

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xospata 40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg gilteritinib (som fumarat).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).
Rund, lysegul filmdrasjert tablett på ca. 7,1 mm, preget med firmalogo og '235' på samme side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xospata er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Xospata skal igangsettes og føres tilsyn med av en lege som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Før gilteritinib tas, må pasienter med residiverende eller refraktær AML ha fått bekreftet FMS-liknende tyrosinkinase 3-mutasjon (FLT3) (intern tandemduplikasjon (ITD) eller tyrosinkinasedomene (TKD)) ved hjelp av en validert test.

Xospata kan igangsettes på nytt hos pasienter etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) (se tabell 1).

Dosering

Anbefalt startdose er 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig.

Laboratorietester, inkludert kreatinfosfokinase, bør vurderes før igangsetting av behandling, på dag 15 og månedlig under behandlingen (se pkt. 4.4).

Det bør utføres elektrokardiogram (EKG) før igangsetting av gilteritinib-behandling, på dag 8 og 15 i syklus 1 og før oppstart av de neste tre etterfølgende månedene med behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kvinner som kan bli gravide skal anbefales å ta en graviditetstest innen 7 dager før behandlingsstart med Xospata (se pkt. 4.4 og 4.6)

Behandlingen skal fortsette til pasienten ikke lenger har noen klinisk nytteverdi av Xospata, eller til uakseptabel toksisitet forekommer. Responsen kan være forsinket, så det bør vurderes å fortsette behandlingen med forskrevet dose i opptil seks måneder i påvente av klinisk respons. Dersom responsen uteblir [pasienten ikke når samlet komplett remisjon (CRc)] etter 4 ukers behandling, kan dosen økes til 200 mg (fem 40 mg tabletter) én gang daglig, dersom dette tolereres eller er klinisk begrunnet.

Tabell 1: Anbefalinger for doseavbrudd, dosereduksjon og seponering av Xospata hos pasienter med residiverende eller refraktær AML

Kriterier	Xospata-dosering
Differensieringssyndrom	- Hvis differensieringssyndrom mistenkes, administrer kortikosteroider og igangsett hemodynamisk overvåking (se pkt. 4.4). - Avbryt gilteritinib hvis alvorlige tegn og/eller symptomer vedvarer i mer enn 48 timer etter igangsetting av kortikosteroider. - Gjenoppta gilteritinib ved samme dose når tegn og symptomer forbedres til grad 2^a eller lavere.
Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom	Seponer gilteritinib.
QTcF-intervall > 500 millisekund	- Avbryt gilteritinib. - Gjenoppta gilteritinib med en redusert dose (80 mg eller 120 mg^b) når QTcF-intervallet igjen er innenfor 30 millisekund fra baseline eller ≤ 480 millisekund.
QTcF-intervall økt med > 30 millisekund på EKG på dag 8 i syklus 1	- Bekreft med EKG på dag 9. - Dersom bekreftet, vurderes dosereduksjon til 80 mg.
Pankreatitt	- Avbryt gilteritinib til symptomene på pankreatitt er borte. - Gjenoppta behandling med gilteritinib med en redusert dose (80 mg eller 120 mg^b).
Annen toksisitet av grad 3 ^a eller høyere som anses som relatert til behandlingen.	- Avbryt gilteritinib til tegn på toksisitet forsvinner eller forbedres til grad 1^a. - Gjenoppta behandling med gilteritinib med en redusert dose (80 mg eller 120 mg^b).
Planlagt HSCT	- Avbryt behandling med gilteritinib én uke før administrasjon av kondisjoningsregimet for HSCT. - Behandling kan gjenopptas 30 dager etter HSCT hvis engraftment var vellykket, pasienten ikke hadde akutt transplantat-mot-vert-sykdom grad ≥ 2 og var i CRc^c.

- a. Grad 1 er lett, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig, grad 4 er livstruende.
- b. Døgndosen kan reduseres fra 120 mg til 80 mg eller fra 200 mg til 120 mg.
- c. CRc defineres som remisjonsfrekvensen for alle CR (se definisjon av CR i pkt. 5.1), CRp [oppnådd CR bortsett fra ufullstendig normalisering av trombocytter (< 100 x 10⁹/l)] og CRi (oppnådd alle kriterier for CR bortsett fra ufullstendig hematologisk normalisering med gjenværende nøytropeni < 1 x 10⁹/l med eller uten fullstendig normalisering av trombocytter).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som er ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. Xospata er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon, da sikkerhet og effekt ikke er vurdert hos denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xospata hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data. På grunn av binding til 5HT_{2B} *in vitro* (se pkt. 4.5) kan utviklingen av hjertet potensielt bli påvirket hos pasienter under 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Xospata er til oral bruk.

Tablettene kan tas med eller uten mat. De skal svelges hele med vann og skal ikke deles eller knuses. Xospata skal administreres ved omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis det hoppes over en dose eller den ikke tas til vanlig tid, skal dosen administreres så snart som mulig på den samme dagen, og pasienten skal følge vanlig plan neste dag. Hvis pasienten kaster opp etter at dosen er tatt, skal pasienten ikke ta en ny dose, men skal følge vanlig plan neste dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Differensieringssyndrom

Gilteritinib har vært forbundet med differensieringssyndrom (se pkt. 4.8). Differensieringssyndrom er forbundet med hurtig proliferasjon og differensiering av myeloide celler og kan være livstruende eller dødelig uten behandling. Symptomer på og kliniske funn ved differensieringssyndrom omfatter feber, dyspné, hydrothorax, perikardeffusjon, lungeødem, hypotensjon, rask vektøkning, perifert ødem, utslett og renal dysfunksjon.

Hvis differensieringssyndrom mistenkes, skal kortikosteroidbehandling igangsettes sammen med hemodynamisk overvåking til symptomene forsvinner. Hvis alvorlige tegn og/eller symptomer vedvarer i over 48 timer etter igangsetting av kortikosteroider, må gilteritinib avbrytes til tegnene og symptomene ikke lenger er alvorlige (se pkt. 4.2 og 4.8).

Kortikosteroider kan trappes ned etter at symptomene er borte og bør administreres i minst 3 dager. Hvis kortikosteroidbehandlingen seponeres for tidlig, kan symptomer på differensieringssyndrom gjenoppstå.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Det har blitt rapportert om posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos pasienter som får gilteritinib (se pkt. 4.8). PRES er en sjelden, reversibel, neurologisk lidelse som kan opptre med symptomer som utvikler seg raskt, inkludert anfall, hodepine, forvirring, synsforstyrrelser og neurologiske forstyrrelser, med eller uten assosiert hypertensjon og endret mental status. Hvis PRES mistenkes, må det bekreftes ved bildediagnostikk av hjernen, fortrinnsvis ved MR-skanning (magnetisk resonanstomografi). Det anbefales å seponere gilteritinib hos pasienter som utvikler PRES (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forlenget QT-intervall

Gilteritinib har vært forbundet med forlenget QT-intervall (se pkt. 4.8 og 5.1). QT-forlengelse kan observeres i de tre første månedene av behandling med gilteritinib. Det bør derfor utføres elektrokardiogram (EKG) før igangsetting av behandling, på dag 8 og 15 i syklus 1, og før oppstart av de neste tre etterfølgende månedene med behandling. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med relevant hjertehistorikk. Hypokalemi eller hypomagnesemi kan øke risikoen for QT-forlengelse. Hypokalemi eller hypomagnesemi bør derfor korrigeres før og under behandling med gilteritinib.

