ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xospata 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Gilteritinib (als Fumarat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).
Runde, hellgelbe Filmtablette mit etwa 7,1 mm mit der Prägung des Firmenlogos und „235“ auf der gleichen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xospata ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation
(siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Xospata sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Vor der Einnahme von Xospata muss für den Patienten mit der rezidivierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.

Die Behandlung von Patienten mit Xospata kann nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) wiederaufgenommen werden (siehe Tabelle 1).

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 120 mg Gilteritinib (drei 40-mg-Tabletten) einmal täglich.

Vor Beginn der Behandlung, am Tag 15 und danach monatlich während der Dauer der Behandlung ist die Serumchemie, einschließlich der Kreatinphosphokinase, zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn der Behandlung mit Gilteritinib, am Tag 8 und am Tag 15 des ersten Zyklus sowie vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate ist ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung mit Xospata einen Schwangerschaftstest durchzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen für den Patienten durch Xospata besteht oder bis es zu einer nicht akzeptablen Toxizität kommt. Da ein Ansprechen verzögert

auftreten kann, ist die Weiterbehandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu 6 Monate in Betracht zu ziehen, um ein klinisches Ansprechen zu ermöglichen.

Wird nach vierwöchiger Behandlung kein Ansprechen beobachtet [Patient erreichte keine kombinierte komplette Remission (CRc composite complete remission)], kann die Dosis auf 200 mg (fünf 40 mg Tabletten) einmal täglich erhöht werden, sofern dies verträglich oder klinisch erforderlich ist.

Dosismodifikationen

Tabelle 1: Empfehlungen für Unterbrechung, Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung mit Xospata bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML

Kriterien	**Dosierung von Xospata**
Differenzierungssyndrom	• Liegt der Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom vor, sind eine Kortikosteroidtherapie und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4). • Die Anwendung von Gilteritinib ist zu unterbrechen, wenn schwerwiegende Anzeichen und/oder Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der Gabe von Kortikosteroiden anhalten. • Die Behandlung mit Gilteritinib ist mit derselben Dosis wieder aufzunehmen, wenn die Anzeichen und Symptome auf höchstens Grad 2[a] zurückgegangen sind.
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	• Gilteritinib ist abzusetzen.
QTcF-Intervall >500 ms	• Die Anwendung von Gilteritinib ist zu unterbrechen. • Gilteritinib ist mit einer reduzierten Dosis (80 mg oder 120 mg[b]) wieder aufzunehmen, wenn das QTcF-Intervall in einen Bereich < 30 ms des Ausgangswertes oder auf ≤480 ms zurückgekehrt ist.
QTcF-Intervall erhöht um >30 ms beim EKG am Tag 8 des ersten Zyklus	• Bestätigung mit einem EKG am Tag 9 • Falls bestätigt, eine Dosisreduzierung auf 80 mg in Betracht ziehen.
Pankreatitis	• Die Behandlung mit Gilteritinib ist zu unterbrechen, bis die Pankreatitis abgeklungen ist. • Die Behandlung mit Gilteritinib ist dann mit einer reduzierten Dosis (80 mg oder 120 mg[b]) wieder aufzunehmen.
Andere Toxizität Grad 3[a] oder höher, die vermutlich in Zusammenhang mit Xospata steht	• Die Behandlung mit Gilteritinib ist zu unterbrechen, bis die Toxizität abgeklungen oder bis auf Grad 1[a] zurückgegangen ist. • Die Behandlung mit Gilteritinib ist dann mit einer reduzierten Dosis (80 mg oder 120 mg[b]) wieder aufzunehmen.
Geplante HSZT	• Die Behandlung mit Gilteritinib ist 1 Woche vor der Verabreichung des Konditionierungsregimes für eine HSZT zu unterbrechen • Die Behandlung kann 30 Tage nach der HSZT wieder aufgenommen werden, wenn das Engraftment erfolgreich war, der Patient keine ≥ Grad 2 akute Graft versus Host Erkrankung (aGvHD) und eine CRc zeigte[c].

a. Grad 1: gering, Grad 2: mäßig, Grad 3: schwer, Grad 4: lebensbedrohlich.

b. Die Tagesdosis kann von 120 mg auf 80 mg oder von 200 mg auf 120 mg reduziert werden.

c. CRc ist definiert als Remissionsrate aller CR (siehe Abschnitt 5.1 zur Definition der CR), CRp [erreichte CR mit Ausnahme einer unvollständigen Plättchen Wiederherstellung (<100 x 10^9/L)] und CRi (alle Kriterien einer CR sind erreicht mit Ausnahme einer unvollständigen hämatologischen Wiederherstellung mit verbleibender Neutropenie <1 x 10^9/L mit oder ohne vollständige Plättchen Wiederherstellung).

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter ≥65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Stadium B) Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Xospata wird bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xospata für Kinder mit einem Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor. Aufgrund einer *in vitro* nachgewiesenen Bindung an $5HT_{2B}$ (siehe Abschnitt 4.5) besteht eine mögliche Auswirkung auf die Entwicklung des Herzens bei Patienten im Alter von unter 6 Monaten.

Art der Anwendung

Xospata ist zum Einnehmen bestimmt.
Die Tabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie werden unzerkaut mit Wasser eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden.
Xospata soll jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zum üblichen Zeitpunkt eingenommen wurde, soll die Dosis so bald wie möglich am gleichen Tag eingenommen werden und der Patient soll das übliche Behandlungsschema am nächsten Tag fortsetzen. Kommt es nach der Einnahme zum Erbrechen, nimmt der Patient keine zusätzliche Dosis ein, sondern setzt das gewohnte Behandlungsschema am nächsten Tag fort.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differenzierungssyndrom

Gilteritinib wurde mit dem Auftreten eines Differenzierungssyndroms in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer raschen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher und kann unbehandelt lebensbedrohlich oder tödlich sein. Zu den Symptomen und klinischen Befunden des Differenzierungssyndroms gehören Fieber, Dyspnoe, Pleuraerguss, Perikarderguss, Lungenödem, Hypotonie, rasche Gewichtszunahme, peripheres Ödem, Ausschlag und Nierenfunktionsstörung.

Wenn ein Differenzierungssyndrom vermutet wird, sind eine Kortikosteroidtherapie und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten und bis zum Abklingen der Symptome fortzusetzen.

