponeringsniveauer. En mulig klinisk relevans af disse resultater er ikke kendt.

Toksicitet ved gentagne doser

I studierne af toksicitet ved gentagne doser i rotter og hunde, var målorganerne for toksiciteten mave-tarm-kanalen (hæmoragi i hunde), det lymfæhæmotopoietiske system (lymfocytnekrose og hypocellularitet i knoglemarv med forandringer i de hæmatologiske parametre), øjne (inflammation og uklare linser i rotter, fundusfarveændringer i hunde, retinal vakuolisering), lunger (interstitiel

pneumoni i rotter og inflammation i hunde), nyrer (renaltubulære forandringer med positiv reaktion på okkult blod i urin) og lever (hepatocytvakuolisering), urinblære (epitelvakuolisering), epitelvæv (ulcus og inflammation) og phospholipidose (lunge og nyre i rotter). Disse ændringer blev observeret ved plasma-eksponeringsniveauer svarende til eller mindre end kliniske eksponeringsniveauer. Der var indikation for reversibilitet for de fleste forandringer ved udgangen af restitutionsperioden på 4 uger. En mulig klinisk relevans af disse resultater er ikke kendt.

Genotoksicitet

Gilteritinib inducerede ikke genmutation eller kromosomafvigelser *in vitro*. Mikronukleusanalysen *in vivo* viste, at gilteritinib har et potentiale for at inducere mikronukleus i mus.

Reproduktionstoksicitet

Gilteritinib udviste nedsat føtal vækst og inducerede embryo-føtale dødsfald og teratogenicitet i studier af den embryo-føtale udvikling i rotter ved eksponeringsniveauer, der svarer til de kliniske eksponeringsniveauer. I rotter er vist overførsel af gilteritinib via placenta, idet transport af radioaktivitet til fostret svarede til niveauet i maternal plasma.

Gilteritinib udskilles i modermælken hos diegivende rotter. Koncentrationen i mælken var højere end den i maternal plasma. Gilteritinib videregives fra modermælken til forskellige væv, undtagen hjernen, hos diende rotter.

Toksicitetsstudie med juvenile dyr

I toksicitetsstudiet med juvenile rotter, var det laveste letale dosisniveau (2,5 mg/kg dagligt) meget lavere end den hos voksne rotter (20 mg/kg dagligt). Mave-tarm-kanalen blev identificeret som et af målorganerne ligesom hos voksne rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol (E421)
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose
Talcum
Macrogol
Titandioxid
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/aluminium/PVC/aluminium-blistre, der indeholder 21 filmovertrukne tabletter.

Hver pakning indeholder 84 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1399/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. oktober 2019

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Xospata i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen opnå enighed med de nationale myndigheder omkring indholdet og formatet af uddannelsesmateriale til læger, inklusive kommunikationsmedie, distributionsmetode og andre aspekter af programmet. Patientinformationskortet vil blive integreret i pakningen og indholdet vil blive aftalt som en del af etiketteringen (Annex III).

Uddannelsesmateriale er rettet mod hæmatologer som behandler patienter med leukæmi inklusive AML, og patienter med AML der får ordineret Xospata, for yderligere at informere ordinerende læger og patienter omkring de vigtige identificerede risici ved differentieringssyndrom.

I hvert medlemsland hvor Xospata er markedsført, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at hæmatologer der forventes at udskrive Xospata, og patienter der forventes at bruge Xospata har følgende uddannelsesmaterialer stillet til rådighed:

- Uddannelsesmateriale til læger

- Patientinformationskort

Uddannelsesmateriale til læger:

- Produktresumé
- Uddannelsesredskab rettet mod ordinerende læger
 - Uddannelsesredskab rettet mod ordinerende læger:
 - Information omkring Xospata, inklusive den godkendte indikation i forhold til produktresuméet.
 - Beskrivelse af tegn og symptomer på differentieringssyndrom.
 - Behandling af differentieringssyndrom.

