

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xospata 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg gilteritinib (som fumarat)
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rund, ljusgul filmdragerad tablett, med företagslogotyp och "235"präglat på samma sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xospata är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär akut myeloisk leukemi (AML) med en FLT3-mutation (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Xospata ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar.

Innan patienter med recidiverande eller refraktär AML tar gilteritinib måste FMS-liknande tyrosinkinas-3-mutation (FLT3-mutation) (intern tandemduplicering [ITD] eller tyrosinkinasdomän [TKD]) ha bekräftats med ett validerat test.

Xospata kan återinsättas hos patienter efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) (se tabell 1).

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 120 mg gilteritinib (tre 40 mg-tabletter) en gång dagligen.

Blodkemi, inklusive kreatinfosfokinas, ska utvärderas före insättning av behandlingen, på dag 15 och därefter varje månad så länge behandlingen pågår.

Ett elektrokardiogram (EKG) ska tas före insättning av behandling med gilteritinib, på dag 8 och 15 i cykel 1 och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Behandlingen ska pågå tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av Xospata eller tills oacceptabel toxicitet föreligger. Svaret kan dröja och därför bör fortsättning av behandling med den föreskrivna dosen i upp till 6 månader övervägas för att ge tid till ett kliniskt svar.

I frånvaro av respons [patienten har inte uppnått sammansatt komplett remission (composite complete remission, CRc)] efter 4 veckors behandling, kan dosen ökas till 200 mg (fem 40 mg-tabletter) en gång dagligen, om det tolereras eller om det kliniskt kan motiveras.

Tabell 1: Rekommendationer för uppehåll, minskning och utsättning av Xospata-dosen till patienter med recidiverande eller refraktär AML

Kriterier	Xospata-dosering
Differentieringssyndrom	<ul style="list-style-type: none"> Om differentieringssyndrom misstänks ska kortikosteroider och hemodynamisk övervakning sättas in (se avsnitt 4.4). Avbryt gilteritinib om allvarliga tecken och/eller symtom kvarstår i mer än 48 timmar efter insättning av kortikosteroider. Återuppta gilteritinib med samma dos när tecken eller symtom förbättras till grad 2^a eller lägre.
Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut gilteritinib.
QTcF-intervall > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt gilteritinib. Återuppta gilteritinib med en lägre dos (80 mg eller 120 mg^b) när QTcF-intervallet återgår till inom 30 ms från baslinjen eller ≤ 480 ms.
Ökat QTcF-intervall med > 30 ms på EKG på dag 8 i cykel 1	<ul style="list-style-type: none"> Bekräfta med EKG på dag 9. Om det bekräftas, överväg en minskning av dosen till 80 mg.
Pankreatit	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt gilteritinib tills pankreatiten gått över. Återuppta behandlingen med gilteritinib med en lägre dos (80 mg eller 120 mg^b).
Annan toxicitet av grad 3 ^a eller högre som anses vara förknippad med behandlingen.	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt gilteritinib tills toxiciteten gått över eller förbättrats till grad 1^a. Återuppta behandlingen med gilteritinib med en lägre dos (80 mg eller 120 mg^b).
Planerad HSCT	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt behandlingen med gilteritinib en vecka före administrering av den HSCT-förberedande behandlingen. Behandlingen kan återupptas 30 dagar efter HSCT om transplantationen lyckades, patienten inte hade akut graft versus host disease av grad ≥ 2 och var i CRc^c.

- Grad 1 är mild, grad 2 är måttlig, grad 3 är svår, grad 4 är livshotande.
- Den dagliga dosen kan minskas från 120 mg till 80 mg eller från 200 mg till 120 mg.
- CRc definieras som remissionsfrekvens för alla CR (se avsnitt 5.1 för definition av CR), CRp [uppnådd CR förutom ofullständig trombocytnormalisering ($< 100 \times 10^9/l$)] och CRi (uppnått alla kriterier för CR förutom ofullständig hematologisk återhämtning med kvarvarande neutropeni $< 1 \times 10^9/l$ med eller utan fullständig trombocytnormalisering).

Xospata ska administreras vid samma tidpunkt varje dag. Om en dos missas eller inte tas vid den vanliga tidpunkten ska dosen administreras så snart som möjligt samma dag. Patienten skall återgå till det vanliga schemat följande dag. Om patienten kräks efter dosen ska patienten inte ta en ny dos utan återgå till det vanliga schemat följande dag.

Äldre

Det krävs ingen dosjustering för patienter i åldern 65 år och äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med mild (Child-Pugh klass A) eller måttlig (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Xospata rekommenderas inte för användning hos patienter med svår (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har utvärderats i denna population (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med mild, måttlig eller svår nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Xospata för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga. På grund av *in vitro*-bindning till 5HT_{2B} (se avsnitt 4.5) kan hjärtats utveckling hos patienter som är yngre än 6 månader påverkas.

Administreringssätt

Xospata är avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan mat. De ska sväljas hela med vatten och ska inte delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Differentieringssyndrom

Gilteritinib har förknippats med differentieringssyndrom (se avsnitt 4.8). Differentieringssyndrom är förknippat med snabb proliferation och differentiering av myeloidceller och kan vara livshotande eller leda till döden om det inte behandlas. Symtom och kliniska fynd på differentieringssyndrom innefattar feber, dyspné, pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb viktökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion.

Om differentieringssyndrom misstänks ska kortikosteroidbehandling sättas in tillsammans med hemodynamisk övervakning tills symtomen går över. Om allvarliga tecken och/eller symtom kvarstår i mer än 48 timmar efter insättning av kortikosteroider ska Xospata avbrytas tills tecknen och symtomen inte längre är allvarliga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Kortikosteroider kan trappas ned efter att symtomen gått över och ska administreras i minst 3 dagar. Symtom på differentieringssyndrom kan komma tillbaka om kortikosteroidbehandlingen avbryts för tidigt.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats för patienter som får Xospata (se avsnitt 4.8). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan uppvisa snabbt utvecklande symtom som krampanfall, huvudvärk, förvirring, synbortfall och neurologiska rubbningar, med eller utan associerad hypertoni och förändrat mentalt tillstånd. Om PRES misstänks ska det bekräftas med avbildning av hjärnan, helst med magnetisk resonanstomografi (MRI). Det rekommenderas att sätta ut Xospata för patienter som utvecklar PRES (se avsnitt 4.2 och 4.8)

Förlängt QT-intervall

Gilteritinib har förknippats med förlängd ventrikulär repolarisation (QT-intervall) (se avsnitt 4.8 och 5.1). QT-förlängning kan observeras under de första tre månaderna av behandling med gilteritinib. Därför ska ett elektrokardiogram (EKG) tas före insättning av behandling, på dag 8 och 15 i cykel 1, och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds. Försiktighet bör iaktas hos patienter med relevant hjärtanamnes. Hypokalemi eller hypomagnesemi kan öka risken för QT-förlängning. Hypokalemi eller hypomagnesemi ska därför åtgärdas före och under Xospata-behandling.

