

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xospata 40 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg gilteritinib (als fumarate)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, lichtgele filmomhulde tablet, bedrukt met het bedrijfslogo en '235' aan dezelfde zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xospata is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten die gerecidiveerde of refractaire acute myeloïde leukemie (AML) met een FLT3-mutatie hebben (zie rubriek 4.2 en 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Xospata moet gestart en begeleid worden door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voorafgaand aan het gebruik van gilteritinib dient bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML door middel van een gevalideerde test een FMS-achtige tyrosinekinase 3 (FLT3) interne tandemduplicatie (ITD) of tyrosinekinasedomein (TKD) mutatie te zijn bevestigd.

Met Xospata kan opnieuw worden gestart nadat patiënten een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) hebben ondergaan (zie tabel 1).

#### Dosering

De aanbevolen startdosis is eenmaal daags 120 mg gilteritinib (drie 40 mg tabletten).

De bloedchemie, met inbegrip van creatinefosfokinase, moet beoordeeld worden voordat de behandeling wordt gestart, op dag 15 en maandelijks gedurende de behandeling.

Een electrocardiogram (ecg) moet gemaakt worden voordat de behandeling met gilteritinib wordt gestart, op dag 8 en 15 van cyclus 1 en voorafgaand aan de start van de erop volgende drie maanden van behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De behandeling moet voortgezet worden totdat de patiënt geen klinisch voordeel van Xospata meer ondervindt of totdat de toxiciteit onaanvaardbaar wordt. Omdat de klinisch response vertraagd kan optreden, moet de voortzetting van de behandeling tot 6 maanden met de voorgeschreven dosis overwogen worden om zo tijd te geven voor een klinische respons.

Bij het uitblijven van een respons [patiënt heeft samengestelde complete remissie (CRc) niet bereikt] na 4 weken van behandeling kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 200 mg (vijf tabletten van 40 mg), indien getolereerd of klinisch gerechtvaardigd.

### Dosisaanpassingen

**Tabel 1: Aanbevelingen voor onderbreking, dosisverlaging en staking van het gebruik van Xospata bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML**

Criteria	Toediening van Xospata
Differentiatiesyndroom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij een vermoeden van het differentiatiesyndroom moeten corticosteroïden toegediend worden en hemodynamische bewaking worden ingesteld (zie rubriek 4.4).</li> <li>• Onderbreek het gebruik van gilteritinib indien ernstige tekenen en/of symptomen langer dan 48 uur aanhouden na het starten met corticosteroïden.</li> <li>• Hervat de behandeling met gilteritinib in dezelfde dosis wanneer de tekenen en symptomen verbeteren tot graad 2<sup>a</sup> of lager.</li> </ul>
Posterieure reversibele encefalopathiesyndroom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak het gebruik van gilteritinib.</li> </ul>
QTcF-interval > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek het gebruik van gilteritinib.</li> <li>• Hervat gilteritinib in een lagere dosis (80 mg of 120 mg<sup>b</sup>) wanneer het QTcF-interval terugkeert tot binnen 30 msec van de baselinewaarde of ≤ 480 msec.</li> </ul>
QTcF-interval verhoogd met > 30 msec op ecg op dag 8 van cyclus 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevestig met ecg op dag 9.</li> <li>• Overweeg, indien bevestigd, dosisverlaging tot 80 mg.</li> </ul>
Pancreatitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek het gebruik van gilteritinib totdat de pancreatitis genezen is.</li> <li>• Hervat de behandeling met gilteritinib in een lagere dosis (80 mg of 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Overige toxiciteit van graad 3 <sup>a</sup> of hoger die verband zou houden met de behandeling.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek het gebruik van gilteritinib totdat de toxiciteit verdwijnt of verbetert tot graad 1<sup>a</sup>.</li> <li>• Hervat de behandeling met gilteritinib in een lagere dosis (80 mg of 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Geplande HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek het gebruik van gilteritinib één week voor de toediening van het conditioneringsregime voor HSCT.</li> <li>• De behandeling kan 30 dagen na de HSCT hervat worden indien de transplantatie is geslaagd, de patiënt geen acute graft-versus-host-ziekte graad ≥ 2 had en in CRc<sup>c</sup> was.</li> </ul>

a. Graad 1 is licht, graad 2 is matig ernstig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend.