Wenn schwerwiegende Anzeichen und/oder Symptome länger als 48 Stunden lang nach Beginn der Gabe von Kortikosteroiden anhalten, ist die Anwendung von Gilteritinib zu unterbrechen, bis der Schweregrad der Anzeichen und Symptome zurückgeht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Kortikosteroide können nach dem Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden und sollten mindestens 3 Tage lang verabreicht werden. Bei zu frühem Absetzen der Kortikosteroidtherapie können die Symptome des Differenzierungssyndroms erneut auftreten.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Bei Patienten, die Gilteritinib erhielten, wurde über ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die sich durch rasch entwickelnde Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit sowie Sehstörungen und neurologische Störungen mit oder ohne gleichzeitige Hypertonie und Bewusstseinsänderungen äußert. Wenn ein PRES vermutet wird, ist es durch eine bildgebende Untersuchung, vorzugsweise eine Magnetresonanztomographie (MRT), des Gehirns zu bestätigen. Es wird empfohlen, Gilteritinib bei Patienten, die ein PRES entwickeln, abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Verlängerung des QT-Intervalls

Im Zusammenhang mit Gilteritinib ist eine Verlängerung der kardialen ventrikulären Repolarisationszeit (QT-Intervall) aufgetreten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die QT-Verlängerung kann in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Gilteritinib beobachtet werden. Daher ist vor Beginn der Behandlung, am Tag 8 und am Tag 15 des ersten Zyklus und vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate je ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer relevanten kardialen Vorgeschichte. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen. Daher sind eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie vor Beginn und während der Behandlung mit Gilteritinib zu korrigieren.

Bei Patienten mit QTcF >500 ms ist die Behandlung mit Gilteritinib zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Entscheidung, die Behandlung mit Gilteritinib nach Auftreten einer QT Verlängerung wiederaufzunehmen, sollte auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko Abwägung basieren. Wenn die Behandlung mit Gilteritinib mit einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen wird, ist 15 Tage nach Wiederaufnahme der Behandlung und vor Beginn der folgenden drei Behandlungsmonate ein EKG aufzuzeichnen. In klinischen Studien trat bei 12 Patienten ein QTcF >500 ms auf. Bei drei Patienten wurde die Behandlung unterbrochen und wiederaufgenommen, ohne dass die QT-Verlängerung erneut auftrat.

Pankreatitis

Es wurde über Fälle einer Pankreatitis berichtet. Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine Pankreatitis hindeuten, müssen untersucht und überwacht werden. Die Anwendung von Gilteritinib ist zu unterbrechen und kann mit einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz kann die Gilteritinib-Exposition erhöht sein. Patienten müssen während der Behandlung mit Gilteritinib engmaschig auf Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A/Pgp-Induktoren kann zu einer geringeren Gilteritinib-Exposition und somit zum Risiko einer mangelnden Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Gilteritinib mit starken CYP3A4/Pgp-Induktoren ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verordnung von Gilteritinib mit starken Inhibitoren von CYP3A, P-gp und/oder Brustkrebs resistentes Protein (BCRP breast cancer resistant protein), da diese die Gilteritinib-Exposition erhöhen können. Es sollten alternative Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, die keine starken Inhibitoren der CYP3A-, P-gp- und/oder BCRP-Aktivität sind. Wenn keine zufriedenstellenden therapeutischen Alternativen existieren,
sind die Patienten während der Behandlung mit Gilteritinib engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Gilteritinib kann die Wirkung von Arzneimitteln, die gegen den $5HT_{2B}$-Rezeptor oder unspezifische Sigma-Rezeptoren gerichtet sind, vermindern. Die gleichzeitige Anwendung von Gilteritinib mit diesen Arzneimitteln ist daher zu vermeiden, es sei denn, diese Anwendung wird als unumgänglich für die Versorgung des Patienten erachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Embryofetale Toxizität und Empfängnisverhütung

Schwangere müssen über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung mit Gilteritinib einen Schwangerschaftstest durchzuführen sowie während der Behandlung mit Gilteritinib und mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung eine wirksame Kontrazeption anzuwenden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich noch eine Barrieremethode anwenden. Männer mit gebärfähigen Partnerinnen sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Einnahme von Gilteritinib eine wirksame Kontrazeption anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gilteritinib wird überwiegend über CYP3A-Enzyme metabolisiert, die durch eine Reihe gleichzeitig angewendeter Arzneimittel induziert oder gehemmt werden können.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Xospata

CYP3A/P-gp-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von Xospata mit starken CYP3A/P-gp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentrationen von Gilteritinib verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin (600 mg), einem starken CYP3A/P-gp-Induktor, bis zum Steady-state zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Gilteritinib wurde bei gesunden Probanden die mittlere C_{max} von Gilteritinib um 27 % und die mittlere AUC_{inf} von Gilteritinib um 70 % reduziert, im Vergleich zu Probanden, denen nur eine Einzeldosis Gilteritinib verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A-, P-gp und/oder BCRP-Inhibitoren
Starke Inhibitoren von CYP3A, P-gp und/oder BCRP (z. B. Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Captopril, Carvedilol, Ritonavir, Azithromycin) können die Plasmakonzentrationen von Gilteritinib erhöhen. Eine Einzeldosis von 10 mg Gilteritinib, die zusammen mit Itraconazol (200 mg einmal täglich über 28 Tage), einem starken CYP3A-, P-gp und BCRP-Inhibitor, verabreicht wurde, führte bei gesunden Probanden zu einem ungefähr 20%igen Anstieg der mittleren C_{max} und einem 2,2-fachen Anstieg der mittleren AUC_{inf} im Vergleich zu Probanden, die nur eine Einzeldosis Gilteritinib erhalten hatten. Die Gilteritinib-Exposition erhöhte sich bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML auf ungefähr das 1,5-Fache, wenn es zusammen mit einem starken CYP3A-, P-gp und/oder BCRP-Inhibitor gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Xospata auf andere Arzneimittel

Gilteritinib als Inhibitor oder Induktor
Gilteritinib ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A4 oder Inhibitor von MATE 1. Die Pharmakokinetik von Midazolam (ein sensitives CYP3A4-Substrat) wurde nach einer einmal täglichen Verabreichung von Gilteritinib (300 mg) über 15 Tage bei Patienten mit FLT3 mutierter, rezidivierter oder refraktärer AML nicht signifikant beeinträchtigt (C_{max} und AUC um etwa 10 % erhöht). Auch die Pharmakokinetik von Cephalexin (ein sensitives MATE 1-Substrat) wurde nach einer einmal täglichen Verabreichung von Gilteritinib (200 mg) über 15 Tage bei Patienten mit FLT3 mutierter, rezidivierter oder refraktärer AML nicht signifikant beeinträchtigt (C_{max} und AUC um weniger als 10 % verringert).

Gilteritinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP und OCT1. Da keine klinischen Daten verfügbar sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Gilteritinib nach der Einnahme einer therapeutischen Dosis diese Transporter inhibieren könnte. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Gabe von Gilteritinib mit Substraten von P-gp (z.B. Digoxin, Dabigatran-Etexilat), BCRP (z.B. Mitoxantron, Methotrexat, Rosuvastatin) und OCT1 (z.B. Metformin).