Patientinformationspakken:

- Indlægsseddel
- Patientinformationskort
 - Patientinformationskort:
 - Information til patienter om, at Xospata-behandling kan forårsage differentieringssyndrom.
 - Beskrivelse af tegn eller symptomer på bivirkningen og hvornår man skal søge lægehjælp hvis differentieringssyndrom er mistænkt.
 - En advarsel til sundhedsprofessionelle, der på noget tidspunkt behandler patienten, herunder i nødsituationer, om at patienten bruger Xospata.
 - Kontaktinformation på den behandlende læge, der har ordineret Xospata.
 - Skal bæres på alle tidspunkter og vises til alle sundhedspersoner.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xospata 40 mg filmovertrukne tabletter
gilteritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg gilteritinib (som fumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Tabletterne må ikke deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1399/001 84 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xospata 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xospata 40 mg tabletter
gilteritinibum

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDHOLD AF PATIENTINFORMATIONSKORT

PATIENTINFORMATIONSKORT

XOSPATA (gilteritinib)

- Du skal **altid** have dette kort på dig, især når du er ude at rejse, eller når du skal til andre læger.
- Sørg for at vise dette kort til alle læger, apotekspersonale eller sygeplejersker, uanset hvilken medicinsk behandling du får, samt ved alle besøg på hospitalet eller klinikken.
- Kontakt **straks** lægen, hvis du får nogle bivirkninger, især dem, der er anført på dette kort.

VIGTIGE SIKKERHEDSOPLYSNINGER TIL PATIENTER

Xospata kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder differentieringssyndrom.

Differentieringssyndrom er en tilstand, der påvirker dine blodlegemer og kan være livstruende eller medføre dødsfald, hvis det ikke behandles i tide.

Tal **straks** med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har nogen af følgende symptomer:

- Feber
- Vejrtrækningsbesvær
- Udslæt
- Svimmelhed eller ørhed
- Hurtig vægtøgning
- Hævelser af arme eller ben

Differentieringssyndrom kan opstå når som helst i løbet af de første 3 måneders behandling, så tidligt som 1 dag efter behandlingens start. Hurtig medicinsk behandling kan måske forhindre problemet i at udvikle sig til noget mere alvorligt.

Lægen vil holde øje med dig og kan sætte behandlingen på pause og/eller kan give dig medicin til behandling af tilstanden.

Kontakt lægen, hvis du har yderligere spørgsmål om din behandling.

VIGTIGE OPLYSNINGER TIL SUNDHEDSPERSONALE

- Denne patient bliver behandlet med Xospata (gilteritinib), som kan forårsage differentieringssyndrom.
- Symptomerne omfatter feber, dyspnø, pleural effusion, perikardieffusion, pulmonært ødem, hypotension, hurtig vægtøgning, perifert ødem, udslæt og nyreinsufficiens.
- Hvis der er mistanke om differentieringssyndrom, skal kortikosteroid-behandling initieres sammen med hæmodynamisk monitorering, indtil symptomerne er ophørt.
- Hvis alvorlige tegn og/eller symptomer varer ved i mere end 48 timer efter initiering af kortikosteroider, skal Xospata afbrydes, indtil tegnene og symptomerne ikke længere er alvorlige.

Kontakt patientens hæmatolog/onkolog for yderligere oplysninger, og se produktinformationen for gilteritinib, som er tilgængelig på <https://www.ema.europa.eu/>.

Mit navn: _____

Mit telefonnummer: _____

Kontaktperson i nødstilfælde: _____

Telefonnummer på kontaktperson i nødstilfælde: _____

Navn på hæmatolog/onkolog/onkologisygeplejerske: _____

Telefonnummer: _____
Telefonnummer uden for kontortid: _____
Navn på mit hospital: _____
Mit hospitals telefonnummer: _____

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xospata 40 mg filmovertukne tabletter gilteritinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xospata
3. Sådan skal du tage Xospata
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Xospata?

Xospata tilhører en kategori af lægemidler mod kræft, der kaldes proteinkinasehæmmere. Det indeholder det aktive stof gilteritinib.

Hvad bruges Xospata til?

Xospata bruges til at behandle voksne med akut myeloid leukæmi (AML), en kræftform i visse hvide blodlegemer. Xospata bruges, hvis AML er forbundet med en ændring i et gen, der hedder FLT3, og gives til patienter, hvis sygdom er vendt tilbage eller de ikke er i bedring efter tidligere behandling.