Xospata ska avbrytas för patienter med QTcF > 500 ms (se avsnitt 4.2).

Beslut att återinsätta behandling med gilteritinib efter en händelse av QT-förlängning ska baseras på ett noggrant övervägande av fördelar och risker. Om Xospata återinsätts med en lägre dos ska EKG tas efter 15 dagars behandling och innan de tre nästföljande behandlingsmånaderna inleds. I kliniska

studier hade 12 patienter QTcF > 500 ms. För tre patienter avbröts och återinsattes behandlingen utan återfall i QT-förlängning.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats. Patienter som utvecklar tecken och symtom som tyder på pankreatit ska utvärderas och övervakas. Xospata ska avbrytas och kan återupptas med en lägre dos när tecknen och symtomen på pankreatit gått över (se avsnitt 4.2).

Svår nedsatt njurfunktion

Exponeringen av gilteritinib kan öka hos patienter med svår nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienten ska övervakas noga beträffande toxicitet under administrering av Xospata (se avsnitt 5.2).

Interaktioner

Samtidig administrering av CYP3A/P-gp-inducerare kan leda till minskad exponering av gilteritinib och följaktligen en risk för utebliven effekt. Därför ska samtidig användning av gilteritinib och starka CYP3A4/P-gp-inducerare undvikas (se avsnitt 4.5).

Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av gilteritinib och läkemedel som är starka hämmare av CYP3A, P-gp och/eller bröstcancerresistent protein (BCRP) (inklusive, men inte begränsat till, vorikonazol, itraconazol, posakonazol och klaritromycin) eftersom de kan öka exponeringen av gilteritinib. Andra läkemedel som inte är starka hämmare av CYP3A-, P-gp- och/eller BCRP-aktivitet bör övervägas. I situationer där tillfredsställande behandlingsalternativ inte finns ska patienten övervakas noga beträffande toxicitet under administrering av gilteritinib (se avsnitt 4.5).

Gilteritinib kan minska effekten av läkemedel som riktar in sig på 5HT_{2B}-receptor eller icke-specifika sigmareceptorer. Därför ska samtidig användning av gilteritinib och dessa produkter undvikas såvida det inte anses nödvändigt för patientens vård (se avsnitt 4.5).

Embryofetal toxicitet och preventivmetod

Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.6 och 5.3). Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom sju dagar innan behandlingen med Xospata inleds samt att använda effektiv preventivmetod under behandling med Xospata och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska också använda en preventiv barriärmetod. Män med en fertil kvinnlig partner ska uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Xospata.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gilteritinib metaboliseras primärt av CYP3A-enzymen som kan induceras eller inhiberas av ett antal läkemedel när dessa används samtidigt.

Effekter av andra läkemedel på Xospata

CYP3A/P-gp-inducerare

Samtidig användning av Xospata med starka CYP3A/P-gp-inducerare (t.ex. fenytoin, rifampin och johannesört) bör undvikas eftersom de kan sänka gilteritinib-koncentrationen i plasma. Hos friska försökspersoner som fick samtidig administrering av rifampicin (600 mg), en stark CYP3A/P-gp-inducerare, till steady-state och en engångsdos om 20 mg gilteritinib minskade genomsnittlig C_{max} för gilteritinib med 27 % och genomsnittlig AUC_{inf} med 70 % jämfört med försökspersoner som fick en engångsdos av enbart gilteritinib (se avsnitt 4.4).

CYP3A-, P-gp- och/eller BCRP-inhibitorer

Starka hämmare av CYP3A, P-gp och/eller BCRP (t.ex. vorikonazol, itraconazol, posakonazol, klaritromycin, erytromycin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azitromycin) kan höja gilteritinib-koncentrationen i plasma. En engångsdos om 10 mg gilteritinib som administrerades samtidigt med itraconazol (200 mg en gång dagligen i 28 dagar), en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-inhibitor, hos friska försökspersoner resulterade i cirka 20 % ökning av genomsnittlig C_{max} och 2,2-faldig ökning av

genomsnittlig AUC_{inf} i förhållande till försökspersoner som fick en engångsdos av enbart gilteritinib. Exponeringen av gilteritinib ökade cirka 1,5-faldigt för patienter med recidiverande eller refraktär AML vid samtidig administrering med en stark CYP3A-, P-gp- och/eller BCRP-inhibitor (se avsnitt 4.4).

Effekter av Xospata på andra läkemedel

Gilteritinib som en inhibitor eller inducerare

Gilteritinib är inte en inhibitor eller inducerare av CYP3A4 eller en inhibitor av MATE1 *in vivo*. Farmakokinetiken för midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat) påverkades inte signifikant (C_{max} och AUC ökade cirka 10 %) efter administrering en gång dagligen av gilteritinib (300 mg) i 15 dagar hos patienter med FLT3-muterad recidiverande eller refraktär AML. Farmakokinetiken för cefalexin (ett känsligt MATE1-substrat) påverkades inte heller signifikant (C_{max} och AUC minskade med mindre än 10 %) efter administrering en gång dagligen av gilteritinib (200 mg) i 15 dagar hos patienter med FLT3-muterad recidiverande eller refraktär AML.

Gilteritinib är en hämmare av P-gp, BCRP och OCT1 *in vitro*. Då kliniska uppgifter saknas, kan det inte uteslutas att gilteritinib kan hämma dessa transportörer vid en terapeutisk dos. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av gilteritinib och substrat för P-gp (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat), BCRP (t.ex. mitoxantron, metotrexat, rosuvastatin) och OCT1 (t.ex. metformin).