$5HT_{2B}$-Rezeptor oder unspezifischer Sigma-Rezeptor
Laut *in vitro*-Daten kann Gilteritinib die Wirkungen von Arzneimitteln vermindern, die sich gegen den $5HT_{2B}$-Rezeptor oder nicht spezifische Sigma-Rezeptoren richten (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer z. B. Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Gilteritinib ist zu vermeiden, es sei denn, diese Anwendung wird als unumgänglich für die Versorgung des Patienten erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Für gebärfähige Frauen wird ein Schwangerschaftstest sieben Tage vor Beginn der Behandlung mit Gilteritinib empfohlen. Gebärfähigen Frauen wird empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Kontrazeption (Methoden mit einer Schwangerschaftsrate von unter 1 %) anzuwenden. Es ist nicht bekannt, ob Gilteritinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann. Aus diesem Grund sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung anwenden. Zeugungsfähige Männer sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Einnahme von Gilteritinib eine wirksame Kontrazeption anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Gilteritinib kann den Fetus schädigen, wenn es an Schwangere verabreicht wird. Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Gilteritinib bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten, dass Gilteritinib das fetale Wachstum unterdrückt, zum Tod des Embryos/Fetus führen kann und teratogen ist (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von

Gilteritinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht wirksam verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gilteritinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Verfügbare Daten aus Tiermodellen zeigen, dass Gilteritinib und seine Metaboliten in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden werden und über die Milch in den Geweben der gesäugten Ratten verteilt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Gilteritinib und mindestens zwei Monate nach der letzten Dosis sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Gilteritinib auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gilteritinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Gilteritinib einnahmen, wurde über Schwindelgefühl berichtet; dies sollte berücksichtigt werden, wenn die Fähigkeit eines Patienten zur Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beurteilt wird (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit von Xospata beruht auf 319 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML, die mindestens eine Dosis von 120 mg Gilteritinib erhalten hatten.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Gilteritinib waren ein Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) (82,1 %), Anstieg der Aspartataminotransferase (AST) (80,6 %), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (68,7 %), Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (53,9 %), Diarrhoe (35,1 %), Ermüdung (30,4 %), Übelkeit (29,8 %), Obstipation (28,2 %), Husten (28,2 %), peripheres Ödem (24,1 %), Dyspnoe (24,1 %), Schwindelgefühl (20,4 %), Hypotonie (17,2 %), Schmerzen in den Extremitäten (14,7 %), Asthenie (13,8 %), Arthralgie (12,5 %) und Myalgie (12,5 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren akute Nierenschädigung (6,6 %), Diarrhoe (4,7 %), erhöhte ALT (4,1 %), Dyspnoe (3,4 %), erhöhte AST (3,1 %) und Hypotonie (2,8 %). Weitere klinisch signifikante, schwerwiegende Nebenwirkungen waren Differenzierungssyndrom (2,2 %), Elektrokardiogramm QT Verlängerung (0,9 %) sowie posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (0,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse bevorzugte Bezeichnung	**Alle Grade %**	**Grad ≥3 %**	**Häufigkeitsangabe**
Erkrankungen des Immunsystems			
Anaphylaktische Reaktion	1,3	1,3	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl	20,4	0,3	Sehr häufig
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0,6	0,6	Gelegentlich
Herzerkrankungen			
Elektrokardiogramm QT Verlängerung	8,8	2,5	Häufig
Perikarderguss	4,1	0,9	Häufig
Perikarditis	1,6	0	Häufig
Herzinsuffizienz	1,3	1,3	Häufig
Gefäßerkrankungen			
Hypotonie	17,2	7,2	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	28,2	0,3	Sehr häufig
Dyspnoe	24,1	4,4	Sehr häufig
Differenzierungssyndrom	3,4	2,2	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	35,1	4,1	Sehr häufig
Übelkeit	29,8	1,9	Sehr häufig
Obstipation	28,2	0,6	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen			
Erhöhte Alaninaminotransferase*	82,1	12,9	Sehr häufig
Erhöhte Aspartataminotransferase*	80,6	10,3	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	53,9	6,3	Sehr häufig
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht*	68,7	1,6	Sehr häufig
Schmerz in einer Extremität	14,7	0,6	Sehr häufig
Arthralgie	12,5	1,3	Sehr häufig
Myalgie	12,5	0,3	Sehr häufig
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4,1	0,3	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Akute Nierenschädigung	6,6	2,2	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung	30,4	3,1	Sehr häufig
peripheres Ödem	24,1	0,3	Sehr häufig
Asthenie	13,8	2,5	Sehr häufig
Unwohlsein	4,4	0	Häufig

* Die Häufigkeit basiert auf im Zentrallabor ermittelten Werten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Differenzierungssyndrom
Von 319 der in klinischen Studien mit Xospata behandelten Patienten trat bei 11 (3 %) ein Differenzierungssyndrom auf. Das Differenzierungssyndrom geht mit einer raschen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher und kann bei Nichtbehandlung lebensbedrohlich oder tödlich sein. Zu den Symptomen und klinischen Befunden des Differenzierungssyndroms bei mit Xospata behandelten Patienten gehören Fieber, Dyspnoe, Pleuraerguss, Perikarderguss, Lungenödem, Hypotonie, rasche Gewichtszunahme, peripheres Ödem, Ausschlag und Nierenfunktionsstörung. In manchen Fällen trat gleichzeitig eine akute febrile neutrophile Dermatose auf. Das Differenzierungssyndrom trat zwischen einem Tag und bis zu 82 Tagen nach der ersten Anwendung

von Xospata auf und wurde mit oder ohne begleitende Leukozytose beobachtet. Bei 9 (82 %) von 11 Patienten mit Differenzierungssyndrom bildete es sich nach der Behandlung mit oder Unterbrechung der Verabreichung von Xospata wieder zurück. Zu den Empfehlungen bei Verdacht auf Differenzierungssyndrom siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

PRES
Von den 319 der in klinischen Studien mit Xospata behandelten Patienten trat bei 0,6 % ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) auf. PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die sich durch rasch zunehmende Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit sowie Sehstörungen und neurologische Störungen mit oder ohne assoziierte Hypertonie äußert. Die Symptome klangen nach dem Absetzen der Behandlung ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

QT-Verlängerung
Von den 317 mit 120 mg Xospata in klinischen Studien behandelten Patienten, bei denen der QTc-Wert nach der Ausgangsuntersuchung gemessen wurde, trat bei 4 Patienten (1 %) ein QTcF >500 ms auf. Desweiteren hatten, unter Betrachtung aller Dosierungen, 12 Patienten (2,3 %) mit rezidivierter/refraktärer AML ein maximales QTcF-Intervall von >500 ms nach der Ausgangsuntersuchung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot für Xospata. Im Falle einer Überdosis muss die Behandlung mit Xospata beendet werden. Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden, und es ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit von schätzungsweise 113 Stunden einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX13

Wirkmechanismus

Gilteritinibfumarat ist ein FLT3- und AXL-Inhibitor.
Gilteritinib inhibiert die Signalwege des FLT3-Rezeptors und die Proliferation in den Zellen, die FLT3-Mutationen exogen exprimieren, einschließlich FLT3-ITD, FLT3-D835Y und FLT3-ITD-D835Y, und es induziert eine Apoptose bei leukämischen Zellen, die FLT3-ITD exprimieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wie mittels eines *ex vivo*-Assay zur Hemmwirkung im Plasma (PIA) nachgewiesen wurde, kam es bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML, die 120 mg Gilteritinib erhielten, schnell (innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Gabe) und anhaltend zu einer wesentlichen (>90 %) Hemmung der Phosphorylierung von FLT3.