Gilteritinib skal avbrytes hos pasienter som har et QTcF > 500 millisekund (se pkt. 4.2).

Beslutningen om å gjenoppta gilteritinib-behandling etter et tilfelle av QT-forlengelse skal baseres på en grundig vurdering av nytte og risiko. Hvis gilteritinib gjenopptas med redusert dose, skal EKG utføres etter 15 dagers behandling, og før start av de neste tre påfølgende månedene med behandling. I kliniske studier hadde 12 pasienter QTcF > 500 millisekund. Tre pasienter avbrøt og igangsatte behandling på nytt uten tilbakevending av QT-forlengelse.

Pankreatitt

Det har blitt rapportert om pankreatitt. Pasienter som utvikler tegn og symptomer som tyder på pankreatitt, må evalueres og overvåkes. Gilteritinib skal avbrytes og kan gjenopptas ved en redusert dose når tegnene og symptomene på pankreatitt er borte (se pkt. 4.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for gilteritinib kan øke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. Pasienter bør overvåkes nøye for toksisitet under administrering av gilteritinib (se pkt. 5.2).

Interaksjoner

Samtidig administrasjon av CYP3A/P-gp-induktorer kan føre til redusert gilteritinib-eksponering og dermed til en risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av gilteritinib med sterke CYP3A4/P-gp-induktorer bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet når gilteritinib forskrives samtidig med legemidler som er sterke hemmere av CYP3A, P-gp og/eller brystkreftresistensprotein (BCRP), fordi det kan øke eksponeringen for gilteritinib. Det bør vurderes alternative legemidler som ikke er sterke hemmere av CYP3A, P-gp og/eller BCRP-aktivitet. I situasjoner der det ikke finnes tilfredsstillende terapeutiske alternativer, skal pasientene overvåkes nøye for toksisiteter under administrasjon av gilteritinib (se pkt. 4.5).

Gilteritinib kan redusere virkningene av legemidler som virker på 5HT_{2B}-reseptorer eller uspesifikke sigmareseptorer. Samtidig bruk av gilteritinib og disse produktene bør derfor unngås med mindre bruk anses som avgjørende for behandling av pasienten (se pkt. 4.5).

Embryoføtal toksisitet og prevensjon

Gravide kvinner må informeres om den potensielle risikoen for fosteret (se pkt. 4.6 og 5.3). Kvinner som kan bli gravide, må rådes til å ta en graviditetstest innen sju dager før oppstart av behandling med gilteritinib, og til å bruke effektiv prevensjon under behandling med gilteritinib og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, bør i tillegg bruke en barrieremetode som prevensjon. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, må rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter den siste dosen med gilteritinib.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Gilteritinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A-enzym, som kan induseres eller hemmes av en rekke legemidler som administreres samtidig.

Virknninger av andre legemidler på Xospata

CYP3A/P-gp-induktorer

Samtidig bruk av Xospata og sterke CYP3A/P-gp-induktorer (f.eks. fenytoin, rifampin og johannesurt) må unngås, fordi de kan senke plasmakonsentrasjonen av gilteritinib. Hos friske forsøkspersoner senket samtidig administrasjon av rifampicin (600 mg), en sterk CYP3A/P-gp-induktor, og én enkelt dose gilteritinib på 20 mg ved steady-state henholdsvis gjennomsnittlig C_{max} for gilteritinib med 27 % og gjennomsnittlig AUC_{inf} med 70 %, sammenlignet med forsøkspersoner som kun fikk administrert én dose av gilteritinib (se pkt. 4.4).

CYP3A, P-gp- og/eller BCRP-hemmere

Sterke hemmere av CYP3A, P-gp og/eller BCRP (f.eks. vorikonazol, itraconazol, posakonazol, klaritromycin, erytromycin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azitromycin) kan øke plasmakonsentrasjonene av gilteritinib. En dose av 10 mg gilteritinib administrert samtidig med itraconazol (200 mg én gang daglig i 28 dager), som er en sterk CYP3A, P-gp- og BCRP-hemmer, til friske forsøkspersoner resulterte i en økning på ca. 20 % i gjennomsnittlig C_{max} og en økning på 2,2 ganger i gjennomsnittlig AUC_{inf} i forhold til forsøkspersoner som kun fikk administrert én dose av gilteritinib. Gilteritinib-eksponeringen økte med ca. 1,5 ganger hos pasienter med residiverende eller refraktær AML, når gilteritinib ble administrert samtidig med en sterk CYP3A, P-gp- og/eller BCRP-hemmer (se pkt. 4.4).

Virkninger av Xospata på andre legemidler

Gilteritinib som hemmer eller induktor

Gilteritinib er ikke en hemmer eller induktor av CYP3A4 eller en hemmer av MATE1 *in vivo*. Farmakokinetikken av midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) ble ikke signifikant påvirket (C_{max} og AUC økte med ca. 10 %) etter administrasjon av gilteritinib (300 mg) én gang daglig i 15 dager hos pasienter med FLT3-mutert, residiverende eller refraktær AML. Farmakokinetikken av cefaleksin (et sensitivt MATE1-substrat) ble heller ikke signifikant påvirket (C_{max} og AUC falt med mindre enn 10 %) etter administrasjon av gilteritinib (200 mg) én gang daglig i 15 dager hos pasienter med FLT3-mutert, residiverende eller refraktær AML.

Gilteritinib er en P-gp-, BCRP- og OCT1-hemmer *in vitro*. Ettersom det ikke finnes tilgjengelige kliniske data, kan det ikke utelukkes at gilteritinib kan hemme disse transportørene ved en terapeutisk dose. Det må utvises forsiktighet når gilteritinib administreres samtidig med substrater av P-gp (som digoksin, dabigatraneteksilat), BCRP (som mitoksantron, metotreksat, rosuvastatin) og OCT1 (som metformin).