5HT_{2B}-receptor eller icke-specifik sigmareceptor

Baserat på *in vitro*-data kan gilteritinib minska effekten av läkemedel som riktar in sig på 5HT_{2B}-receptor eller icke-specifik sigmareceptor (t.ex. escitalopram, fluoxetin, sertralin). Undvik samtidig användning av dessa läkemedel och Xospata såvida det inte anses nödvändigt för patientens vård.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod för män och kvinnor

Graviditetstest rekommenderas till fertila kvinnor sju dagar innan Xospata-behandlingen inleds. Det rekommenderas att fertila kvinnor använder effektiv preventivmetod (metod som resulterar i graviditet vid mindre än 1 % av fallen) under och upp till 6 månader efter avslutad behandling. Det är inte känt om gilteritinib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder hormonella preventivmedel också använda en preventiv barriärmetod. Fertila män ska informeras om att de måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Xospata (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Gilteritinib kan orsaka fosterskador om det ges till gravida kvinnor. Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av gilteritinib i gravida kvinnor. Reproduktionsstudier med råttor har visat att gilteritinib orsakade hämmad fostertillväxt, embryo- och fosterdöd och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Xospata rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod.

Amning

Det är okänt om gilteritinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att gilteritinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos lakterande råttor och fördelas i råttungarnas vävnad via mjölken (se avsnitt 5.3).

En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Xospata och i minst två månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekten av gilteritinib på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gilteritinib har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos patienter som tar Xospata och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Xospata utvärderades för 319 patienter med recidiverande eller refraktär AML som fått minst en dos på 120 mg gilteritinib.

De vanligaste biverkningarna för gilteritinib var förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (82,1 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (80,6 %), förhöjt alkaliskt fosfat i blodet (68,7 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blodet (53,9 %), diarré (35,1 %), trötthet (30,4 %), illamående (29,8 %), förstoppning (28,2 %), hosta (28,2 %), perifert ödem (24,1 %), dyspné (24,1 %), yrsel (20,4 %), hypotoni (17,2 %), smärta i extremiteter (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) och myalgi (12,5 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var akut njurskada (6,6 %), diarré (4,7 %), förhöjt ALAT (4,1 %), dyspné (3,4 %), förhöjt ASAT (3,1 %) och hypotoni (2,8 %). Andra kliniskt signifikanta allvarliga biverkningar innefattade differentieringssyndrom (2,2 %), QT-förlängning på EKG (0,9 %) och posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (0,6 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerades under kliniska studier anges nedan efter frekvenskategori. Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar

Biverkning	Alla grader %	Grad ≥ 3 %	Frekvenskategori
Immunsystemet			
Anafylaktisk reaktion	1,3	1,3	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	20,4	0,3	Mycket vanliga
Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom	0,6	0,6	Mindre vanliga
Hjärtat			
QT-förlängning på EKG	8,8	2,5	Vanliga
Perikardiell utgjutning	4,1	0,9	Vanliga
Perikardit	1,6	0	Vanliga
Hjärtsvikt	1,3	1,3	Vanliga
Blodkärl			
Hypotoni	17,2	7,2	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Hosta	28,2	0,3	Mycket vanliga
Dyspné	24,1	4,4	Mycket vanliga
Differentieringssyndrom	3,4	2,2	Vanliga
Magtarmkanalen			
Diarré	35,1	4,1	Mycket vanliga
Illamående	29,8	1,9	Mycket vanliga
Förstoppning	28,2	0,6	Mycket vanliga
Lever och gallvägar			

Biverkning	Alla grader %	Grad ≥ 3 %	Frekvenskategori
Förhöjt alaninaminotransferas*	82,1	12,9	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas*	80,6	10,3	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	53,9	6,3	Mycket vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet*	68,7	1,6	Mycket vanliga
Smärta i extremiteter	14,7	0,6	Mycket vanliga
Artralgi	12,5	1,3	Mycket vanliga
Myalgi	12,5	0,3	Mycket vanliga
Muskuloskeletal smärta	4,1	0,3	Vanliga
Njurar och urinvägar			
Akut njurskada	6,6	2,2	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet	30,4	3,1	Mycket vanliga
Perifert ödem	24,1	0,3	Mycket vanliga
Asteni	13,8	2,5	Mycket vanliga
Allmän sjukdomskänsla	4,4	0	Vanliga

* Frekvensen baseras på centrala laboratorievärden.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Differentieringssyndrom

Av 319 patienter som behandlades med Xospata i de kliniska studierna upplevde 11 (3 %) differentieringssyndrom. Differentieringssyndrom är förknippat med snabb proliferation och differentiering av myeloidceller och kan vara livshotande eller leda till döden om det inte behandlas. Symtom och kliniska fynd på differentieringssyndrom hos patienter som behandlades med Xospata innefattade feber, dyspné, pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb viktökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion. Vissa fall hade samtidig akut febril neutrofil dermatos. Differentieringssyndrom uppträdde så tidigt som en dag och upp till 82 dagar efter insättning av Xospata och har observerats med eller utan samtidig leukocytos. Av de 11 patienterna som upplevde differentieringssyndrom tillfrisknade 9 (82 %) efter behandling eller efter uppehåll av Xospata. Rekommendationer vid misstänkt differentieringssyndrom finns i avsnitt 4.2 och 4.4.

PRES

Av de 319 patienterna som behandlades med Xospata i de kliniska studierna upplevde 0,6 % posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan uppvisa snabbt utvecklande symtom som krampanfall, huvudvärk, förvirring, synbortfall och neurologiska rubbningar, med eller utan associerad hypertoni. Symtomen försvann efter utsättning av behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

QT-förlängning

Av de 317 patienterna som behandlades med gilteritinib 120 mg och med ett QTC-värde efter baslinjen i kliniska studier upplevde 4 patienter (1 %) QTcF > 500 ms. För alla doser hade 12 patienter (2,3 %) med recidiverande/refraktär AML ett maximalt QTcF-intervall efter baslinjen på > 500 ms (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdosing

Det finns inget känt specifikt motgift mot Xospata. I händelse av en överdos ska behandlingen med Xospata avbrytas. Patienten måste noga övervakas beträffande tecken eller symtom på biverkningar.

Lämplig symtomatisk och understödjande behandling ska sättas in med beaktande av den långa halveringstiden som beräknas till 113 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX13

Verkningsmekanism

Gilteritinibfumarat är en FLT3- och AXL-inhibitor.