Verlängerung des QT-Intervalls

Ein konzentrationsabhängiger Anstieg des QTcF gegenüber dem Ausgangswert wurde unter Gilteritinib in Dosen von 20 bis 450 mg beobachtet. Die erwartete mittlere Änderung des QTcF gegenüber dem Ausgangswert bei der mittleren C_{max} im Steady-state (282,0 ng/ml) unter der Tagesdosis von 120 mg betrug 4,95 ms mit einem oberen 1-seitigen 95 %-Konfidenzintervall von 6,20 ms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidivierte oder refraktäre AML
Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in der aktiv kontrollierten Phase-3-Studie (2215-CL-0301) untersucht.

ADMIRAL-Studie (2215CL0301)
Die ADMIRAL-Studie ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie und schloss erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer durch den LeukoStrat® CDx FLT3-Mutations-Assay nachgewiesenen FLT3-Mutation ein. In dieser Studie wurden 371 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder Gilteritinib oder eine der folgenden Salvage-Chemotherapien zu erhalten (247 im Gilteritinib-Arm und 124 im Salvage-Chemotherapie-Arm):

- Cytarabin 20 mg zweimal täglich, subkutane Injektion (s.c.) oder intravenöse Infusion (i.v.) für 10 Tage (Tag 1 bis 10) (LoDAC)
- Azacitidin 75 mg/m^2 einmal täglich, s.c. oder i.v. für 7 Tage (Tag 1 bis 7)
- Mitoxantron 8 mg/m^2, Etoposid 100 mg/m^2 und Cytarabin 1000 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 1 bis 5) (MEC)
- Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor 300 µg/m^2 einmal täglich s.c. für 5 Tage (Tag 1 bis 5), Fludarabin 30 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), Cytarabin 2000 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), Idarubicin 10 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 3 Tage (Tag 2 bis 4) (FLAG-Ida).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren nach Erstlinien-AML-Therapie rezidiviert oder refraktär. Eine Stratifizierung erfolgte anhand des Ansprechens auf die Vortherapie und der Intensität der vorangegangenen Induktions-Chemotherapie (hoch oder gering). Während die Studie Patienten mit AML verschiedener zytogenetischer Anomalien einschloss, wurden Patienten mit akuter promyelozytischer Leukämie (APL) oder therapiebedingter AML ausgeschlossen.

Sechzehn Patienten wurden in der Studie randomisiert, aber nicht behandelt (1 Patient im Gilteritinib-Arm und 15 Patienten im Chemotherapie-Arm). Gilteritinib wurde oral in einer Anfangsdosis von 120 mg täglich verabreicht, bis eine nicht akzeptable Toxizität beobachtet wurde oder so lange ein klinischer Nutzen bestand. Dosisreduktionen waren erlaubt, um Nebenwirkungen zu handhaben, und Dosiserhöhungen waren erlaubt bei Patienten, die auf die Anfangsdosis von 120 mg nicht ansprachen.

Von den Patienten, die bereits der Salvage-Chemotherapie zugeteilt waren, wurden 60,5 % zur hoch intensiven und 39,5 % zur gering intensiven Behandlung randomisiert. MEC und FLAGIda wurden bis zu zwei Zyklen verabreicht, je nach Ansprechen auf den ersten Zyklus. LoDAC und Azacitidin wurden in kontinuierlichen 4-wöchigen Zyklen verabreicht, bis eine nicht akzeptable Toxizität auftrat oder so lange ein klinischer Nutzen bestand.

Die beiden Behandlungsgruppen waren in Bezug auf die Demografie der Erkrankungsmerkmale bei Baseline ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug 62 Jahre (Bereich 20 bis 84 Jahre) im Gilteritinib-Arm und 62 Jahre (Bereich 19 bis 85 Jahre) im Salvage-Chemotherapie-Arm. In der Studie waren 42 % der Patienten 65 Jahre alt oder älter und

12 % waren 75 Jahre alt oder älter. Vierundfünfzig Prozent der Patienten waren Frauen. Die meisten Patienten in der Studie waren Weiße (59,3 %); 27,5 % Asiaten; 5,7 % Schwarze; 4 % von sonstiger ethnischer Zugehörigkeit und 3,5 % von unbekannter Zugehörigkeit. Die Mehrzahl der Patienten (83,8 %) hatte einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die Patienten hatten die folgenden bestätigten Mutationen: Nur FLT3-ITD (88,4 %), nur FLT3-TKD (8,4 %) oder FLT3-ITD und FLT3-TKD (1,9 %). Zwölf Patienten hatten eine Vortherapie mit einem anderen FLT3-Inhibitor erhalten. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine AML mit intermediärem zytogenetischem Risiko (73 %), 10 % eine ungünstige, 1,3 % eine günstige und 15,6 % eine nicht klassifizierte Zytogenetik.

Patienten, die Gilteritinib erhielten, wiesen zu 39,4% eine primär refraktäre AML Erkrankung auf [mehrheitlich klassifiziert als refraktär nach 1 Zyklus Chemo-Induktionstherapie], 19,7% eine rezidivierte Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) und 41% eine rezidivierte Erkrankung ohne allogene HSZT.

Der primäre Endpunkt der Wirksamkeit für die finale Analyse war das Gesamtüberleben (OS) in der Intent-to-treat (ITT)-Population, gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache (die Anzahl der analysierten Ereignisse betrug 261). Patienten, die randomisiert Gilteritinib erhielten, hatten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zur Chemotherapie (HR 0,637; 95 %-KI 0,490 – 0,830; 1-seitiger p-Wert: 0,0004). Das mediane OS betrug 9,3 Monate für Patienten, die Gilteritinib erhielten und 5,6 Monate für Patienten unter Chemotherapie. Die Wirksamkeit wurde weiter gestützt durch die Rate der kompletten Remissionen (CR)/der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) (Tabelle 3, Abbildung 1).