b. De dagelijkse dosis kan van 120 mg naar 80 mg of van 200 mg naar 120 mg worden verlaagd.

c. CRc wordt gedefinieerd als het remissiepercentage van alle CR (zie rubriek 5.1 voor de definitie van CR), CRp [bereikte CR behalve onvolledig bloedplaatjesherstel (< 100 x 10<sup>9</sup>/l)] en CRi (alle criteria voor CR bereikt behalve voor onvolledig hematologisch herstel met resterende neutropenie < 1 x 10<sup>9</sup>/l met of zonder volledig bloedplaatjesherstel).

Xospata moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ingenomen worden. Indien een dosis werd gemist of niet op het gebruikelijke tijdstip werd ingenomen, moet de dosis nog diezelfde dag zo snel mogelijk worden ingenomen en moeten de patiënten vanaf de volgende dag het normale schema weer aanhouden. Bij braken na inname moeten de patiënten niet opnieuw een dosis innemen, maar de volgende dag het normale schema te hervatten.

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten  $\geq 65$  jaar (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Xospata wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn geëvalueerd bij deze groep patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Xospata bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Als gevolg van *in vitro* waargenomen binding aan 5HT<sub>2B</sub> (zie rubriek 4.5) kunnen er gevolgen zijn voor de hartontwikkeling bij patiënten jonger dan 6 maanden.

### Wijze van toediening

Xospata is bestemd voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Ze moeten in hun geheel ingeslikt worden met water en mogen niet worden gebroken of fijngemaakt.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Differentiatiesyndroom

Gilteritinib is in verband gebracht met het differentiatiesyndroom (zie rubriek 4.8). Het differentiatiesyndroom gaat gepaard met een snelle proliferatie en differentiatie van myeloïde cellen en kan levensbedreigend of fataal zijn indien het niet wordt behandeld. Tot de symptomen en klinische bevindingen bij het differentiatiesyndroom behoren koorts, dyspneu, pleurale effusie, pericardeffusie, longoedeem, hypotensie, snelle gewichtstoename, perifeer oedeem, rash (huiduitslag) en nierfunctiestoornis.

Indien het differentiatiesyndroom wordt vermoed, dient een behandeling met corticosteroiden te worden ingesteld samen met hemodynamische bewaking totdat de symptomen verdwenen zijn. Indien ernstige tekenen en/of symptomen langer dan 48 uur na aanvang van de behandeling met corticosteroiden aanhouden, dient het gebruik van Xospata te worden onderbroken totdat de tekenen en symptomen niet meer ernstig zijn (zie rubriek 4.2 en 4.8).

De corticosteroiden dienen gedurende ten minste 3 dagen te worden gebruikt. Het gebruik ervan kan na het verdwijnen van de symptomen geleidelijk worden afgebouwd. Indien de behandeling met corticosteroiden te vroeg wordt gestaakt, kunnen symptomen van het differentiatiesyndroom terugkeren.

### Posterieuze reversibele encefalopathiesyndroom

Er zijn meldingen geweest van het posterieuze reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) bij patiënten die Xospata kregen (zie rubriek 4.8). PRES is een zeldzame, reversibele neurologische aandoening die zich kan voordoen met symptomen die zich snel ontwikkelen, waaronder insult, hoofdpijn, verwarring, visuele en neurologische stoornissen, al dan niet gepaard gaand met hypertensie en veranderde geestesgesteldheid. Indien PRES wordt vermoed, dient het syndroom te worden bevestigd door middel van beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur magnetische

kernspinresonantie (MRI). Aanbevolen wordt de behandeling met Xospata te staken bij patiënten die PRES ontwikkelen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### Verlengd QT-interval

Gilteritinib is in verband gebracht met verlengde ventriculaire repolarisatie (QT-interval) (zie rubriek 4.8 en 5.1). QT-verlenging kan worden gezien in de eerste drie maanden van de behandeling met gilteritinib. Derhalve dient een electrocardiogram (ecg) te worden gemaakt voordat de behandeling wordt ingesteld, op dag 8 en 15 van cyclus 1 en voorafgaand aan de start van de erop volgende drie maanden van behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een relevante voorgeschiedenis van hartproblemen. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan de kans op QT-verlenging verhogen. Derhalve dient hypokaliëmie of hypomagnesiëmie te worden verholpen vóór en tijdens de behandeling met Xospata.