Gilteritinib hämmar FLT3-receptorsignalering och proliferation i celler som exogent uttrycker FLT3-mutationer inklusive FLT3-ITD, FLT3-D835Y och FLT3-ITD-D835Y, samt inducerar apoptos i leukemiceller som uttrycker FLT3-ITD.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med recidiverande eller refraktär AML som fick gilteritinib 120 mg ägde betydande (> 90 %) hämning av FLT3-fosforylering rum snabbt (inom 24 timmar efter första dosen) och oavbrutet, enligt en analys av hämmande aktivitet i plasma (PIA) *ex vivo*.

Förlängt QT-intervall

En koncentrationsrelaterad ökning av ändringen från baslinjen för QTcF observerades för gilteritinib-doser i intervallet 20–450 mg. Den förutsedda genomsnittliga ändringen från baslinjen för QTcF vid genomsnittlig C_{max} (282,0 ng/ml) vid steady-state för 120 mg daglig dos var 4,96 ms med övre ensidigt 95 % KI=6,20 ms.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande eller refraktär AML

Effekt och säkerhet utvärderades i den aktivt kontrollerade fas 3-studien (2215-CL-0301).

ADMIRAL-studien (2215-CL-0301)

ADMIRAL-studien är en fas 3, öppen, multicenter, randomiserad klinisk studie med vuxna patienter med recidiverande eller refraktär AML med en FLT3-mutation som fastställts med analysen LeukoStrat[®] CDx FLT3 Mutation Assay. I denna studie randomiserades 371 patienter i förhållandet 2:1 till att få gilteritinib eller en av följande salvage-kemoterapier (247 i gilteritinib-armen och 124 i salvage-kemoterapiarmen):

- cytarabin 20 mg två gånger dagligen via subkutan injektion (s.c.) eller intravenös infusion (i.v.) i 10 dagar (dag 1 till 10) (LoDAC)
- azacitidin 75 mg/m² en gång dagligen s.c. eller i.v. i 7 dagar (dag 1 till 7)
- mitoxantron 8 mg/m², etoposid 100 mg/m² och cytarabin 1 000 mg/m² en gång dagligen i.v. i 5 dagar (dag 1 till 5) (MEC)
- granulocyt-kolonistimulerande faktor 300 mcg/m² en gång dagligen s.c. i 5 dagar (dag 1 till 5), fludarabin 30 mg/m² en gång dagligen i.v. i 5 dagar (dag 2 till 6), cytarabin 2 000 mg/m² en gång dagligen i.v. i 5 dagar (dag 2 till 6), idarubicin 10 mg/m² en gång dagligen i.v. i 3 dagar (dag 2 till 4) (FLAG-Ida).

Patienter med recidiv eller refraktär efter förstahandsbehandling för AML inkluderades och stratifierades efter behandlingssvar på tidigare AML-behandling och förvald kemoterapi, d.v.s. hög eller låg intensitet. Medan studien inkluderade patienter med olika AML-relaterade cytogenetiska avvikelser, uteslöts patienter med akut promyelocytisk leukemi (APL) eller terapi-relaterad AML.

Sexton patienter randomiserades men behandlades inte i studien (1 patient i gilteritinib-armen och 15 patienter i kemoterapiarmen). Gilteritinib gavs oralt med en startdos på 120 mg dagligen fram till oacceptabel toxicitet eller brist på kliniska fördelar. Dossänkningar var tillåtna för att hantera biverkningar och dosökningar var tillåtna för de patienter som inte svarade på startdosen 120 mg.

Av patienterna som valdes ut på förhand till att få salvage-kemoterapi randomiserades 60,5 % till hög intensitet och 39,5 % till låg intensitet. MEC och FLAG-Ida gavs i upp till två cykler beroende på svaret på första cykeln. LoDAC och azacitidin gavs i kontinuerliga 4-veckorscykler fram till oacceptabel toxicitet eller brist på kliniska fördelar.

Demografi och utgångsvärden var väl balanserade mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern vid randomisering var 62 år (intervall 20 till 84 år) i gilteritinib-armen och 62 år (intervall 19 till 85 år) i salvage-kemoterapiarmen. I studien var 42 % av patienterna 65 år eller äldre och 12 % var 75 år eller äldre. Femtiofyra procent av patienterna var kvinnor. De flesta patienterna i studien var vita (59,3 %), 27,5 % var asiater, 5,7 % svarta, 4 % av annat etniskt ursprung och 3,5 % av okänt ursprung. Majoriteten av patienterna (83,8 %) hade en ECOG-poäng (performance status) på 0 eller 1. Patienterna hade följande bekräftade mutationer: enbart FLT3-ITD (88,4 %), enbart FLT3-TKD (8,4 %) eller både FLT3-ITD och FLT3-TKD (1,9 %). Tolv procent av patienterna fick tidigare behandling med en annan FLT3-hämmare. En majoritet av patienterna hade AML med intermediärriskcytogenetik (73 %), 10 % hade ogynnsam, 1,3 % hade gynnsam och 15,6 % hade oklassificerad cytogenetik.

Före behandling med gilteritinib hade 39,4 % av patienterna primär refraktär AML och majoriteten av dessa patienter klassificerades som refraktär efter en cykel med cytostatisk induktionsbehandling, 19,7 % hade recidiverande AML efter en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och 41 % hade recidiverande AML utan allogen HSCT.

Primär effekt-endpoint för den slutliga analysen var total överlevnad (overall survival, OS) i intent-to-treat- populationen (ITT-populationen), uppmätt från randomiseringsdatumet fram till döden oavsett orsak (antal händelser som analyserades var 261). Patienter som randomiserats till gilteritinib-armen hade signifikant längre överlevnad jämfört med kemoterapiarmen (Riskkvot 0,637, 95 % KI 0,490–0,830, ensidigt p-värde: 0,0004). Median-OS var 9,3 månader för patienter som fick gilteritinib och 5,6 månader för de som fick kemoterapi. Effekten påvisades även av frekvensen av komplett remission (CR)/komplett remission med partiell hematologisk återhämtning (CRh) (tabell 3, figur 1).