Tabelle 3: ADMIRAL-Studie, Gesamtüberleben und komplette Remission bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML

	Gilteritinib (N = 247)	**Chemotherapie (N = 124)**
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Median in Monaten (95 %-KI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-Wert (1-seitig)[g]	0,0004	
1-Jahres-Überlebensrate, % (95 %-KI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Komplette Remission		
CR[a] (95 %-KI[b])	21,1 % (16,1; 26,7)	10,5 % (5,7; 17,3)
CRh[c] (95 %-KI[b])	13 % (9; 17,8)	4,8 % (1.8; 10,2)
CR/CRh (95 %-KI[b])	34 % (28,1; 40,3)	15,3 % (9,5; 22,9)

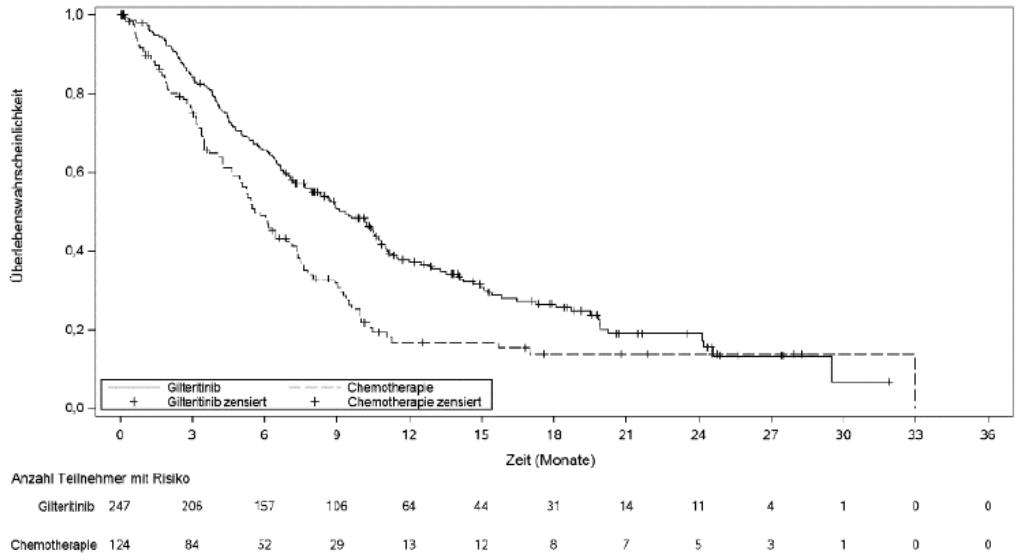
KI: Konfidenzintervall

a. CR war definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥1,0 x 10^9/l, Thrombozyten ≥100 x 10^9/l, normales Knochenmark-Differenzialblutbild mit <5 % Blasten, Unabhängigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen und keine Hinweise auf extramedulläre Leukämie.

b. Die 95%-KI-Rate wurde mithilfe der exakten Methode basierend auf der Binomialverteilung berechnet.

c. CRh war definiert als Blasten im Knochenmark <5 %, partielle hämatologische Erholung, absolute Neutrophilenzahl ≥0,5 x 10^9/l und Thrombozyten ≥50 x 10^9/l, keine Hinweise auf extramedulläre Leukämie und keine Klassifikation als CR.

Abbildung 1: KaplanMeier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie ADMIRAL



Für Patienten, die eine CR/CRh erreichten, betrug die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen 3,7 Monate (Bereich 0,9 bis 10,6 Monate) im Gilteritinib-Arm und 1,2 Monate (Bereich: 1 bis 2,6 Monate) im Salvage-Chemotherapie-Arm. Die mediane Dauer bis zum besten CR/CRh-Ansprechen betrug 3,8 Monate (Bereich 0,9 bis 16 Monate) im Gilteritinib-Arm und 1,2 Monate (Bereich: 1 bis 2,6 Monate) im Salvage-Chemotherapie-Arm.

CHRYSALIS Studie (2215-CL-0101)
Die ergänzende Phase 1/2 Dosis-Eskalations-Studie 2215CL0101 schloss 157 Patienten mit FLT3 mutierter AML ein, die entweder mit 1 oder >1 vorangegangenen Therapie in der kombinierten Dosisgruppe (d.h. 80 mg, 120 mg oder 200 mg) behandelt wurden; 31,2% hatten 1 vorangegangene Therapie erhalten und 68,8% >1 vorangegangene Therapie.

Die in Studie 2215-CL-0101 beobachtete Ansprechrate (CR/CRh), von Patienten mit mehr als einer vorangegangenen Therapie betrug 21,4% für die 120mg Dosierung bzw. 15,7% für die kombinierten Dosierungsstufen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7,2 Monate für die 120 mg Dosierung bzw. 7,1 Monate für die kombinierten Dosierungsstufen.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xospata eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Gilteritinib werden bei gesunden Probanden und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML Spitzen-Plasmakonzentrationen bei einer medianen t_{max} von etwa 4 bis 6 Stunden beobachtet. Laut einem Populations-PK-Modell unterliegt Gilteritinib einer Resorption erster Ordnung bei einer geschätzten Resorptionsrate (k_a) von 0,43 h^{-1} mit einer Verzögerung von 0,34 Stunden. Nach einmal täglicher Gabe von 120 mg Gilteritinib beträgt die mediane maximale Konzentration (C_{max}) im Steady-state 282,0 ng/ml (CV% = 50,8), und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve während eines 24-stündigen Dosierungsintervalls (AUC_{0-24}) beträgt 6180 ng·h/ml (CV% = 46,4). Die Steady-state-Plasmaspiegel werden bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 15 Tagen erreicht, wobei eine etwa 10-fache Akkumulation stattfindet.

Einfluss von Nahrungsmitteln
Bei gesunden Erwachsenen, die eine Einzeldosis von 40 mg Gilteritinib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, sank die C_{max} von Gilteritinib um ca. 26 % und die AUC um weniger als 10 %, verglichen mit der Gilteritinib-Exposition im Nüchternzustand. Die mediane t_{max} war um 2 Stunden verzögert, wenn Gilteritinib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde.

Verteilung

Die populationsbasierte Schätzung des zentralen und peripheren Verteilungsvolumens betrug 1092 l bzw. 1100 l. Diese Daten zeigen, dass Gilteritinib sich weitgehend außerhalb des Plasmas verteilt, was ein Hinweis auf eine ausgeprägte Verteilung im Gewebe sein kann. Die Plasmaproteinbindung *in vivo* beträgt beim Menschen ungefähr 90 % und Gilteritinib ist überwiegend an Albumin gebunden.

Biotransformation

Basierend auf den *in vitro*-Daten wird Gilteritinib überwiegend über CYP3A4 metabolisiert. Zu den primären Metaboliten beim Menschen zählen M17 (gebildet über N-Dealkylierung und Oxidation), M16 und M10 (beide gebildet über N-Dealkylierung) und wurden bei Tieren beobachtet. Keiner dieser drei Metaboliten überschritt 10 % der Gesamtexposition der Ausgangssubstanz. Die pharmakologische Wirkung der Metaboliten auf FLT3- und AXL-Rezeptoren ist nicht bekannt.