5HT_{2B}-reseptorer eller uspesifikke sigmareseptorer

Basert på *in vitro*-data kan gilteritinib redusere effekten av legemidler som virker på 5HT_{2B}-reseptorer eller uspesifikke sigmareseptorer (selektive serotoninreopptakshemmere f.eks. escitalopram, fluoksetin, sertralin). Unngå samtidig bruk av disse legemidlene og gilteritinib, med mindre bruken anses som avgjørende for behandlingen av pasienten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon for menn og kvinner

Det anbefales at kvinner som kan bli gravide, tar en graviditetstest sju dager før igangsetting av behandling med gilteritinib. Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke sikker prevensjon (metoder som gjør det mindre enn 1 % sannsynlig å bli gravid) under og opptil 6 måneder etter behandling. Det er ukjent om gilteritinib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler i tillegg bruke en barrieremetode som prevensjon. Menn som kan gjøre en kvinne gravid, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter den siste dosen med gilteritinib (se pkt. 4.4).

Graviditet

Gilteritinib kan forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner. Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av gilteritinib hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier på rotter har vist at gilteritinib forårsaket redusert fostervekst, embryoføtale dødsfall og teratogenisitet (se pkt. 5.3). Gilteritinib er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om gilteritinib eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist at gilteritinib og dets metabolitter blir skilt ut i melk hos diende rotter og har vist distribusjon til vev hos rotteunger via melken (se pkt. 5.3).

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med gilteritinib og i minst to måneder etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende virkningen av gilteritinib på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gilteritinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har vært rapportert om svimmelhet hos pasienter som tar gilteritinib, og det bør tas i betraktning under vurderingen av en pasients evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten ved Xospata ble vurdert hos 319 pasienter med residiverende eller refraktær AML, som har mottatt minst én dose av 120 mg gilteritinib.

De vanligste bivirkningene med gilteritinib var økt nivå av alanin-aminotransferase (ALAT) (82,1 %), økt nivå av aspartat-aminotransferase (ASAT) (80,6 %), økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet (68,7 %), økt nivå av kreatinfosfokinase i blodet (53,9 %), diaré (35,1 %), fatigue (30,4 %), kvalme (29,8 %), forstoppelse (28,2 %), hoste (28,2 %), perifert ødem (24,1 %), dyspné (24,1 %), svimmelhet (20,4 %), hypotensjon (17,2 %), smerter i ekstremiteter (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) og myalgi (12,5 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var akutt nyreskade (6,6 %), diaré (4,7 %), økt nivå av ALAT (4,1 %), dyspné (3,4 %), økt nivå av ASAT (3,1 %) og hypotensjon (2,8 %). Andre klinisk signifikante alvorlige bivirkninger omfattet differensieringssyndrom (2,2 %), forlenget QT-intervall i elektrokardiogram (0,9 %) og posterior reversibelt encefalopatisyndrom (0,6 %).

Bivirkningstabell

I listen under er bivirkninger som er observert under kliniske studier, listet opp etter MedDRA organklasser og etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). I hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

MedDRA organklasser Foretrukket term	Alle grader %	Grad ≥ 3 %	Frekvenskategori
Forstyrrelser i immunsystemet			
Anafylaktisk reaksjon	1,3	1,3	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	20,4	0,3	Svært vanlige
Posterior reversibelt encefalopatisyndrom	0,6	0,6	Mindre vanlige
Hjertesykdommer			
Forlenget QT-intervall under elektrokardiogram	8,8	2,5	Vanlige

MedDRA organklasser Foretrukket term	Alle grader %	Grad ≥3 %	Frekvenskategori
Perikardeffusjon	4,1	0,9	Vanlige
Perikarditt	1,6	0	Vanlige
Hjertesvikt	1,3	1,3	Vanlige
Karsykdommer			
Hypotensjon	17,2	7,2	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Hoste	28,2	0,3	Svært vanlige
Dyspné	24,1	4,4	Svært vanlige
Differensieringssyndrom	3,4	2,2	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré	35,1	4,1	Svært vanlige
Kvalme	29,8	1,9	Svært vanlige
Forstoppelse	28,2	0,6	Svært vanlige
Sykdommer i lever og galleveier			
Økt nivå av alanin-aminotransferase*	82,1	12,9	Svært vanlige
Økt nivå av aspartat-aminotransferase*	80,6	10,3	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Økt nivå av kreatinfosfokinase i blodet*	53,9	6,3	Svært vanlige
Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet*	68,7	1,6	Svært vanlige
Smerter i ekstremiteter	14,7	0,6	Svært vanlige
Artralgi	12,5	1,3	Svært vanlige
Myalgi	12,5	0,3	Svært vanlige
Smerter i muskler og skjelett	4,1	0,3	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Akutt nyreskade	6,6	2,2	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue	30,4	3,1	Svært vanlige
Perifert ødem	24,1	0,3	Svært vanlige
Asteni	13,8	2,5	Svært vanlige
Malaise	4,4	0	Vanlige

* Frekvensen er basert på sentrallaboratorieverdier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Differensieringssyndrom

Av 319 pasienter behandlet med Xospata i de kliniske studiene, opplevde 11 (3 %) differensieringssyndrom. Differensieringssyndrom er assosiert med hurtig proliferasjon og differensiering av myeloide celler og kan være livstruende eller dødelig uten behandling. Symptomer på og kliniske funn ved differensieringssyndrom hos pasienter behandlet med Xospata omfattet feber, dyspné, hydrothorax, perikardeffusjon, lungeødem, hypotensjon, rask vektøkning, perifert ødem, utslett og renal dysfunksjon. I noen tilfeller oppstod samtidig akutt febril nøytrofil dermatose. Differensieringssyndrom oppsto så tidlig som etter én dag og opptil 82 dager etter igangsetting av Xospata, og har blitt observert med eller uten samtidig leukocytose. Av de 11 pasientene som opplevde differensieringssyndrom, ble 9 (82 %) bedre etter behandling eller etter at behandling med Xospata ble avbrutt. Se pkt. 4.2 og 4.4 for anbefalinger ved tilfeller av mistenkt differensieringssyndrom.

PRES

Av de 319 pasientene behandlet med Xospata i de kliniske studiene, opplevde 0,6 % posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES er en sjelden, reversibel, nevrologisk lidelse som kan vise seg med symptomer som utvikler seg raskt, inkludert anfall, hodepine, forvirring, synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser, med eller uten assosiert hypertensjon. Symptomer har blitt borte etter seponert behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

QT-forlengelse

Av de 317 pasientene som ble behandlet med 120 mg Xospata med en QTc-verdi etter baseline i kliniske studier, hadde 4 pasienter (1 %) en QTcF > 500 millisekund. I tillegg, målt på alle doser, hadde 12 pasienter (2,3 %) med residiverende eller refraktær AML et maksimalt QTcF-intervall etter baseline på > 500 millisekund (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent spesifikk antidot mot Xospata. Ved en overdosering bør behandlingen med Xospata stoppes. Pasientene må overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk og støttende behandling igangsettes. Det må tas hensyn til den lange halveringstiden som er estimert til 113 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX13

Virkningsmekanisme

Gilteritinibfumarat er en FLT3- og AXL-hemmer.