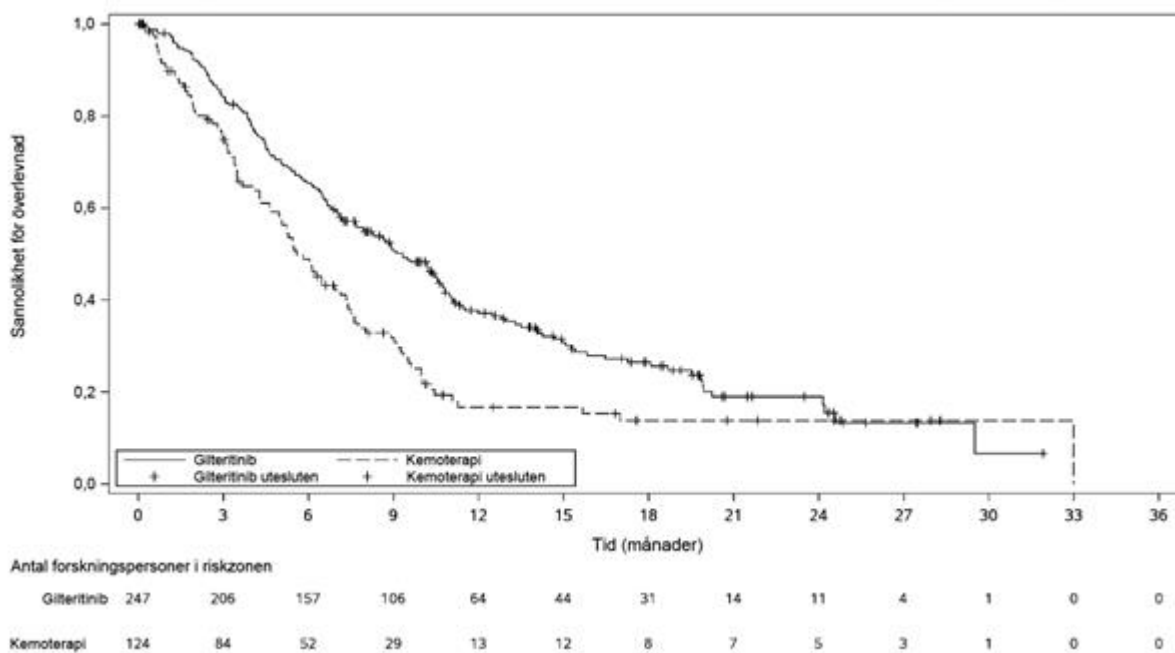
Tabell 3: Total överlevnad och komplett remission för patienter med recidiverande eller refraktär AML i ADMIRAL-studien

	Gilteritinib (N=247)	Kemoterapi (N=124)
Total överlevnad		
Dödsfall, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Median i månader (95 % KI)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Riskkvot (95 % KI)	0,637 (0,490, 0,830)	
p-värde (ensidigt)	0,0004	
Överlevnad vid 1 år, % (95 % KI)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
Komplett 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: konfidensintervall

- CR definierades som ett absolut neutrofilantal $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$, normal benmärgsavvikelse med < 5 % blaster, måste ha varit röda blodkroppar, oberoende av trombocytttransfusion och inga belägg för extramedullär leukemi.
- 95 % KI beräknades med den exakta metoden som baseras på binomialfördelning.
- CRh definierades som märgblaster < 5 %, partiell hematologisk återhämtning, absolut neutrofilantal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 50 \times 10^9/l$, inga belägg för extramedullär leukemi och kunde inte ha klassificerats som CR.

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram av total överlevnad i ADMIRAL-studien



För patienter som uppnådde CR/CRh var mediantiden till första respons 3,7 månader (intervall: 0,9 till 10,6 månader) i gilteritinib-armen och 1,2 månader (intervall: 1 till 2,6 månader) i salvage-kemoterapiarmen. Mediantiden till bästa respons av CR/CRh var 3,8 månader (intervall: 0,9 till 16 månader) i gilteritinib-armen och 1,2 månader (intervall: 1 till 2,6 månader) i salvage-kemoterapiarmen.

CHRYSALIS-studien (2215-CL-0101)

Den stödande fas 1/2 doseskaleringsstudien 2215-CL-0101 inkluderade 157 patienter med FLT3-muterad AML med en eller > 1 tidigare behandlingar i den kombinerade dosgruppen (d.v.s. 80 mg, 120 mg eller 200 mg); 31,2 % fick en tidigare behandling och 68,8 % fick > 1 tidigare behandling.

Responshänsen (CR/CRh) som observerades i studie 2215-CL-0101 bland patienter som fått mer än en tidigare behandling var 21,4 % för 120 mg och 15,7 % för den kombinerade dosen. Median-OS var 7,2 månader för 120 mg och 7,1 månader för den kombinerade dosen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xospata för en eller flera grupper av den pediatrika populationen i behandlingen av akut myeloisk leukemi. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av gilteritinib observeras maximala plasmakoncentrationer vid ett medianvärde för t_{max} på ungefär mellan 4 och 6 timmar för friska frivilliga och patienter med recidiverande eller refraktär AML. Gilteritinib genomgår första ordningens absorption med en beräknad absorptionshastighet (k_a) på $0,43 \text{ tim}^{-1}$ med en fördröjning på 0,34 timmar baserat på populationsfarmakokinetisk modellering. Medianvärdet för maximal koncentration vid steady-state (C_{max}) är 282,0 ng/ml ($CV\%=50,8$), och arean under plasmakoncentrationskurvan under ett 24-timmars doseringsintervall (AUC_{0-24}) är 6 180 ng·tim/ml ($CV\%=46,4$) efter 120 mg gilteritinib en gång dagligen. Plasmanivåer för steady-state nås inom 15 dagar vid en daglig dos med en cirka 10-faldig ackumulering.

Effekt av mat

För friska vuxna personer minskade C_{\max} och AUC för gilteritinib med cirka 26 % respektive mindre än 10 % när en engångsdos på 40 mg gilteritinib gavs samtidigt med en måltid med hög fetthalt, jämfört med exponering av gilteritinib i fastande tillstånd. Medianvärdet för t_{\max} fördröjdes 2 timmar när gilteritinib gavs med en måltid med hög fetthalt.

Distribution

Beräknad central och perifer distributionsvolym för populationen var 1 092 l respektive 1 100 l. Dessa data tyder på att gilteritinib distribueras i stor omfattning utanför plasma, vilket kan tyda på omfattande distribution i vävnad. Plasmaproteinbindning *in vivo* hos människa är cirka 90 % och gilteritinib binds primärt till albumin.