Transporterbasierte Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro-Experimente haben gezeigt, dass Gilteritinib ein Substrat von P-gp und BCRP ist. Gilteritinib kann bei klinisch relevanten Konzentrationen BCRP, P-gp und OCT 1 potenziell hemmen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach Gabe einer Einzeldosis von [^{14}C] Gilteritinib wird Gilteritinib vorwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei 64,5 % der gesamten verabreichten Dosis im Stuhl gefunden wurden. Ungefähr 16,4 % der Gesamtdosis wurden im Urin als unveränderter Wirkstoff und Metaboliten ausgeschieden. Die Plasmakonzentrationen von Gilteritinib nahmen biexponentiell ab; die mittlere geschätzte Halbwertszeit in der Population betrug 113 Stunden. Die auf der Basis des Populations-PK-Modells geschätzte scheinbare Clearance (CL/F) beträgt 14,85 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Allgemeinen zeigte Gilteritinib bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML nach Einmal- und Mehrfachgaben von Dosen im Bereich von 20 bis 450 mg eine lineare, dosisproportionale Pharmakokinetik.

Spezielle Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde durchgeführt, um die Auswirkungen intrinsischer und extrinsischer Kovariaten auf die vorhergesagte Exposition mit Gilteritinib bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML zu bewerten. Die Kovariatenanalyse wies darauf hin, dass Alter (20 bis 90 Jahre) und Körpergewicht (36 bis 157 kg) statistisch signifikant waren; die angenommene Veränderung der Gilteritinib-Exposition war weniger als das 2-Fache.

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Die Auswirkungen einer Beeinträchtigung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Gilteritinib wurden bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) und mittelgradiger (Child-Pugh-Stadium B) Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Exposition mit ungebundenem Gilteritinib bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leberfunktion mit jener von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar ist. Die Auswirkungen einer leichten Beeinträchtigung der Leberfunktion [definiert nach NCI-ODWG] auf die Gilteritinib-Exposition wurden ebenfalls mithilfe des Populations-PK-Modells untersucht und die

Ergebnisse zeigen einen geringen Unterschied der erwarteten Gilteritinib-Exposition im Steady-state im Vergleich zu einem typischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML und normaler Leberfunktion.

Gilteritinib wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C) nicht untersucht.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Die Pharmakokinetik von Gilteritinib wurde bei fünf Probanden mit schwerer (Kreatinin-Clearance 15 - <30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei vier Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) untersucht. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Nierenerkrankung wurde im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (n=8) ein 1,4-facher Anstieg der mittleren C_{max} und ein 1,5-facher Anstieg der mittleren AUC_{inf} von Gilteritinib beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren (Sicherheitspharmakologie/Toxizität bei wiederholter Gabe) nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind möglicherweise als relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Sicherheitspharmakologie

Bei Ratten wurde ab 30 mg/kg eine verminderte Harnausscheidung und bei 100 mg/kg eine verminderte Defäkation beobachtet. Bei Hunden wurden ab 10 mg/kg okkultes Blut in den Fäzes, bei 30 mg/kg eine Abnahme der Kalziumkonzentration im Blut und bei 100 mg/kg Hypersalivation sowie ein Anstieg gefolgt von einer Abnahme der Kalziumkonzentration im Blut beobachtet. Diese Veränderungen wurden bei einem Plasma-Expositionsniveau beobachtet, das vergleichbar ist oder unter dem klinischen Expositionsniveau liegt. Eine mögliche klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Zielorgane der Toxizität in Untersuchungen mit wiederholten Gaben an Ratten und Hunde waren der Gastrointestinaltrakt (Blutungen bei Hunden), das lymphohämatopoetische System (Lymphozytennekrose und Hypozellularität des Knochenmarks mit Veränderungen der hämatologischen Parameter), das Auge (Entzündung und Linsentrübungen bei Ratten, Fundusfarbänderungen bei Hunden, Vakuolisierung in der Retina), die Lunge (interstitielle Pneumonie bei Ratten und Entzündung bei Hunden), die Niere (Veränderungen der Tubuli mit positivem Befund auf okkultes Blut im Urin) und die Leber (Vakuolisierung der Hepatozyten), die Harnblase (Vakuolisierung im Epithel), das Epithelgewebe (Ulkus und Entzündung) sowie Phospholipidose (Lunge und Niere bei Ratten). Diese Veränderungen wurden bei einem Plasma-Expositionsniveau beobachtet, das vergleichbar ist oder unter dem klinischen Expositionsniveau liegt. Am Ende der 4-wöchigen Erholungsphase zeigte sich eine Reversibilität der meisten Veränderungen. Eine mögliche klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

Genotoxizität

Gilteritinib induzierte *in vitro* keine Genmutation oder Chromosomenaberrationen. Der *in vivo*-Mikrokerntest zeigte, dass Gilteritinib das Potenzial hat, bei Mäusen Mikronuklei zu induzieren.

Reproduktive Toxizität

In Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten unterdrückte Gilteritinib bei Expositionen, die den klinischen Expositionsniveaus vergleichbar waren, das fetale Wachstum, führte

zu embryo-fetalen Todesfällen und war teratogen. An Ratten wurde der Transfer von Gilteritinib über die Plazenta anhand der Übertragung von Radioaktiv-markiertem Material auf den Fötus nachgewiesen, ähnlich der Beobachtung, die mit maternalem Plasma gemacht wurde.

Gilteritinib wurde in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden, wobei die Konzentration in der Milch höher war als im maternalen Plasma. Gilteritinib wurde über die Muttermilch in verschiedene Gewebe verteilt, außer in das Gehirn von gesäugten Ratten.

Jungtier-Toxizitätsstudie

In der Toxizitätsstudie an jungen Ratten war die minimale letale Dosis (2,5 mg/kg/Tag) viel niedriger als bei erwachsenen Ratten (20 mg/kg/Tag). Der Gastrointestinaltrakt wurde als einer der Zielorgane identifiziert ähnlich wie bei erwachsenen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur) (E421)
Hydroxypropylcellulose
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 21 Filmtabletten.

Jede Packung enthält 84 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1399/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Xospata in jedem Mitgliedsstaat muss der Zulassungsinhaber mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des an Ärzte gerichteten Schulungsmaterials abstimmen, dazu zählen Kommunikationsmedien, Verteilungswege sowie andere Gesichtspunkte des Programms. Die Patientenkarte wird der Verpackung beigelegt werden und der Inhalt wird als Teil des Wortlauts für die Etikettierung abgestimmt werden (Anhang III).

Das Schulungsmaterial ist gedacht für Hämatologen, die Patienten mit Leukämie inklusiv AML, behandeln und für Patienten mit AML, denen Xospata verordnet wurde, um die behandelnden Ärzte und Patienten über das bedeutsame Risiko eines Differenzierungssyndroms zu informieren.