Gilteritinib hemmer FLT3-reseptorsignaler og -proliferasjon i celler som uttrykker FLT3 eksogent, inkludert FLT3-ITD, FLT3-D835Y og FLT3-ITD-D835Y, og det induserer apoptose i leukemiske celler som uttrykker FLT3-ITD.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med residiverende eller refraktær AML som fikk 120 mg gilteritinib, ble det observert en betydelig (> 90 %) hemming av fosforyleringen av FLT3, som både var rask (innen 24 timer etter første dose) og vedvarende, karakterisert av en *ex vivo* PIA-test (*plasma inhibitory activity assay*).

Forlenget QT-intervall

Det ble observert en konsentrasjonsrelatert økning i endring av QTcF fra baseline på tvers av gilteritinib-dosene fra 20 til 450 mg. Den forventede gjennomsnittlige endringen av QTcF fra baseline ved gjennomsnittlig steady-state $C_{\max}$ (282,0 ng/ml) ved daglig dose på 120 mg var 4,96 millisekund med en øvre ensidig 95 % KI = 6,20 millisekund.

Klinisk effekt og sikkerhet

Residiverende eller refraktær AML

Sikkerhet og effekt ble vurdert i den aktiv-kontrollerte fase 3-studien (2215-CL-0301).

ADMIRAL-studien (2215-CL-0301)

ADMIRAL-studien er en åpen, randomisert klinisk multisenterstudie i fase 3 med voksne pasienter med FLT3-mutert, residiverende eller refraktær AML som har blitt konstatert ved hjelp av LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. I denne studien ble 371 pasienter randomisert i forholdet 2:1 til å motta gilteritinib eller en av de følgende salvage-kjemoterapiene (247 i gilteritinib-gruppen og 124 i gruppen som fikk salvage-kjemoterapi):

- 20 mg cytarabin to ganger daglig ved subkutan injeksjon (s.c.) eller intravenøs infusjon (i.v.) i 10 dager (dag 1 til og med 10) (LoDAC)
- 75 mg/m² azacitidin én gang daglig s.c. eller i.v. i 7 dager (dag 1 til og med 7)
- 8 mg/m² mitoksantron, 100 mg/m² etoposid og 1000 mg/m² cytarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 1 til og med 5) (MEC)
- 300 mikrog/m² granulocyttkolonistimulerende faktor én gang daglig s.c. i 5 dager (dag 1 til og med 5), 30 mg/m² fludarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 2 til og med 6), 2000 mg/m² cytarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 2 til og med 6), 10 mg/m² idarubicin én gang daglig i.v. i 3 dager (dag 2 til og med 4) (FLAG-Ida).

Pasientene som ble inkludert i studien, hadde residiv eller var refraktære etter førstelinje AML-behandling og ble stratifisert ut fra respons på tidligere AML-behandling og forhåndsvalgt kjemoterapi, dvs. høy eller lav intensitet. Pasienter med ulike AML-relaterte cytogenetiske abnormaliteter ble inkludert i studien, mens pasienter med akutt promyelocytteleukemi (APL) eller behandlingsrelatert AML ble ekskludert.

Seksten pasienter ble randomisert, men ikke behandlet i studien (1 pasient i gilteritinib-gruppen og 15 pasienter i kjemoterapi-gruppen). Gilteritinib ble gitt oralt ved en startdose på 120 mg daglig inntil uakseptabel toksisitet eller mangel på klinisk nytteverdi. Dosereduksjoner var tillatt for å håndtere bivirkninger, og doseøkninger var tillatt for de pasientene som ikke responderte på startdosen på 120 mg.

Av pasientene som ble forhåndsvalgt til å få salvage-kjemoterapi, ble 60,5 % randomisert til høy intensitet og 39,5 % til lav intensitet. MEC og FLAG-Ida ble gitt i opptil to sykluser, avhengig av responsen på den første syklusen. LoDAC og azacitidin ble gitt i kontinuerlige 4-ukers sykluser inntil uakseptabel toksisitet eller mangel på klinisk nytteverdi.

Demografiske karakteristika og karakteristika ved baseline var velbalansert mellom de to behandlingsgruppene. Medianalderen ved randomisering var 62 år (fra 20 til 84 år) i gilteritinib-gruppen og 62 år (fra 19 til 85 år) i gruppen som fikk salvage-kjemoterapi. I studien var 42 % av pasientene 65 år eller eldre, og 12 % var 75 år eller eldre. 54 % av pasientene var kvinner. De fleste pasientene i studien var av europeisk avstamning (kaukasiere) (59,3 %), 27,5 % var asiatiske, 5,7 % var svarte, 4 % var av andre etnisiteter og 3,5 % var ikke kjent. De fleste pasientene (83,8 %) hadde en score på 0 eller 1 i ECOG-ytelsesstatus. Pasientene hadde følgende bekreftede mutasjoner: Kun FLT3-ITD (88,4 %), kun FLT3-TKD (8,4 %) eller både FLT3-ITD og FLT3-TKD (1,9 %). 12 % av pasientene hadde fått tidligere behandling med en annen FLT3-hemmer. De fleste pasientene hadde AML med intermediær cytogenetisk risiko (73 %), 10 % hadde høy risiko, 1,3 % hadde gunstig og 15,6 % hadde uklassifisert cytogenetikk.

Før behandling med gilteritinib hadde 39,4 % av pasientene primær refraktær AML, og de fleste av disse pasientene var klassifisert som refraktære etter 1 syklus av induksjonsbehandling med kjemoterapi, 19,7 % hadde residiverende AML etter en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), og 41 % hadde residiverende AML uten allogen HSCT.

Det primære effektendepunktet for endelig analyse var OS (total overlevelse) i intent-to-treat-populasjonen (ITT) målt fra randomiseringsdatoen til dødsfall av en hvilken som helst årsak (antall analyserte hendelser var 261). Pasientene som ble randomisert til gilteritinib-gruppen, hadde betydelig lengre overlevelse sammenlignet med kjemoterapi-gruppen (HR 0,637; 95 % KI 0,490-0,830; ensidig p-verdi: 0,0004). Median OS var 9,3 måneder for pasientene som fikk gilteritinib og 5,6 måneder for dem som fikk kjemoterapi. Effekten ble ytterligere støttet av antallet av komplett remisjon (CR) / komplett remisjon med delvis hematologisk bedring (CRh) (tabell 3, figur 1).