Metabolism

Baserat på *in vitro*-data metaboliseras gilteritinib primärt via CYP3A4. De primära metaboliterna hos människa inkluderar M17 (bildad via N-dealkylering och oxidation), M16 och M10 (båda bildade via N-dealkylering) och observerades hos djur. Ingen av dessa tre metaboliter översteg 10 % av den totala ursprungliga exponeringen. Metaboliternas farmakologiska aktivitet gentemot FLT3- och AXL-receptorer är okänd.

Läkemedelsinteraktioner med transportörer

In vitro-experiment har visat att gilteritinib är ett substrat av P-gp och BCRP. Gilteritinib kan potentiellt hämma BCRP, P-gp och OCT1 vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter en engångsdos av [^{14}C]-gilteritinib utsöndras gilteritinib primärt i feces, med 64,5 % av den totala administrerade dosen återfunnen i feces. Ungefär 16,4 % av den totala dosen utsöndrades i urin som oförändrat läkemedel och metaboliter. Plasmakoncentrationen av gilteritinib sjönk biexponentiellt med en beräknad genomsnittlig halveringstid för populationen på 113 timmar. Beräknad skenbar clearance (CL/F) baserad på den populationsfarmakokinetiska modellen är 14,85 l/tim.

Linjäritet/icke-linjäritet

Generellt uppvisade gilteritinib linjär, dosproportionell farmakokinetik efter administrering av engångsdos och upprepade doser på mellan 20 och 450 mg hos patienter med recidiverande eller refraktär AML.

Speciella populationer

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes för att utvärdera inverkan av inre och yttre kovariater på förutsedd exponering av gilteritinib hos patienter med recidiverande eller refraktär AML. Kovariatanalysen indikerade att ålder (20–90 år) och kroppsvikt (36–157 kg) var statistiskt signifikanta, men förutsedd förändring i exponering av gilteritinib var mindre än 2-faldig.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för gilteritinib undersöktes hos försökspersoner med mild (Child-Pugh klass A) och måttlig (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Resultaten tyder på att exponeringen av obundet gilteritinib hos försökspersoner med mild eller måttlig nedsatt leverfunktion är jämförbar med den som observerats hos försökspersoner med normal leverfunktion. Effekten av mild nedsatt leverfunktion [enligt NCI-ODWG:s definition] på exponering av gilteritinib bedömdes även med den populationsfarmakokinetiska modellen. Resultaten visar liten skillnad i förutsedd exponering av gilteritinib vid steady-state jämfört med en typisk patient med recidiverande eller refraktär AML och normal leverfunktion.

Gilteritinib har inte studerats hos patienter med svår nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för gilteritinib har utvärderats hos fem försökspersoner med svår nedsatt njurfunktion (CrCL 15 - <30 ml/min) och hos fyra försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet (CrCL <15 ml/min). En 1,4-faldig ökning av genomsnittlig C_{\max} och en 1,5-faldig ökning av

genomsnittlig AUC_{inf} av gilteritinib observerades hos försökspersoner med svår nedsatt njurfunktion eller med njursjukdom i slutstadiet jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion (n=8) (se avsnitten 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts (säkerhetsfarmakologi/allmäntoxicitet) i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

Säkerhetsfarmakologi

Hos råttor observerades minskad urinering vid 30 mg/kg och högre och minskad defekation vid 100 mg/kg. Hos hundar observerades dolt blod i avföring vid 10 mg/kg och högre, sänkt kalciumhalt i blodet vid 30 mg/kg samt salivavsöndring och en ökning följt av en minskning av kalciumhalten i blod vid 100 mg/kg. Dessa förändringar observerades vid plasmanivåer som var motsvarande eller mindre än kliniska exponeringsnivåer. En möjlig klinisk relevans av dessa fynd är okänd.

Allmäntoxicitet

I studierna med upprepad dosering hos råttor och hundar var målorganen för toxicitet magtarmkanal (blödning hos hundar), lymfohematopoetiskt system (lymfocytnekros och hypocellularitet i benmärg med ändringar av hematologiska parametrar), öga (inflammation och linsgrumling hos råttor, färgförändring i ögonbotten hos hundar, retinal vakuolisering), lunga (interstitiell pneumoni hos råttor och inflammation hos hundar), njure (förändringar i njurtubuli med dolt blod i urinen) och lever (vakuolisering av hepatocyter), urinblåsa (epitelial vakuolisering), epitel (sår och inflammation) och fosfolipidos (lunga och njure hos råttor). Dessa förändringar observerades vid plasmanivåer som var motsvarande eller mindre än kliniska exponeringsnivåer. I slutet av den 4 veckor långa återhämtningsperioden fanns indikationer på att de flesta förändringarna var reversibla. En möjlig klinisk relevans av dessa fynd är okänd.

Genotoxicitet

Gilteritinib inducerade ingen genmutation eller kromosomavvikelse *in vitro*. Mikrokärntestet *in vivo* visade att gilteritinib har potential att inducera mikrokärnor hos möss.

Reproduktionstoxicitet

Gilteritinib visade hämmad fostertillväxt, och inducerad embryo- och fosterdöd och teratogenicitet i embryofetala utvecklingsstudier på råttor vid exponeringsnivåer som liknar kliniska exponeringsnivåer. Överföring av gilteritinib via placenta påvisades hos råttor och resulterade i överföring av radioaktivitet till fostret som liknade den som observerades i maternell plasma.

Gilteritinib utsöndrades i mjölk hos lakterade råttor och koncentrationen i mjölken var högre än den i maternell plasma. Gilteritinib distribuerades via bröstmjölken till olika vävnader, utom till hjärnan, hos diande råttor.

Toxicitetsstudie på juvenila djur

I toxicitetsstudien på juvenila råttor var den lägsta dödliga dosen (2,5 mg/kg/dag) mycket lägre än dosen för vuxna råttor (20 mg/kg/dag). Magtarmkanalen identifierades som ett av målorganen liksom hos vuxna råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Hydroxipropylcellulosa

Hydroxipropylcellulosa, lågsubstiterad

Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos
Talk
Makrogol
Titandioxid
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/aluminium/PVC/aluminium-blisterförpackningar som innehåller 21 filmdragerade tabletter.

Varje förpackning innehåller 84 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1399/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 oktober 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Xospata i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med den nationella myndigheten om innehållet och formatet för läkarnas utbildningsmaterial, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och andra aspekter av programmet. Patientkortet kommer att integreras i förpackningen och innehållet kommer att godkännas som en del av märkningen (bilaga III).