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Xospata vermarktet wird, an Hämatologen, die voraussichtlich Xospata verordnen werden und an Patienten, die voraussichtlich Xospata anwenden werden, folgendes Schulungsmaterial verteilt wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

<u>Schulungsmaterial für Ärzte:</u>

- Fachinformation
- Schulungsmaterial, das an den behandelnden Arzt gerichtet ist:
    - Schulungsmaterial, das an den behandelnden Arzt gerichtet ist:
        - Informationen über Xospata, inklusive genehmigter Indikation gemäß Fachinformation.
        - Beschreibung der Anzeichen und Symptome eines Differenzierungssyndroms.
        - Umgang mit dem Differenzierungssyndrom.

<u>Informationspaket für Patienten:</u>

- Gebrauchsinformation für den Patienten
- Patientenkarte
    - Patientenkarte:
        - Informationen für den Patienten, dass die Behandlung mit Xospata ein Differenzierungssyndrom verursachen kann.
        - Beschreibung der Anzeichen und Symptome der Sicherheitsbedenken und Angaben darüber zu welchem Zeitpunkt ärztlicher Rat eingeholt werden sollte, wenn ein Differenzierungssyndrom vermutet wird.
        - Ein Warnhinweis für Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, die Patienten zu jeder Zeit behandeln können, auch im Notfall, mit dem Hinweis, dass der Patient Xospata einnimmt.
        - Kontaktdaten des behandelnden Arztes, der Xospata verschreibt.
        - Die Patientenkarte muss immer mitgeführt werden und jedem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorgezeigt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xospata 40 mg Filmtabletten
Gilteritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Gilteritinib (als Fumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Die Tabletten nicht zerbrechen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1399/001 84 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xospata 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xospata 40 mg Tabletten
Gilteritinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

INHALT DER PATIENTENKARTE

PATIENTENKARTE

XOSPATA
(Gilteritinib)

- Bitte führen Sie diese Karte **jederzeit** mit sich, insbesondere auf Reisen oder wenn Sie zu einem anderen Arzt gehen.
- Zeigen Sie diese Karte unbedingt jedem Arzt, Apotheker und medizinischem Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine medizinische Behandlung durchgeführt wird oder Sie ein Krankenhaus oder eine Klinik aufsuchen.
- Bitte wenden Sie sich **sofort** an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere diejenigen, die auf dieser Karte aufgeführt sind.

WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN FÜR PATIENTEN

Xospata kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, unter anderem das Differenzierungssyndrom.
Das Differenzierungssyndrom ist eine Störung Ihrer Blutzellen, die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt wird.
Wenden Sie sich **sofort** an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Fieber
- Atemnot
- Ausschlag
- Schwindelgefühl oder Benommenheit
- Schnelle Gewichtszunahme
- Schwellung der Arme oder Beine

Das Differenzierungssyndrom kann bereits 1 Tag nach Beginn der Behandlung und noch jederzeit während der ersten 3 Behandlungsmonate auftreten. Wenn der Zustand rechtzeitig medizinisch behandelt wird, kann man verhindern, dass er sich verschlimmert.

Ihr Arzt wird Sie überwachen und gegebenenfalls Ihre Behandlung unterbrechen und/oder Ihnen Arzneimittel gegen diese Nebenwirkung geben.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

WICHTIGE INFORMATIONEN FÜR ANGEHÖRIGE VON GESUNDHEITSBERUFEN

- Dieser Patient/diese Patientin wird mit Xospata (Gilteritinib) behandelt, wodurch es zu einem Differenzierungssyndrom kommen kann.
- Zu den Symptomen gehören Fieber, Dyspnoe, Pleuraerguss, Perikarderguss, Lungenödem, Hypotonie, rasche Gewichtszunahme, peripheres Ödem, Ausschlag und Nierenfunktionsstörung.
- Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sind eine Kortikosteroidtherapie und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten, bis die Symptome abklingen.
- Wenn schwerwiegende Anzeichen und/oder Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der Gabe von Kortikosteroiden anhalten, ist die Anwendung von Xospata zu unterbrechen, bis die Anzeichen und Symptome zurückgehen.

Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich an den Hämatologen/Onkologen des Patienten und lesen Sie die Fachinformation für Gilteritinib, die unter https://www.ema.europa.eu/ verfügbar ist.

Mein Name: _____
Meine Telefonnummer: _____
Kontaktperson für Notfälle: _____
Nummer der Notfall-Kontaktperson: _____
Name des Hämatologen/Onkologen/der Onkologie-Pflegekraft: _____
Kontaktnummer: _____
Kontaktnummer nach Feierabend: _____
Name meines Krankenhauses: _____
Kontaktnummer meines Krankenhauses: _____

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xospata 40 mg Filmtabletten
Gilteritinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xospata und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xospata beachten?
3. Wie ist Xospata einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xospata aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xospata und wofür wird es angewendet?

Xospata ist
ein Krebsmedikament und gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Proteinkinase-Inhibitoren. Es enthält den Wirkstoff Gilteritinib.

Xospata wird angewendet
zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), einer Krebserkrankung, die bestimmte weiße Blutzellen betrifft. Xospata wird angewendet, wenn die AML mit einer Veränderung des sogenannten FLT3-Gens zusammenhängt und ist für Patienten bestimmt, deren Krankheit wiedergekommen ist oder sich nach einer vorangegangenen Behandlung nicht gebessert hat.

Wie Xospata wirkt
Patienten mit einer AML entwickeln eine große Anzahl abnormer weißer Blutzellen. Gilteritinib hemmt die Wirkung bestimmter Enzyme (der Kinasen), die die abnormen Zellen für ihre Vermehrung und ihr Wachstum brauchen, und verhindert so das Fortschreiten der Krebserkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xospata beachten?

Xospata darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Gilteritinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal,
- wenn Sie eines der folgenden Symptome haben: Fieber, Atemprobleme, Ausschlag, Schwindel oder Schwindelgefühl, rasche Gewichtszunahme, Schwellung von Armen oder Beinen. Dies können Anzeichen des so genannten Differenzierungssyndroms sein (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Das Differenzierungssyndrom kann bereits 1 Tag nach Beginn der Behandlung mit Xospata und noch jederzeit während der ersten 3 Behandlungsmonate auftreten. Wenn es dazu kommt, wird Ihr Arzt Sie überwachen und Ihnen

eventuell ein Arzneimittel gegen dieses Syndrom geben. Möglicherweise wird die Behandlung mit Xospata auch unterbrochen, bis die Symptome zurückgegangen sind. Diese Informationen finden Sie auch auf der Patientenkarte, die der Packung beiliegt. Es ist wichtig, dass Sie diese Karte immer bei sich haben und jedem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorzeigen, den Sie aufsuchen.
- wenn Sie einen Krampfanfall oder sich schnell verschlechternde Symptome wie Kopfschmerzen, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen feststellen. Dies können Anzeichen einer Erkrankung mit dem Namen PRES sein (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auf PRES testen und die Behandlung mit Xospata abbrechen, wenn sich dies bestätigt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Xospata einnehmen,
- wenn Sie eine Herzrhythmusstörung haben, wie z. B. einen unregelmäßigen Herzschlag oder eine Erkrankung mit dem Namen „QT-Verlängerung“ (siehe Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- wenn in Ihrer Krankengeschichte niedrige Konzentrationen der Salze Kalium und Magnesium im Blut aufgetreten sind, da diese das Risiko für eine Herzrhythmusstörung erhöhen können.
- wenn Sie an starken Schmerzen im Oberbauch und Rücken, Übelkeit und Erbrechen leiden. Dies können Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.