Sådan virker Xospata

Ved AML danner patienterne et stort antal unormale hvide blodlegemer. Gilteritinib blokerer virkningen af nogle enzymer (kinaser), der er nødvendige for, at de unormale celler kan formere sig og vokse, og forhindrer dermed, at kræften vokser.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xospata

Tag ikke Xospata

- hvis du er allergisk over for gilteritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xospata (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken:

- hvis du får et af følgende symptomer: feber, vejrtrækningsbesvær, udslæt, svimmelhed eller ørhed, hurtig vægtstigning, hævelser af arme eller ben. Dette kan være tegn på en tilstand, der kaldes differentieringssyndrom (se afsnit 4 – Bivirkninger). Differentieringssyndrom kan opstå når som helst i løbet af de første 3 måneder af behandlingen med Xospata fra så tidligt som 1 dag efter, at du er startet behandlingen. Hvis det opstår, vil lægen følge dig og måske give dig medicin til behandling af denne tilstand. Din læge vil muligvis også standse behandlingen med Xospata midlertidigt, indtil symptomerne er aftaget. Du finder også disse oplysninger på

patientinformationskortet, som følger med i pakningen. Det er vigtigt, at du har informationskortet på dig, og at du viser det til alle sundhedspersoner, du kommer i kontakt med.

- hvis du får et krampeanfald eller symptomer, der hurtigt forværres, såsom hovedpine, nedsat opmærksomhed, forvirring, sløret syn eller andre problemer med synet. Dette kan være tegn på en tilstand, der kaldes PRES (se afsnit 4 – Bivirkninger). Din læge vil foretage en test for at undersøge, om du har udviklet PRES, og vil stoppe behandlingen med Xospata, hvis det bekræftes, at du har PRES.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Xospata:

- hvis du får en forstyrrelse i hjerterytmen, såsom uregelmæssigt hjerteslag eller en tilstand, der kaldes QT-forlængelse (se afsnit 4 – Bivirkninger).
- hvis du tidligere har haft lavt indhold af mineralerne kalium eller magnesium i blodet, da dette kan øge risikoen for unormal hjerterytme.
- hvis du har stærke smerter i øverste del af maven og ryggen, kvalme og opkastning. Dette kan være tegn på en betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Yderligere opfølgning i løbet af behandlingen med Xospata

Din læge vil foretage blodprøver regelmæssigt før og i løbet af behandlingen med Xospata. Din læge vil også kontrollere din hjertefunktion regelmæssigt før og i løbet af behandlingen.

Børn og unge

Giv ikke Xospata til børn og unge under 18 år, da det ikke vides, om det er sikkert og virksomt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Xospata

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Xospata kan påvirke den måde, hvorpå disse lægemidler virker, eller disse lægemidler kan påvirke den måde, hvorpå Xospata virker.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- lægemidler til behandling af visse typer cancer, f.eks. mitoxantron eller methotrexat,
- lægemidler, der bruges til at behandle tuberkulose, f.eks. rifampicin,
- lægemidler, der bruges til at behandle epilepsi, f.eks. phenytoin,
- lægemidler, der bruges til at behandle svampeinfektioner, f.eks. voriconazol, posaconazol eller itraconazol,
- lægemidler, der bruges til at behandle bakterieinfektioner, f.eks. erythromycin, clarithromycin eller azithromycin,
- lægemidler, der bruges til at behandle højt blodtryk (hypertension), f.eks. captopril eller carvedilol,
- lægemidler, der bruges til at behandle forhøjet blodsukker (hyperglykæmi), f.eks. metformin,
- lægemidler, der bruges til at reducere kolesterolniveauer, f.eks. rosuvastatin,
- lægemidler, der bruges til at behandle infektioner med human immundefektvirus (hiv), f.eks. ritonavir,
- lægemidler, der bruges til at behandle depression, f.eks. escitalopram, fluoxetin eller sertralin,
- lægemidler, der bruges til at behandle hjerteproblemer, f.eks. digoxin,
- lægemidler, der bruges til at forebygge blodpropper, f.eks. dabigatranetexilat,
- prikbladet perikon (kaldes også *hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der bruges til at behandle depression.

Hvis du normalt tager nogle af disse lægemidler, vil din læge måske ændre det og ordinere et andet lægemiddel til dig, mens du er i behandling med Xospata.

Graviditet og amning

Xospata kan skade dit ufødte barn og må ikke bruges under graviditet. Kvinder, der tager Xospata, og som kan blive gravide, skal bruge en sikker præventionsmetode under behandling med Xospata, og i

mindst 6 måneder efter behandlingen med Xospata er afsluttet. Hvis du bruger hormonel prævention, skal du også bruge en barrieremetode som f.eks. kondom eller pessar. Mænd, som tager Xospata, hvis partnere kan blive gravide, skal bruge en sikker præventionsmetode, mens de er i behandling med Xospata, og i mindst 4 måneder efter at de er holdt op med behandlingen.