Utbildningsmaterialet riktar sig till hematologer som behandlar patienter med leukemi, inklusive AML, och till patienter med AML som föreskrivs Xospata. Syftet är att ytterligare informera förskrivare och patienter om den viktiga identifierade risken för differentieringssyndrom.

I varje medlemsstat där Xospata marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att hematologer som förväntas förskriva Xospata och patienter som förväntas använda Xospata förses med följande utbildningsmaterial:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientkort

Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumé
- Utbildningsverktyg riktade till förskrivare
 - Utbildningsverktyg riktade till förskrivare:
 - Information om Xospata, inklusive godkänd indikation enligt produktresumén.
 - Beskrivning av tecken och symtom på differentieringssyndrom.
 - Hantering av differentieringssyndrom.

Patientinformationspaket:

- Bipacksedel
- Patientkort
 - Patientkort:
 - Information till patienter att Xospata-behandling kan orsaka differentieringssyndrom.
 - Beskrivning av tecken eller symtom på denna risk och när man ska söka läkarvård om man misstänker differentieringssyndrom.
 - En varningstext till vårdgivare som behandlar patienten, också i en akutsituation, att patienten använder Xospata.
 - Kontaktuppgifter till den behandlande läkaren som har förskrivit Xospata.
 - Måste alltid tas med och visas för hälso- och sjukvårdspersonal.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xospata 40 mg filmdragerade tabletter
gilteritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg gilteritinib (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Tabletterna ska inte delas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xospata 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. DATA IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xospata 40 mg tabletter
gilteritinibum

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

INNEHÅLL I PATIENTKORT

PATIENTKORT

XOSPATA (gilteritinib)

- Bär **alltid** med dig detta kort, i synnerhet när du reser eller träffar en annan läkare.
- Se till att du alltid visar detta kort för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vid all slags läkemedelsbehandling eller vid besök på sjukhuset eller kliniken.
- Kontakta din läkare **omedelbart** om du utvecklar biverkningar, i synnerhet de som anges på detta kort.

VIKTIG SÄKERHETSINFORMATION TILL PATIENTER

Xospata kan orsaka allvarliga biverkningar, inklusive differentieringssyndrom.

Differentieringssyndrom är ett tillstånd som påverkar dina blodceller och kan vara livshotande om det inte behandlas i tid.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska **omedelbart** om du har något av följande symtom:

- Feber
- Andningssvårigheter
- Utslag
- Yrsel eller svimningskänsla
- Snabb viktökning
- Svullna armar eller ben

Differentieringssyndrom kan uppstå när som helst under de första 3 månaderna av behandling, redan så tidigt som 1 dag efter behandlingsstart. Tidig läkemedelsbehandling kan förhindra att tillståndet förvärras.

Din läkare kommer hålla dig under bevakning och kan avbryta din behandling tillfälligt och/eller kan ge dig läkemedel för att behandla ditt tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om din behandling, kontakta din läkare.

VIKTIG INFORMATION TILL VÅRDGIVARE

- Denna patient behandlas med Xospata (gilteritinib), som kan orsaka differentieringssyndrom.
- Symtom innefattar feber, dyspné, pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, lungödem, hypotoni, snabb viktökning, perifert ödem, utslag och nedsatt njurfunktion.
- Om differentieringssyndrom misstänks ska kortikosteroidbehandling sättas in tillsammans med hemodynamisk övervakning tills symtomen går över.
- Om allvarliga tecken och/eller symtom kvarstår i mer än 48 timmar efter insättning av kortikosteroider ska Xospata avbrytas tills tecken och symtom inte längre är allvarliga.

Kontakta patientens hematolog/onkolog för mer information och läs produktinformationen för gilteritinib som finns på <https://www.ema.europa.eu/>.

Mitt namn: _____

Mitt telefonnummer: _____

Kontakt vid nödfall: _____

Telefonnummer vid nödfall: _____

Namn på hematolog/onkolog/onkologsköterska: _____

Telefonnummer: _____

Telefonnummer efter kontorstid: _____

Namn på sjukhus: _____

Telefonnummer till mitt sjukhus: _____

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xospata 40 mg filmdragerade tabletter gilteritinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xospata är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xospata
3. Hur du tar Xospata
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xospata ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xospata är och vad det används för

Vad Xospata är

Xospata tillhör en grupp av cancerläkemedel som kallas proteinkinashämmare. Det innehåller den aktiva substansen gilteritinib.

Vad Xospata används för

Xospata används för att behandla vuxna personer med akut myeloisk leukemi (AML), som är en form av cancer i vissa typer av vita blodkroppar. Xospata används om AML är kopplad till en förändring i en gen som kallas FLT3, och ges till patienter vars sjukdom har kommit tillbaka eller inte har förbättrats efter tidigare behandling.

Hur Xospata fungerar

Vid AML utvecklar patienterna ett stort antal onormala vita blodkroppar. Gilteritinib blockerar verkan hos vissa enzymer (kinaser) som behövs för att de onormala cellerna ska kunna föröka sig och hindrar därmed cancer från att växa.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xospata

Ta inte Xospata

- om du är allergisk mot gilteritinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska:

- om du får något av följande symtom: feber, andningssvårigheter, utslag, yrsel eller svimningskänsla, snabb viktökning, svullna armar eller ben. Det kan vara tecken på ett tillstånd som kallas differentieringssyndrom (se avsnitt 4 – Eventuella biverkningar). Differentieringssyndrom kan uppstå när som helst under de första 3 månaderna av behandlingen

med Xospata, redan så tidigt som 1 dag efter start av behandlingen. Om det händer kommer läkaren att hålla dig under bevakning och kan ge läkemedel för att behandla ditt tillstånd.

Läkaren kanske också gör uppehåll i Xospata-behandlingen tills symtomen har förbättrats. Du hittar också denna information på patientkortet som ligger med i förpackningen. Det är viktigt att du har patientkortet med dig och visar det för hälso- och sjukvårdspersonal som du träffar.