De behandeling met Xospata dient te worden onderbroken bij patiënten met een QTcF > 500 msec (zie rubriek 4.2).

De beslissing om de behandeling met gilteritinib te hervatten na een QT-verlenging moet gebaseerd worden op een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Indien het gebruik van Xospata in een lagere dosis wordt hervat, dient een ecg te worden gemaakt 15 dagen na de start van de behandeling en vóór aanvang van de volgende drie behandelmaanden. Bij klinische studies hadden 12 patiënten QTcF > 500 msec. Drie patiënten onderbraken en hervatten de behandeling zonder dat zich opnieuw QT-verlenging voordeed.

#### Pancreatitis

Er zijn meldingen geweest van pancreatitis. Patiënten die tekenen en symptomen krijgen die op pancreatitis wijzen, dienen te worden beoordeeld en gemonitord. Het gebruik van Xospata dient te worden onderbroken en kan in een lagere dosis worden hervat wanneer de tekenen en symptomen van pancreatitis verdwenen zijn (zie rubriek 4.2).

#### Ernstige nierfunctiestoornis

De blootstelling aan gilteritinib kan verhoogd zijn bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminaal nierfalen. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op toxiciteit tijdens de toediening van Xospata (zie rubriek 5.2).

#### Interacties

Gelijktijdige toediening van CYP3A/P-gp-inductoren kan leiden tot een verlaagde blootstelling aan gilteritinib en met het risico op uitblijven van werkzaamheid. Derhalve dient gelijktijdig gebruik van gilteritinib met sterke CYP3A4/P gp-inductoren te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van gilteritinib met geneesmiddelen die sterke remmers zijn van CYP3A, P-gp en/of het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) (zoals – maar niet beperkt tot – voriconazol, itraconazol, posaconazol en claritromycine), aangezien deze de blootstelling aan gilteritinib kunnen verhogen. Andere geneesmiddelen die de werking van CYP3A, P-gp en/of BCRP niet sterk remmen, dienen te worden overwogen. Indien er geen bevredigende therapeutische alternatieven zijn, dienen patiënten nauwlettend te worden gemonitord op toxiciteit (zie rubriek 4.5) tijdens de behandeling met gilteritinib.

Gilteritinib kan de effecten verminderen van geneesmiddelen die aangrijpen op de 5HT<sub>2B</sub>-receptor of niet-specifieke sigmareceptoren. Derhalve dient gelijktijdig gebruik van gilteritinib met dergelijke middelen te worden vermeden, tenzij het gebruik essentieel wordt geacht voor de zorg voor de patiënt (zie rubriek 4.5).

#### Embryofoetale toxiciteit en contraceptie

Zwangere vrouwen dienen te worden ingelicht over het mogelijke risico voor een foetus (zie rubriek 4.6 en 5.3). Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden geadviseerd in de zeven dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling met Xospata een zwangerschapstest te ondergaan en tijdens de behandeling met Xospata en gedurende ten minste 6 maanden na het eindigen

van de behandeling doeltreffende contraceptie te gebruiken. Vrouwen die hormonale contraconceptiva gebruiken, dienen een barrièremethode van contraceptie toe te voegen. Aan mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, dient te worden geadviseerd tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Xospata doeltreffende contraceptie te gebruiken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gilteritinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-enzymen, die geïnduceerd of geremd kunnen worden door gelijktijdig gebruik van een aantal andere geneesmiddelen.