Det vides ikke, om Xospata overføres til modermælken og kan skade dit barn. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Xospata, og i mindst 2 måneder efter at du er holdt op med behandlingen.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, efter at du har taget Xospata. Hvis dette sker, må du ikke køre motorkøretøjer eller bruge maskiner.

3. Sådan skal du tage Xospata

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Xospata tages gennem munden som tabletter.

Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis af Xospata du skal tage. Den anbefalede dosis er 120 mg (tre tabletter) én gang dagligt. Din læge kan beslutte at øge eller nedsætte din dosis eller afbryde behandlingen midlertidigt. Fortsæt med behandlingen i den dosis, som din læge har ordineret.

Sådan tager du Xospata

- Tag Xospata én gang om dagen, på samme tidspunkt hver dag.
- Slug tabletterne hele med vand.
- Tabletterne må ikke deles eller knuses.
- Xospata kan tages med eller uden mad.
- Fortsæt med at tage Xospata, så længe som din læge har anvist.

Hvis du har taget for meget Xospata

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, skal du stoppe med at tage Xospata og kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Xospata

Hvis du glemmer at tage Xospata på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage din sædvanlige dosis, så snart du husker det samme dag, og tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt dagen efter. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xospata

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, med mindre din læge siger det. Effekt af behandlingen kan være forsinket. Fortsæt derfor med at tage Xospata så længe som lægen har sagt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

- **Differentieringssyndrom.** Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer: feber, vejrtrækningsbesvær, udslæt, svimmelhed eller ørhed, hurtig vægtstigning, hævelser af arme eller ben. Dette kan være tegn på en tilstand, der kaldes differentieringssyndrom (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

- **Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES).** Kontakt straks din læge, hvis du får et krampeanfald, hovedpine, der hurtigt forværres, oplever forvirring eller problemer med synet. Der har været rapporter med ikke almindelig hyppighed om en tilstand, der involverer hjernen hos patienter i behandling med Xospata. Denne tilstand kaldes PRES (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- **Problemer med hjerterytmen (QT-forlængelse).** Kontakt straks din læge, hvis din hjerterytme ændrer sig, hvis du føler dig svimmel eller ør, eller besvimer. Xospata kan forårsage et hjerteproblem, der hedder QT-forlængelse (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- diarré
- kvalme
- forstoppelse
- træthed
- hævelse på grund af væskeophobning (ødem)
- manglende energi, svaghed (asteni)
- unormale resultater af blodprøver: højt indhold af kreatinphosphokinase i blodet (fortæller noget om muskel- og hjertefunktionen), alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alkalisk phosphatase i blodet (fortæller noget om leverfunktionen)
- smerter i arme eller ben
- smerter i led (artragi)
- muskelsmerter (myalgi)
- hoste
- stakåndethed (dyspnø)
- svimmelhed
- lavt blodtryk (hypotension)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- væskeophobning omkring hjertet, som, i alvorlige tilfælde, kan nedsætte hjertets evne til at pumpe blodet (perikardieeffusion)
- en vag følelse af ubehag, følelse af ikke at have det godt (utilpashed)
- en svær, livstruende allergisk reaktion, f.eks. hævelse i munden, tungen, ansigtet og halsen, kløe, nældefeber (anafylaktisk reaktion)
- muskelstivhed
- at lade mindre vand end normalt, hævelse i benene (tegn på pludselig nyreskade)
- betændelsestilstand i hjertet (pericarditis)
- hjertesvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xospata indeholder:

- Aktivt stof/aktive stoffer: gilteritinib. Hver fillovertrukket tablet indeholder 40 mg gilteritinib (som fumarat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), hydroxypropylcellulose, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, hypromellose, talcum, macrogol, titandioxid, jernoxid, gul (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Xospata 40 mg fillovertrukne tabletter (tabletter) er runde, lysegule fillovertrukne tabletter med firmalogo og '235' præget på den ene side af tabletten.

Tabletterne leveres i blisterkort og fås i pakninger, der indeholder 84 fillovertrukne tabletter (4 blisterkort med 21 fillovertrukne tabletter).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

Fremstiller

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>