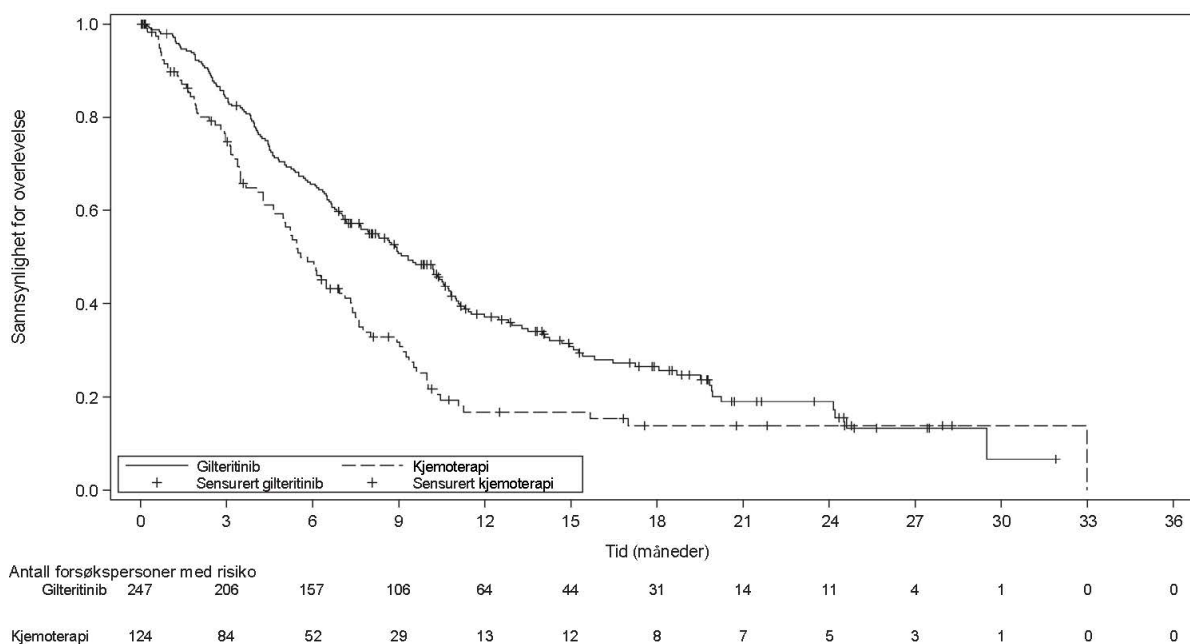
Tabell 3: Total overlevelse og komplett remisjon hos pasienter med residiverende eller refraktær AML i ADMIRAL-studien

	Gilteritinib (N=247)	Kjemoterapi (N=124)
Total overlevelse		
Dødsfall, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Median i måneder (95 % KI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Fareforhold (95 % KI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-verdi (ensidig)	0,0004	
Overlevelsesfrekvens ved 1 år, % (95 % KI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Komplett remisjon		
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: konfidensintervall

- CR ble definert som absolutt nøytrofittall $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$, normal benmargdifferensial med $< 5\%$ blaster, må ha vært røde blodceller, uavhengig av trombocyttransfusjon og uten evidens for ekstramedullær leukemi.
- Raten for 95 % KI ble beregnet ved hjelp av den eksakte metoden basert på binominal fordeling.
- CRh ble definert som benmargsblaster $< 5\%$, absolutt nøytrofittall ved delvis hematologisk bedring på $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 50 \times 10^9/l$, uten evidens for ekstramedullær leukemi og kunne ikke vært klassifisert som CR.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i ADMIRAL-studien



For pasientene som oppnådde CR/CRh var mediantid til første respons 3,7 måneder (intervall: 0,9 til 10,6 måneder) i gilteritinib-gruppen og 1,2 måneder (intervall: 1 til 2,6 måneder) i gruppen som fikk salvage-kjemoterapi. Mediantid til beste respons av CR/CRh var 3,8 måneder (intervall: 0,9 til 16 måneder) i gilteritinib-gruppen og 1,2 måneder (intervall: 1 til 2,6 måneder) i gruppen som fikk salvage-kjemoterapi.

CHRYSLIS-studien (2215-CL-0101)

Den understøttende fase 1/2 doseeskaleringsstudien 2215-CL-0101 omfattet 157 pasienter med FLT3-mutert AML som hadde blitt behandlet med enten 1 eller > 1 tidligere linjer av behandling i gruppen som fikk kombinasjonsdose (dvs. 80 mg, 120 mg eller 200 mg); 31,2 % fikk 1 tidligere linje av behandling og 68,8 % fikk > 1 tidligere linje av behandling.

Responsraten (CR/CRh) som ble observert i Studie 2215-CL-0101 hos pasienter som fikk mer enn 1 tidligere linje av behandling, var 21,4 % og 15,7 % for henholdsvis dosen på 120 mg og de kombinerte dosenivåene. Median OS var 7,2 måneder og 7,1 måneder for henholdsvis 120 mg dose og de kombinerte dosenivåene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xospata i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av gilteritinib er det observert høyeste plasmakonsentrasjon ved medianen for $t_{\max}$ mellom cirka 4 og 6 timer hos friske frivillige og pasienter med residiverende eller refraktær AML. Gilteritinib gjennomgår førsteordensabsorpsjon med en estimert absorpsjonshastighet (k_a) på $0,43 \text{ t}^{-1}$ med en tidsforsinkelse på 0,34 timer basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell. Medianen for maksimumskonsentrasjonen ($C_{\max}$) ved steady state er 282,0 ng/ml (CV % = 50,8), og området under plasmakonsentrasjonskurven i løpet av et doseringsintervall på 24 timer (AUC_{0-24}) er 6180 ng t/ml (CV % = 46,4) etter behandling med 120 mg gilteritinib én gang daglig. Plasmanivåer på steady-state nås i løpet av 15 dager med behandling én gang daglig med ca. 10 gangers akkumulering.

Påvirkning fra mat

Hos friske voksne falt $C_{\max}$ og AUC for gilteritinib med henholdsvis ca. 26 % og mindre enn 10 % når én enkelt dose på 40 mg gilteritinib ble administrert samtidig med et fettriikt måltid, sammenlignet med gilteritinib-eksponeringen i fastende tilstand. Medianen for $t_{\max}$ ble forsinket 2 timer når gilteritinib ble administrert sammen med et fettriikt måltid.

Distribusjon

Populasjonsestimatet av det sentrale og perifere distribusjonsvolumet var henholdsvis 1092 l og 1100 l. Disse dataene indikerer at gilteritinib i stor grad distribueres utenfor plasma, noe som kan tyde på omfattende distribusjon i vev. Bindingen av plasmaproteiner *in vivo* hos mennesker er ca. 90 %, og gilteritinib binder seg hovedsakelig til albumin.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data metaboliseres gilteritinib hovedsakelig via CYP3A4. Hovedmetabolittene hos mennesker omfatter M17 (dannes via N-dealkylering og oksidering), M16 og M10 (begge dannes via N-dealkylering) og ble observert hos dyr. Ingen av disse tre metabolittene overskred 10 % av den samlede eksponeringen for morstoffet. Den farmakologiske aktiviteten til metabolittene mot FLT3- og AXL-reseptorene er ikke kjent.