##### Effecten van andere geneesmiddelen op Xospata

###### *CYP3A/P-gp-inductoren*

Gelijktijdig gebruik van Xospata met sterke CYP3A/P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) dient te worden vermeden omdat ze de plasmaconcentraties van gilteritinib kunnen verlagen. Bij gezonde proefpersonen verlaagde gelijktijdige toediening van rifampicine (600 mg), een sterke CYP3A/P-gp-inductor, met een enkelvoudige dosis gilteritinib van 20 mg tot steady state respectievelijk de gemiddelde  $C_{max}$  van gilteritinib met 27% en de gemiddelde  $AUC_{inf}$  met 70% in vergelijking met proefpersonen die alleen een enkelvoudige dosis gilteritinib toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

###### *CYP3A-, P-gp en/of BCRP-remmers*

Sterke remmers van CYP3A, P-gp en/of BCRP (bijv. voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromycine, erytromycine, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromycine) kunnen de plasmaconcentraties van gilteritinib verhogen. Een enkelvoudige dosis gilteritinib van 10 mg gelijktijdig toegediend met itraconazol (eenmaal daags 200 mg gedurende 28 dagen), een sterke CYP3A-, P-gp en BCRP-remmer, aan gezonde proefpersonen resulteerde in een verhoging van ongeveer 20% van de gemiddelde  $C_{max}$  en een verhoging van 2,2 maal de gemiddelde  $AUC_{inf}$  in vergelijking met proefpersonen die alleen een enkelvoudige dosis gilteritinib toegediend kregen. De blootstelling aan gilteritinib werd bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML ongeveer 1,5 maal hoger bij gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-, P-gp en/of BCRP-remmer (zie rubriek 4.4).

##### Effecten van Xospata op andere geneesmiddelen

###### *Gilteritinib als remmer of inductor*

Gilteritinib is geen remmer of inductor van CYP3A4 of een remmer van MATE1 *in vivo*. De farmacokinetische eigenschappen van midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) werden niet significant ( $C_{max}$  en AUC stegen ongeveer 10%) beïnvloed na eenmaaldaagse toediening van gilteritinib (300 mg) gedurende 15 dagen bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML met FLT3-mutatie. Voorts werden de farmacokinetische eigenschappen van cefalexine (een gevoelig MATE1-substraat) niet significant ( $C_{max}$  en AUC daalden minder dan 10%) beïnvloed na eenmaaldaagse toediening van gilteritinib (200 mg) gedurende 15 dagen bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML met FLT3-mutatie.

Gilteritinib is *in vitro* een remmer van P-gp, BCRP en OCT1. Aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, kan het niet worden uitgesloten dat gilteritinib deze transporteiwitten bij een therapeutische dosis zou kunnen remmen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van gilteritinib met substraten van P-gp (bijv. digoxine, dabigatran etexilaat), BCRP (bijv. mitoxantron, methotrexaat, rosuvastatine) en OCT1 (bijv. metformine).

###### *5HT<sub>2B</sub>-receptor of niet-specifieke sigmareceptor*

Uit *in-vitro*gegevens is gebleken dat gilteritinib de effecten kan verminderen van geneesmiddelen die aangrijpen op de 5HT<sub>2B</sub>-receptor of een niet-specifieke sigmareceptor (bijv. escitalopram, fluoxetine, sertraline). Vermijd gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen met Xospata, tenzij het gebruik essentieel wordt geacht voor de zorg voor de patiënt.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/contraceptie bij mannen en vrouwen

Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen, wordt aanbevolen een zwangerschapstest uit te voeren zeven dagen vóór aanvang van de behandeling met Xospata. Aan vrouwen die kinderen kunnen krijgen, wordt aangeraden doeltreffende contraceptie (methodes die resulteren in een percentage zwangerschappen van minder dan 1%) te gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. Het is niet bekend of gilteritinib de doeltreffendheid van hormonale contraceptiva kan verlagen; derhalve dienen vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken, een barrièremethode van contraceptie toe te voegen. Aan mannen die kinderen kunnen verwekken, dient te worden geadviseerd doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Xospata (zie rubriek 4.4).

#### Zwangerschap

Gilteritinib kan bij toediening aan zwangere vrouwen schadelijke gevolgen hebben voor de foetus. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van gilteritinib bij zwangere vrouwen. Uit reproductieonderzoeken met ratten is gebleken dat gilteritinib de groei van de foetus onderdrukte en embryofetale sterfte en teratogeniciteit veroorzaakte (zie rubriek 5.3). Xospata wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen doeltreffende contraceptie gebruiken.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of gilteritinib of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat gilteritinib en zijn metabolieten in de dierlijke melk van zogende ratten worden uitgescheiden en via de melk worden verspreid in de weefsels van ratten die gezoogd worden (zie rubriek 5.3).

Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens de behandeling met Xospata en gedurende ten minste twee maanden na de laatste dosis.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van gilteritinib op de vruchtbaarheid van de mens.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Gilteritinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld bij patiënten die Xospata gebruiken. Hou hier rekening mee bij de beoordeling van de rijvaardigheid van een patiënt en het vermogen van een patiënt om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Xospata werd geëvalueerd bij 319 patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML die ten minste één dosis van 120 mg gilteritinib hebben ontvangen.

De meest voorkomende bijwerkingen van gilteritinib waren alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd (82,1%), aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (80,6%), alkalische fosfatase in bloed verhoogd (68,7%), creatinefosfokinase in bloed verhoogd (53,9%), diarree (35,1%), vermoeidheid (30,4%), nausea (29,8%), constipatie (28,2%), hoesten (28,2%), perifeer oedeem (24,1%), dyspneu (24,1%), duizeligheid (20,4%), hypotensie (17,2%), pijn in extremiteit (14,7%), asthenie (13,8%), artralgie (12,5%) en myalgie (12,5%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren acute nierschade (6,6%), diarree (4,7%), ALAT verhoogd (4,1%), dyspneu (3,4%), ASAT verhoogd (3,1%) en hypotensie (2,8%). Andere klinisch significante ernstige bijwerkingen waren differentiatiesyndroom (2,2%), electrocardiogram QT verlengd (0,9%) en posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (0,6%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische studies, worden hieronder per frequentie categorie aangegeven. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). In elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen**

Bijwerking	Alle graden %	Graad $\geq 3$ %	Frequentie categorie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
Anafylactische reactie	1,3	1,3	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Duizeligheid	20,4	0,3	Zeer vaak
Posterieure reversibele encefalopathiesyndroom	0,6	0,6	Soms
<b>Hartaandoeningen</b>			
Elektrocardiogram QT verlengd	8,8	2,5	Vaak
Pericardeflusie	4,1	0,9	Vaak
Pericarditis	1,6	0	Vaak
Hartfalen	1,3	1,3	Vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
Hypotensie	17,2	7,2	Zeer vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			
Hoesten	28,2	0,3	Zeer vaak
Dyspneu	24,1	4,4	Zeer vaak
Differentiatiesyndroom	3,4	2,2	Vaak
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Diarree	35,1	4,1	Zeer vaak
Nausea	29,8	1,9	Zeer vaak
Constipatie	28,2	0,6	Zeer vaak
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
Alanine-aminotransferase verhoogd*	82,1	12,9	Zeer vaak
Aspartaataminotransferase verhoogd*	80,6	10,3	Zeer vaak
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			
Creatinefosfokinase in bloed verhoogd*	53,9	6,3	Zeer vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd*	68,7	1,6	Zeer vaak
Pijn in extremiteit	14,7	0,6	Zeer vaak
Artralgie	12,5	1,3	Zeer vaak
Myalgie	12,5	0,3	Zeer vaak
Skeletspierstelselpijn	4,1	0,3	Vaak
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Acuut nierletsel	6,6	2,2	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Vermoeidheid	30,4	3,1	Zeer vaak
Perifeer oedeem	24,1	0,3	Zeer vaak
Asthenie	13,8	2,5	Zeer vaak
Malaise	4,4	0	Vaak

\* Frequentie is gebaseerd op centrale laboratoriumwaarden.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Differentiatiesyndroom*

Van de 319 patiënten die in de klinische studies met Xospata werden behandeld, kregen er 11 (3%) het differentiatiesyndroom. Het differentiatiesyndroom gaat gepaard met een snelle proliferatie en



differentiatie van myeloïde cellen en kan levensbedreigend of fataal zijn indien het niet wordt behandeld. Symptomen en klinische bevindingen van het differentiatiesyndroom bij patiënten die met Xospata werden behandeld, waren koorts, dyspneu, pleurale effusie, pericardeffusie, longoedeem, hypotensie, snelle gewichtstoename, perifeer oedeem, rash (huiduitslag) en nierfunctiestoornis. Sommige patiënten hadden bijkomend acute febrile neutrofile dermatose. Het differentiatiesyndroom deed zich al na een dag en tot 82 dagen voor nadat met Xospata was begonnen en werd zowel met als zonder bijkomende leukocytose waargenomen. Van de 11 patiënten die het differentiatiesyndroom kregen, herstelden er 9 (82%) na behandeling of na onderbreking van de behandeling met Xospata. Zie voor aanbevelingen bij vermoeden van het differentiatiesyndroom rubriek 4.2 en 4.4.