- om du får ett krampanfall eller symtom som snabbt förvärras, till exempel huvudvärk, minskad uppmärksamhet, förvirring, suddig syn eller andra problem med att se. Det kan vara tecken på ett tillstånd som kallas PRES (se avsnitt 4 – Eventuella biverkningar). Det kan hända att läkaren gör ett test för att se om du har utvecklat PRES. Om det visar att du har PRES kommer läkaren att stoppa Xospata-behandlingen.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Xospata:

- om du har en hjärtrymrubbning, till exempel oregelbundna hjärtslag eller ett tillstånd som kallas QT-förlängning (se avsnitt 4 – Eventuella biverkningar).
- om du tidigare har haft låga nivåer av salterna kalium eller magnesium i blodet, eftersom det kan öka risken för onormal hjärtrytm.
- om du har svår smärta i övre buken och ryggen, är illamående och kräks. Det kan vara tecken på en inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Ytterligare övervakning under behandling med Xospata

Läkaren kommer regelbundet att ta blodprover före och under behandlingen med Xospata. Läkaren kommer även att regelbundet kontrollera din hjärtfunktion före och under behandlingen.

Barn och ungdomar

Ge inte Xospata till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte är känt om det är säkert och effektivt för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Xospata

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Xospata kan påverka hur dessa läkemedel verkar, eller så kan dessa läkemedel påverka hur Xospata verkar.

Tala i synnerhet om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som används för att behandla tuberkulos, t.ex. rifampicin,
- läkemedel som används för att behandla epilepsi, t.ex. fenytoin,
- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner, t.ex. vorikonazol, posakonazol eller itrakonazol,
- läkemedel som används för att behandla bakterieinfektioner, t.ex. erytromycin, klaritromycin eller azitromycin,
- läkemedel som används för att behandla högt blodtryck (hypertoni), t.ex. kaptopril eller karvedilol,
- läkemedel som används för att behandla infektioner med humant immunbristvirus (HIV), t.ex. ritonavir,
- läkemedel som används för att behandla depression, t.ex. escitalopram, fluoxetin eller sertralin,
- läkemedel som används för att behandla hjärtproblem, t.ex. digoxin,
- läkemedel som används för att motverka blodproppsbildning, t.ex. dabigatranetexilat,
- johannesört (även kallad *Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.

Om du vanligtvis tar något av dessa läkemedel kan det hända att läkaren byter ut det och förskriver ett annat läkemedel till dig under behandlingen med Xospata.

Graviditet och amning

Xospata kan skada ett ofött barn och ska inte användas under en graviditet. Kvinnor som tar Xospata och som kan bli gravida ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Xospata och

i minst 6 månader efter att behandlingen med Xospata upphört. Om du använder ett hormonellt preventivmedel måste du också använda en barriärmetod, t.ex. kondom eller pessar. Män som tar Xospata och har en partner som kan bli gravid ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Xospata och i minst 4 månader efter att behandlingen upphört.

Det är inte känt om Xospata överförs till bröstmjolk och kan skada ditt barn. Du ska inte amma under behandlingen med Xospata och i minst 2 månader efter att behandlingen upphört.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tagit Xospata. Om det händer ska du inte köra eller använda maskiner.

3. Hur du tar Xospata

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Xospata är tabletter som ska sväljas.

Din läkare kommer tala om vilken dos av Xospata du ska ta. Rekommenderad dos är 120 mg (tre tabletter) en gång dagligen. Läkaren kan besluta att öka eller sänka din dos, eller tillfälligt avbryta behandlingen. Fortsätt behandlingen med den dos som läkaren ordinerar.

Ta Xospata

- Ta Xospata en gång om dagen vid samma tidpunkt varje dag.
- Svälj tabletterna hela med vatten.
- Tabletterna ska inte delas eller krossas.
- Xospata kan tas med eller utan mat.
- Fortsätt ta Xospata så länge som läkaren säger att du ska göra det.

Om du har tagit för stor mängd av Xospata

Om du har tagit för många tabletter ska du sluta ta Xospata och kontakta läkare.

Om du har glömt att ta Xospata

Om du glömmet att ta Xospata vid den vanliga tidpunkten ska du ta din vanliga dos så snart som du kommer ihåg det på samma dag. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten följande dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Xospata

Sluta inte ta detta läkemedel såvida inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa eventuella biverkningar kan vara allvarliga:

- **Differentieringssyndrom.** Kontakta omedelbart läkare om du har något av följande symtom: feber, andningssvårigheter, utslag, yrsel eller svimningskänsla, snabb viktökning, svullna armar eller ben. Det kan vara tecken på ett tillstånd som kallas differentieringssyndrom (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).

- **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).** Kontakta omedelbart läkare om du får ett krampanfall, huvudvärk som förvärras snabbt, förvirring eller andra synproblem. I mindre vanliga fall har rapporter förekommit hos patienter som behandlas med Xospata om ett tillstånd som kallas PRES och som involverar hjärnan (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- **Hjärtrytmproblem (QT-förlängning).** Kontakta omedelbart läkare om dina hjärtslag ändras eller du känner dig yr, matt eller får svindel. Xospata kan orsaka ett hjärtproblem som kallas QT-förlängning (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré
- illamående
- förstoppning
- trötthet
- svullnad på grund av vätskeansamling (ödem)
- minskad energi, svaghet (asteni)
- avvikande blodvärden: höga nivåer av kreatinfosfokinase i blodet (visar på muskel- eller hjärtfunktion), alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alkaliskt fosfatase i blodet (visar på leverfunktion)
- värk i armar och ben
- ledvärk (artralgi)
- muskelvärk (myalgi)
- hosta
- andnöd (dyspné)
- yrsel
- lågt blodtryck (hypotoni)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- ansamling av vätska kring hjärtat, vilket, om det är allvarligt, kan påverka hjärtats förmåga att pumpa blod (perikardiell utgjutning)
- en vag känsla av obehag, allmän sjukdomskänsla
- en allvarlig livshotande allergisk reaktion, t.ex. svullnad i munnen, tungan, ansiktet och halsen, klåda, nässelutslag (anafylaktisk reaktion)
- muskelstelhet
- kissar mindre, svullnad i benen (tecken på plötslig njurskada)
- inflammation i hjärtat (perikardit)
- hjärtsvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xospata ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är gilteritinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg gilteritinib (som fumarat).
- Övriga innehållsämnen är: mannitol (E421), hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, hypromellos, talk, makrogol, titandioxid, gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xospata 40 mg filmdragerade tabletter är runda, ljusgula filmdragerade tabletter, med företagslogotyp och "235" präglad på ena sidan av tablett.

Tabletterna ligger i blisterförpackningar och är tillgängliga i förpackningar som innehåller 84 filmdragerade tabletter (4 blisterförpackningar med 21 filmdragerade tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
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

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

Frankrike

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

Hrvatska

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

Irland

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

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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
Tfn: +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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>