Interaksjoner mellom legemiddel og transportører

In vitro-eksperimenter har vist at gilteritinib er et substrat av P-gp og BCRP. Gilteritinib kan potensielt hemme BCRP, P-gp og OCT1 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Etter én enkelt dose av [^{14}C]-gilteritinib ble gilteritinib hovedsakelig utskilt i feces, der 64,5 % av den totale administrerte dosen ble gjenfunnet i feces. Ca. 16,4 % av den totale dosen ble utskilt i urinen som uendret legemiddel og metabolitter. Plasmakonsentrasjonene av gilteritinib falt bi-eksponentielt

med en estimert gjennomsnittlig halveringstid for populasjonen på 113 timer. Den estimerte angivelige clearance (CL/F) basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen er 14,85 l/t.

Linearitet/non-linearitet

Generelt utviser gilteritinib lineær, doseproporsjonal farmakokinetikk etter administrering av én enkelt dose og flere doser i doseintervaller fra 20 til 450 mg hos pasienter med residiverende eller refraktær AML.

Spesielle populasjoner

Det ble utført en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å evaluere påvirkningen av interne og eksterne kovariater på forventet eksponering av gilteritinib hos pasienter med residiverende eller refraktær AML. Kovariat-analysen tydet på at alder (20 år til 90 år) og kroppsvekt (36 kg til 157 kg) var statistisk signifikant, men den forventede endringen i eksponering for gilteritinib var mindre enn 2 ganger.

Nedsatt leverfunksjon

Virkingen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til gilteritinib ble undersøkt hos forsøkspersoner med lett (Child-Pugh Class A) og moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. Resultatene tyder på at eksponeringen for ubundet gilteritinib hos forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon kan sammenlignes med den som ble observert hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Effektene av lett nedsatt leverfunksjon (som definert av NCI-ODWG) på eksponeringen for gilteritinib ble også vurdert ved hjelp av den populasjonsfarmakokinetiske modellen, og resultatene viser at det er liten forskjell i forventet eksponering for gilteritinib ved steady-state i forhold til en typisk pasient med residiverende eller refraktær AML og normal leverfunksjon.

Gilteritinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til gilteritinib ble vurdert hos fem forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15 - < 30 ml/min) og hos fire forsøkspersoner med terminal nyresvikt (CrCl < 15 ml/min). Det ble observert en 1,4 ganger økning i gjennomsnittlig $C_{\max}$ og en 1,5 ganger økning i gjennomsnittlig $AUC_{\inf}$ for gilteritinib hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (n = 8) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende bivirkninger er ikke observert i kliniske studier, men er sett i dyreforsøk (sikkerhetsfarmakologi/toksisitet ved gjentatt dosering) ved eksponeringsnivåer som tilsvarer kliniske eksponeringsnivåer, og kan muligens være klinisk relevante:

Sikkerhetsfarmakologi

Hos rotter ble det observert nedsatt urinering ved 30 mg/kg og høyere og nedsatt avføring ved 100 mg/kg. Hos hunder ble det observert positivt okkult blod i avføring ved 10 mg/kg og høyere, en reduksjon av kalsiumkonsentrasjonen i blodet ved 30 mg/kg samt spyttsekresjon, og en økning etterfulgt av en reduksjon av kalsiumkonsentrasjonen i blodet ved 100 mg/kg. Disse endringene ble observert ved plasmaeksponeringsnivåer som tilsvarte eller var lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene. En mulig klinisk relevans av disse funnene er ikke kjent.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudiene ved gjentatt dosering hos rotter og hunder, var målorganene for toksisiteten mage-tarmkanalen (blødning hos hunder), det lymfohematopoietiske systemet (lymfocyttnekrose og hypocellularitet i beinmarg med endringer i hematologiske parametre), øynene (inflammasjon og uklare linser hos rotter, fundusfargeendringer hos hunder, retinal vakuolisering), lungene (interstitiell pneumoni hos rotter og inflammasjon hos hunder), nyrene (renaltubulære endringer med en positiv reaksjon på okkult blod i urinen) og leveren (hepatocyttevakuolisering), urinblæren (epitelvakuolisering), epitelvev (ulcus og inflammasjon) og fosfolipidose (lunge og nyrer hos rotter). Disse endringene ble observert ved plasmaeksponeringsnivåer som tilsvarte eller var lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene. Det var indikasjon på reversibilitet av de fleste av endringene ved utgangen av en restitusjonsperiode på 4 uker. En mulig klinisk relevans av disse funnene er ikke kjent.

Gentoksisitet

Gilteritinib induserte ikke genmutasjon eller kromosomavvik *in vitro*. Mikronukleusanalysen *in vivo* viste at gilteritinib har potensial til å inducere mikronuklei hos mus.

Reproduksjonstoksisitet

Gilteritinib viste redusert fostervekst og induserte embryoføtale dødsfall og teratogenisitet i studiene av embryoføtal utvikling hos rotter ved eksponeringsnivåer som tilsvarer kliniske eksponeringsnivåer. Det ble vist overgang av gilteritinib i placenta hos rotte, ved at overføring av radioaktivitet til fosteret tilsvarte det som ble observert i morens plasma.

Gilteritinib ble utskilt i melken hos diegivende rotter, med konsentrasjoner i morsmelken som var høyere enn i plasma hos mor. Gilteritinib ble distribuert via morsmelken til ulike vev, bortsett fra hjernen, hos diende rotter.

Toksisitetsstudie med unge dyr

I toksisitetsstudien med unge rotter var det laveste dødelige dosenivået 2,5 mg/kg/dag, noe som var mye lavere enn for voksne rotter (20 mg/kg/dag). Mage-tarm-kanalen ble identifisert som ett av målorganene, på samme måte som hos voksne rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)
Hydroksypropylcellulose
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Talkum
Makrogol
Titandioksid
Gul jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av OPA/aluminium/PVC/aluminium med 21 filmdrasjerte tabletter.

Hver pakning inneholder 84 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1399/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. oktober 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Xospata i hvert medlemsland, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale myndigheter om innholdet i og formatet på opplæringsmateriellet for leger, inklusiv kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og alle andre aspekter ved programmet. Pasientkortet vil bli integrert i pakningen, og innholdet bestemmes som del av merkingen (vedlegg III).

Opplæringsmateriellet er rettet mot hematologer som behandler pasienter med leukemi, deriblant AML, og mot pasienter med AML som får forskrevet Xospata, for å gi forskrivere og pasienter mer informasjon om den viktige risikoen for differensieringssyndrom som har blitt påvist.