#### *PRES*

Van de 319 patiënten die in de klinische studies met Xospata werden behandeld, kreeg 0,6% het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES). PRES is een zeldzame, reversibele neurologische aandoening, waarbij de symptomen zich snel kunnen ontwikkelen, waaronder insult, hoofdpijn, verwarring, visuele en neurologische stoornissen, al dan niet gepaard gaand met hypertensie. De symptomen verdwenen na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### *QT-verlenging*

Van de 317 patiënten die in klinische studies werden behandeld met gilteritinib met een dosis van 120 mg met een QTc-waarde na baseline, hadden 4 patiënten (1%) een QTcF > 500 msec. Voorts hadden, ongeacht de dosis, 12 patiënten (2,3%) met gerecidiveerde/refractaire AML een maximaal QTcF-interval > 500 msec na baseline (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum bekend voor Xospata. Bij overdosering dient de behandeling met Xospata gestopt worden. Patiënten dienen goed te worden gemonitord op tekenen of symptomen van bijwerkingen en dient een passende symptomatische en ondersteunende behandeling te worden ingesteld waarbij rekening wordt gehouden met de lange halfwaardetijd die op 113 uur wordt geschat.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX13

#### Werkingsmechanisme

Gilteritinibfumaraat is een FLT3- en AXL-remmer.

Gilteritinib remt FLT3-receptorsignaalroutes en proliferatie in cellen die FLT3 tot expressie brengen, waaronder FLT3-ITD, FLT3-D835Y en FLT3-ITD-D835Y, en het induceert apoptose in leukemiecellen die FLT3-ITD tot expressie brengen.

#### Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML die gilteritinib 120 mg kregen, werd een substantiële (> 90%) remming van FLT3-fosforylering gezien die snel optrad (binnen 24 uur na de eerste dosis) en lang aanhield, zoals zichtbaar gemaakt met een plasma inhibitory activity (PIA) test *ex vivo*.

#### Verlengd QT-interval

Bij doses van gilteritinib, variërend van 20 tot 450 mg, werd een concentratiegerelateerde toename waargenomen in verandering van QTcF ten opzichte van baseline. De voorspelde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van QTcF in de gemiddelde steady state  $C_{max}$  (282,0 ng/ml) bij de dagelijkse dosis van 120 mg was 4,96 msec met een bovenste eenzijdig 95%-BI = 6,20 msec.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Gerecidiveerde of refractaire AML*

De werkzaamheid en veiligheid werden geëvalueerd in de fase 3-studie met werkzame controle (2215-CL-0301).

##### *ADMIRAL-studie (2215-CL-0301)*

De ADMIRAL-studie is een open-label, multicenter, gerandomiseerde klinisch fase 3-studie met volwassen patiënten die gerecidiveerde of refractaire AML die een FLT3-mutatie hebben, wat werd vastgesteld met de LeukoStrat<sup>®</sup> CDx FLT3-mutatietest. In deze studie kregen 371 patiënten na randomisatie in een verhouding 2:1 gilteritinib of een van de volgende salvage-chemotherapieën toegewezen (247 in de gilteritinib-arm en 124 in de salvage-chemotherapie-arm):

- cytarabine 20 mg tweemaal daags subcutane injectie (s.c.) of intraveneuze infusie (i.v.) gedurende 10 dagen (dag 1 t/m 10) (LoDAC)
- azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags s.c. of i.v. gedurende 7 dagen (dag 1 t/m 7)
- mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup>, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> en cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags i.v. gedurende 5 dagen (dag 1 t/m 5) (MEC)
- granulocytenkoloniestimulerende factor 300 mcg/m<sup>2</sup> eenmaal daags s.c. gedurende 5 dagen (dag 1 tot 5), fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags i.v. gedurende 5 dagen (dag 2 t/m 6), cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags i.v. gedurende 5 dagen (dag 2 t/m 6), idarubicine 10 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags i.v. gedurende 3 dagen (dag 2 t/m 4) (FLAG-Ida).