Zusätzliche Überwachung während der Behandlung mit Xospata
Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Xospata regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen. Ihr Arzt wird auch Ihre Herzfunktion vor und während der Behandlung regelmäßig überprüfen.

Kinder und Jugendliche
Xospata darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, da nicht bekannt ist, ob es bei dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Xospata zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, einzunehmen/anzuwenden. Xospata kann die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflussen, und diese Arzneimittel können die Wirkung von Xospata beeinflussen.

Informieren Sie vor allem dann Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten wie Mitoxantron oder Methotrexat
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose, wie z. B. Rifampicin
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, wie z. B. Phenytoin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, wie z. B. Voriconazol, Posaconazol oder Itraconazol
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin
- Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck (Hypertonie), wie z. B. Captopril oder Carvedilol
- Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutzucker (Hyperglykämie) wie Metformin
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels wie Rosuvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV), wie z. B. Ritonavir
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, wie z. B. Escitalopram, Fluoxetin oder Sertralin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, wie z. B. Digoxin
- Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln, wie z. B. Dabigatran-Etexilat

- Johanniskraut (auch bekannt unter dem Namen *Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen

Wenn Sie üblicherweise eines dieser Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen während der Behandlung mit Xospata möglicherweise stattdessen ein anderes Arzneimittel verschreiben.

Schwangerschaft und Stillzeit
Xospata kann Ihrem ungeborenen Kind schaden und sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit Xospata und bis mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Xospata eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden, müssen Sie zusätzlich eine Barrieremethode, wie beispielsweise ein Kondom oder Diaphragma, nutzen. Männer, die Xospata einnehmen und deren Partnerinnen schwanger werden können, sollten während der Behandlung mit Xospata und bis mindestens 4 Monate nach dem Ende der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Xospata in die Muttermilch übergeht und Ihrem Säugling schaden kann. Sie dürfen während der Behandlung mit Xospata und mindestens zwei Monate nach dem Ende der Behandlung nicht stillen.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Einnahme von Xospata können Sie sich schwindlig fühlen. In diesem Fall dürfen Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Xospata einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Xospata wird als Tablette eingenommen.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis von Xospata Sie einnehmen sollen. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 120 mg (drei Tabletten). Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, Ihre Dosis zu erhöhen oder zu verringern oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen. Setzen Sie Ihre Behandlung mit der Dosis, die Ihr Arzt verschrieben hat, fort.

Einnahme von Xospata
- Nehmen Sie Xospata einmal täglich immer zur gleichen Zeit ein.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser.
- Zerkleinern oder zerbrechen Sie die Tabletten nicht.
- Xospata kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
- Nehmen Sie Xospata so lange ein, wie es Ihr Arzt Ihnen verschreibt.

Wenn Sie eine größere Menge von Xospata eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, beenden Sie die Einnahme von Xospata und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Xospata vergessen haben
Wenn Sie vergessen haben, Xospata zur üblichen Zeit einzunehmen, nehmen Sie Ihre übliche Dosis am gleichen Tag ein, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen Sie Ihre nächste Dosis am nächsten Tag zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xospata abbrechen
Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, es sei denn, Ihr Arzt hat es angeordnet. Die Wirkung kann verzögert eintreten. Nehmen Sie Xospata daher so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige mögliche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:
- **Differenzierungssyndrom.** Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Fieber, Atemprobleme, Ausschlag, Schwindel oder Schwindelgefühl, rasche Gewichtszunahme, Schwellung von Armen oder Beinen. Die genannten Symptome können Anzeichen des so genannten Differenzierungssyndroms sein (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen).
- **Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES).** Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie einen Krampfanfall, sich rasch verstärkende Kopfschmerzen, Verwirrtheit, oder andere Sehstörungen bekommen. Gelegentlich wurde bei mit Xospata behandelten Patienten über eine Erkrankung des Gehirns mit dem Namen PRES berichtet (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen).
- **Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung).** Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Veränderung Ihres Herzschlags bemerken oder wenn Sie sich schwindelig, benommen oder schwach fühlen. Xospata kann ein Herzproblem hervorrufen, das QT-Verlängerung genannt wird (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen).

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Durchfall
- Übelkeit
- Verstopfung
- Müdigkeit
- Schwellung aufgrund einer Wassereinlagerung (Ödem)
- Energiemangel, Schwäche (Asthenie)
- auffällige Ergebnisse bei Bluttests: hohe Blutspiegel der Kreatinphosphokinase (zeigt die Muskel- oder Herzfunktion an), der Alaninaminotransferase (ALT), der Aspartataminotransferase (AST) und/oder der alkalischen Phosphatase (zeigen die Leberfunktion an)
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Husten
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Schwindelgefühl
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz herum, die in schweren Fällen die Fähigkeit des Herzens, Blut zu pumpen, vermindern kann (Perikarderguss)
- ein unbestimmtes Gefühl von Unbehagen, Unwohlsein
- eine schwere, lebensbedrohliche allergische Reaktion, z. B. Schwellung im Mund, an der Zunge, im Gesicht und im Rachen, Jucken, Quaddeln (anaphylaktische Reaktion)
- Muskelsteifheit

- Verringerung der Urinmenge, Schwellungen in den Beinen (Anzeichen einer plötzlichen Nierenschädigung)
- Entzündung des Herzens (Perikarditis)
- Herzversagen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xospata aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xospata enthält
- Der Wirkstoff ist Gilteritinib. Jede Filmtablette enthält 40 mg Gilteritinib (als Fumarat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Hydroxypropylcellulose, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Macrogol 8000, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

Wie Xospata aussieht und Inhalt der Packung
Xospata 40 mg Filmtabletten (Tabletten) sind runde, hellgelbe Filmtabletten mit der Prägung des Firmenlogos und „235“ auf einer Seite der Tablette.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen verpackt und stehen in Packungsgrößen zu 84 Filmtabletten (4 Blisterpackungen à 21 Filmtabletten) zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

Hersteller
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

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

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

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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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)40650 15 00

Τηλ: +30 210 8189900

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet in <{MM.JJJJ}>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.