I alle medlemsland der Xospata markedsføres, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen påse at hematologer som forventes å forskrive Xospata, og pasienter som forventes å bruke Xospata, får utlevert følgende opplæringsmaterieell:

- Opplæringsmaterieell for leger
- Pasientkort

Opplæringsmaterieell for leger:

- preparatomtale

- opplæringsverktøy rettet mot forskrivere
 - opplæringsverktøy rettet mot forskrivere:
 - informasjon om Xospata, med godkjent indikasjon ifølge preparatomtalen.
 - beskrivelse av tegn og symptomer på differensieringssyndrom.
 - håndtering av differensieringssyndrom.

Informasjonspakke til pasienter:

- pakningsvedlegg
- pasientkort
 - pasientkort:
 - informasjon til pasienten om at behandlingen med Xospata kan forårsake differensieringssyndrom.
 - beskrivelse av tegn eller symptomer på bivirkningen og når man skal oppsøke legehjelp dersom det er mistanke om differensieringssyndrom.
 - advarsel til helsepersonell som behandler pasienten, også i nødssituasjoner, om at pasienten bruker Xospata.
 - kontaktopplysninger til behandlende lege som har forskrevet Xospata.
 - pasienten må alltid ha kortet med seg og vise det til alt helsepersonell.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xospata 40 mg tabletter, filmdrasjerte
gilteritinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg gilteritinib (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert
84 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Tablettene skal ikke deles eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

xospata 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xospata 40 mg tabletter
gilteritinibum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

INNHold PÅ PASIENTKORT

PASIENTKORT

XOSPATA (gilteritinib)

- Ha **alltid** med deg dette kortet, særlig når du er på reise eller besøker en annen lege.
- Pass på å vise dette kortet til legen, apoteket eller sykepleieren ved all medisinsk behandling og ved alle besøk på sykehus eller klinikk.
- Kontakt legen din **umiddelbart** hvis du får noen bivirkninger, særlig de som er oppført på dette kortet.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON FOR PASIENTER

Xospata kan forårsake alvorlige bivirkninger, deriblant differensieringssyndrom.

Differensieringssyndrom er en tilstand som påvirker blodcellene og kan være livstruende eller føre til dødsfall hvis den ikke behandles i tide.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier **umiddelbart** hvis du får noen av følgende symptomer:

- feber
- pustevansker
- utslett
- svimmelhet eller ørhet
- rask vektøkning
- hevelse i armer eller bein

Differensieringssyndrom kan inntreffe når som helst i løpet av de første 3 månedene av behandlingen, fra så tidlig som 1 dag etter behandlingsstart. Hvis du får medisinsk behandling tidlig, kan det hindre at problemet blir mer alvorlig.

Legen din vil overvåke deg og kan stoppe behandlingen mildertidig og/eller gi deg et legemiddel for å behandle tilstanden.

Hvis du har flere spørsmål om behandlingen, kontakt legen din.

VIKTIG INFORMASJON FOR HELSEPERSONELL

- Denne pasienten behandles med Xospata (gilteritinib), som kan forårsake differensieringssyndrom.
- Symptomene omfatter feber, dyspné, hydrothorax, perikardial effusjon, lungeødem, hypotensjon, rask vektøkning, perifert ødem, utslett og renal dysfunksjon.
- Hvis differensieringssyndrom mistenkes, skal kortikosteroidbehandling igangsettes sammen med hemodynamisk overvåking til symptomene forsvinner.
- Hvis alvorlige tegn og/eller symptomer vedvarer i over 48 timer etter igangsetting av kortikosteroider, må Xospata avbrytes til tegnene og symptomene ikke lenger er alvorlige.

Kontakt pasientens hematolog/onkolog for mer informasjon og se produktinformasjonen for gilteritinib som er tilgjengelig på <https://www.ema.europa.eu/>.

Mitt navn: _____

Mitt kontaktnummer: _____

Nødkontakt: _____

Nødkontaktnummer: _____

Navn på hematolog/onkolog/onkologisykepleier: _____

Kontaktnummer: _____

Kontaktnummer etter kontortid: _____

Navn på sykehuset mitt: _____

Kontaktnummer for sykehuset mitt: _____

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xospata 40 mg tabletter, filmdrasjerte gilteritinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xospata er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xospata
3. Hvordan du bruker Xospata
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xospata
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xospata er og hva det brukes mot

Hva Xospata er

Xospata tilhører en gruppe kreftlegemidler som kalles proteinkinasehemmere. Det inneholder virkestoffet gilteritinib.

Hva Xospata brukes mot

Xospata brukes til å behandle voksne med akutt myelogen leukemi (AML), en form for kreft i enkelte typer hvite blodceller. Xospata brukes hvis AML er knyttet til en endring av et gen som heter FLT3, og gis til pasienter når sykdommen har kommet tilbake eller tidligere behandling ikke har gitt forbedring.

Hvordan Xospata virker

Ved AML utvikler pasientene store antall unormale hvite blodceller. Gilteritinib blokkerer virkningen til enkelte enzymer (kinaser) som trengs for at de unormale cellene skal dele seg og vokse, og hindrer dermed kreften i å spre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xospata

Bruk ikke Xospata

- dersom du er allergisk overfor gilteritinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart:

- dersom du får noen av de følgende symptomene: feber, pustevansker, utslett, svimmelhet eller ørhet, rask vektøkning, hevelse i armer eller bein. Dette kan være tegn på en tilstand som heter differensieringssyndrom (se avsnitt 4 – Mulige bivirkninger). Differensieringssyndrom kan oppstå når som helst under de første tre månedene av Xospata-behandling, fra så tidlig som 1 dag etter oppstart av behandling. Hvis det skjer, vil legen din overvåke deg og kanskje gi deg et legemiddel for å behandle tilstanden. Det kan også hende at legen stopper Xospata-behandlingen midlertidig til symptomene er redusert. Du finner også denne informasjonen i

pasientkortet som følger med i pakningen. Det er viktig at du har dette pasientkortet med deg og viser det til alt helsepersonell du kommer i kontakt med.

- dersom du får anfall eller symptomer som raskt forverres, for eksempel hodepine, nedsatt årvåkenhet, forvirring, tåkesyn eller andre synsproblemer. Dette kan være tegn på en tilstand som heter PRES (se avsnitt 4 – Mulige bivirkninger). Det kan hende legen din tar en prøve for å sjekke om du har utviklet PRES, og kommer til å stoppe Xospata-behandlingen hvis det bekreftes at du har utviklet PRES.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xospata:

- dersom du har en hjerterytmelidelse, for eksempel en uregelmessig hjerterytme eller en tilstand som heter QT-forlengelse (se avsnitt 4 – Mulige bivirkninger).
- dersom du har hatt lavt nivå av saltene kalium eller magnesium i blodet tidligere, fordi dette kan øke risikoene for en unormal hjerterytme.
- dersom du har kraftige smerter i øvre del av magen og ryggen, kvalme og oppkast. Dette kan være tegn på en betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Ytterligere oppfølging under behandling med Xospata

Legen din vil ta regelmessige blodprøver av deg før og under behandlingen med Xospata. Legen din kommer også til å sjekke hjertefunksjonen din regelmessig før og under behandlingen.

Barn og ungdom

Xospata skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke er kjent om det er trygt og effektivt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Xospata

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Xospata kan påvirke måten disse legemidlene virker, eller disse legemidlene kan påvirke hvordan Xospata virker.

Det er spesielt viktig at du snakker med legen, apoteket eller sykepleier dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- legemidler som brukes til å behandle visse typer kreft, for eksempel mitoksantron eller metotreksat
- legemidler som brukes til å behandle tuberkulose, for eksempel rifampicin
- legemidler som brukes til å behandle epilepsi, for eksempel fenytoin
- legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner, for eksempel vorikonazol, posakonazol eller itraconazol
- legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner, for eksempel erytromycin, klaritromycin eller azitromycin
- legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk (hypertensjon), for eksempel kaptopril eller karvedilol
- legemidler som brukes til å behandle høyt blodsukker (hyperglykemi), for eksempel metformin
- legemidler som brukes til å redusere kolesterolnivåer, for eksempel rosuvastatin
- legemidler som brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av humant immunsviktvirus (hiv), for eksempel ritonavir
- legemidler som brukes til å behandle depresjon, for eksempel escitalopram, fluoksetin eller sertralin
- legemidler som brukes til å behandle hjerteproblemer, for eksempel digoksin
- legemidler som brukes til å forebygge blodpropp, som dabigatraneteksilat
- johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon

Dersom du tar noen av disse legemidlene til vanlig, kan det hende legen din endrer det og forskriver et annet legemiddel til deg mens du behandles med Xospata.

Graviditet og amming

Xospata kan skade det ufødte barnet ditt og skal ikke brukes under graviditet. Kvinner som tar Xospata og som kan bli gravide, skal bruke et effektivt prevensjonsmiddel mens de blir behandlet med Xospata og i minst 6 måneder etter at behandlingen med Xospata er avsluttet. Hvis du bruker et hormonelt prevensjonsmiddel, må du også bruke en barrieremetode, slik som kondom eller pessar. Menn som tar Xospata og har partnere som kan bli gravide, må bruke en effektiv prevensjonsmetode mens de behandles med Xospata og i minst 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Det er ikke kjent om Xospata skilles ut i morsmelk hos mennesker og kan skade barnet. Du bør ikke amme mens du blir behandlet med Xospata og i minst 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel etter å ha tatt Xospata. Hvis dette skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Xospata

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Xospata tas gjennom munnen som tabletter.

Legen din vil fortelle deg hvilken dose Xospata du skal ta. Den anbefalte dosen er 120 mg (tre tabletter) én gang daglig. Det kan hende legen velger å øke eller redusere dosen eller stoppe behandlingen midlertidig. Fortsett behandlingen med dosen som legen har forskrevet.

Inntak av Xospata

- Ta Xospata én gang daglig til samme tidspunkt hver dag.
- Svelg tablettene hele med vann.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses.
- Xospata kan tas med eller uten mat.
- Fortsett å ta Xospata så lenge legen din ber deg om det.

Dersom du tar for mye av Xospata

Dersom du tar flere tabletter enn du skal, skal du slutte å ta Xospata og kontakte legen din.

Dersom du har glemt å ta Xospata

Hvis du glemmer å ta Xospata til vanlig tid, skal du ta den vanlige dosen så fort du husker det på den samme dagen, og ta neste dose til vanlig tid neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Xospata

Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen din har bedt deg om det. Effekten kan være forsinket, fortsett derfor å ta Xospata så lenge legen har fortalt deg.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen mulige bivirkninger kan være alvorlige:

- **Differensieringssyndrom.** Kontakt legen din umiddelbart dersom du har noen av de følgende symptomene: feber, pustevansker, utslett, svimmelhet eller ørhet, rask vektøkning, hevelse i armer eller bein. Disse symptomene kan være tegn på en tilstand som heter differensieringssyndrom (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).** Kontakt legen din umiddelbart dersom du får et anfall, en hodepine som raskt forverrer seg, forvirring eller andre synsproblemer. I mindre vanlige tilfeller har det blitt rapportert om en tilstand som involverer hjernen hos pasienter som blir behandlet med Xospata, som heter PRES (kan berøre opptil 1 av 100 personer).
- **Problemer med hjerterytmen (QT-forlengelse).** Kontakt lege umiddelbart dersom hjerterytmen din forandrer seg eller du føler deg svimmel, ør eller svak. Xospata kan forårsake et hjerteproblem som heter QT-forlengelse (kan berøre opptil 1 av 10 personer).

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- forstoppelse
- tretthet (fatigue)
- hevelse på grunn av væskeretensjon (ødem)
- energitap, svakhet (asteni)
- unormale resultater på blodprøver: høye nivåer av kreatinfosfokinase i blodet (forteller noe om muskel- eller hjertefunksjon), alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alkalisk fosfatase i blodet (forteller noe om leverfunksjonen)
- smerter i lemmer
- leddsmerter (artralgia)
- muskelsmerter (myalgi)
- hoste
- kortpustethet (dyspné)
- svimmelhet
- lavt blodtrykk (hypotensjon)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- ansamling av væske rundt hjertet, noe som hvis det er alvorlig, kan redusere hjertets evne til å pumpe blod (perikardeffusjon)
- en vag følelse av ubehag, sykdomsfølelse (malaise)
- en alvorlig, livstruende allergisk reaksjon, f.eks. hevelse i munnen, tungen, ansikt og hals, kløe, elveblest (anafylaktisk reaksjon)
- muskelstivhet
- mindre vannlating, opphovning i beina (tegn på akutt nyreskade)
- betennelse i hjertet (perikarditt)
- hjertesvikt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xospata

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Xospata

- Virkestoffet er gilteritinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg gilteritinib (som fumarat).
- Andre innholdsstoffer er: mannitol (E 421); hydroksypropylcellulose; lavsubstituert hydroksypropylcellulose; magnesiumstearat; hypromellose; talkum; makrogol; titandioksid; gul jernoksid (E 172).

Hvordan Xospata ser ut og innholdet i pakningen

Xospata 40 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er runde, lysegule filmdrasjerte tabletter preget med firmalogo og '235' på den ene siden av tablettene.

Tablettene leveres i blisterpakninger og er tilgjengelige i pakninger som inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (4 blisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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)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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.