Geïncludeerde patiënten waren gerecidiveerd of refractair na eerstelijns AML-therapie en werden gestratificeerd aan de hand van respons op eerdere AML-behandeling en vooraf geselecteerde hoge- of lage intensiteit chemotherapie. In de studie werden patiënten met verschillende AML-gerelateerde cytogenetische afwijkingen geïncludeerd, terwijl de patiënten met acute promyelocyttaire leukemie (APL) of therapiegerelateerde AML werden uitgesloten.

Zestien patiënten werden gerandomiseerd, maar niet behandeld in de studie (1 patiënt in de gilteritinib-arm en 15 patiënten in de chemotherapie-arm). Gilteritinib werd oraal gegeven in een startdosis van 120 mg per dag tot onaanvaardbare toxiciteit of uitblijven van klinisch voordeel. Dosisverlagingen waren toegestaan om bijwerkingen te behandelen en dosisverhogingen waren toegestaan bij patiënten die niet op de startdosis van 120 mg reageerden.

Van de patiënten die via randomisatie waren voorgeselecteerd voor salvage-chemotherapie, was 60,5% gerandomiseerd naar hoge intensiteit en 39,5% naar lage intensiteit. MEC en FLAG-Ida werden gedurende maximaal twee cycli gegeven, afhankelijk van de respons op de eerste cyclus. LoDAC en azacitidine werden gegeven in doorlopende cycli van 4 weken tot een onaanvaardbare toxiciteit of het uitblijven van klinisch voordeel.

De baseline- en demografische kenmerken van de twee behandelarmen waren goed in evenwicht. De mediane leeftijd bij randomisatie was 62 jaar (spreiding: 20 tot 84 jaar) in de gilteritinib-arm en 62 jaar (spreiding: 19 tot 85 jaar) in de salvage-chemotherapie-arm. In de studie was 42% van de patiënten 65 jaar of ouder en was 12% 75 jaar of ouder. Vierenvijftig procent van de patiënten was vrouw. Het merendeel van de patiënten in de studie was Kaukasisch (59,3%); 27,5% was van Aziatische afkomst, 5,7% was Afrikaans-Amerikaans, 4% was van een ander ras en van 3,5% was dit onbekend. Het merendeel van de patiënten (83,8%) had een ECOG-performance score van 0 of 1. De patiënten hadden de volgende bevestigde mutaties: alleen FLT3-ITD (88,4%), alleen FLT3-TKD (8,4%) of zowel FLT3-ITD als FLT3-TKD (1,9%). Twaalf procent van de patiënten had eerder een behandeling met een andere FLT3-remmer gekregen. De meeste patiënten hadden AML met cytogenetische kenmerken behorend bij een intermediair risicoprofiel (73%), 10% had ongunstige, 1,3% had gunstige en 15,6% had niet-geclassificeerde cytogenetische kenmerken.

Vóór de behandeling met gilteritinib had 39,4% van de patiënten primaire refractaire AML en de meerderheid van deze patiënten werd geclassificeerd als refractair na 1 cyclus van inductiebehandeling met chemotherapie, had 19,7% gerecidiveerde AML na een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) en had 41% gerecidiveerde AML zonder allogene HSCT.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid voor de eindanalyse was totale overleving (overall survival, OS) in de intent-to-treat (ITT)-populatie, gemeten van de datum van randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak (het aantal geanalyseerde gebeurtenissen was 261). De patiënten die door middel van randomisatie in de gilteritinib-arm waren ingedeeld, hadden een significant langere overleving dan de patiënten in de chemotherapie-arm (HR 0,637; 95%-BI 0,490 – 0,830; eenzijdige p-waarde: 0,0004). De mediane OS was 9,3 maanden bij patiënten die gilteritinib kregen, en 5,6 maanden bij patiënten die chemotherapie kregen. De werkzaamheid werd verder ondersteund door het percentage complete remissie (CR)/complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel (CRh) (tabel 3, afbeelding 1).

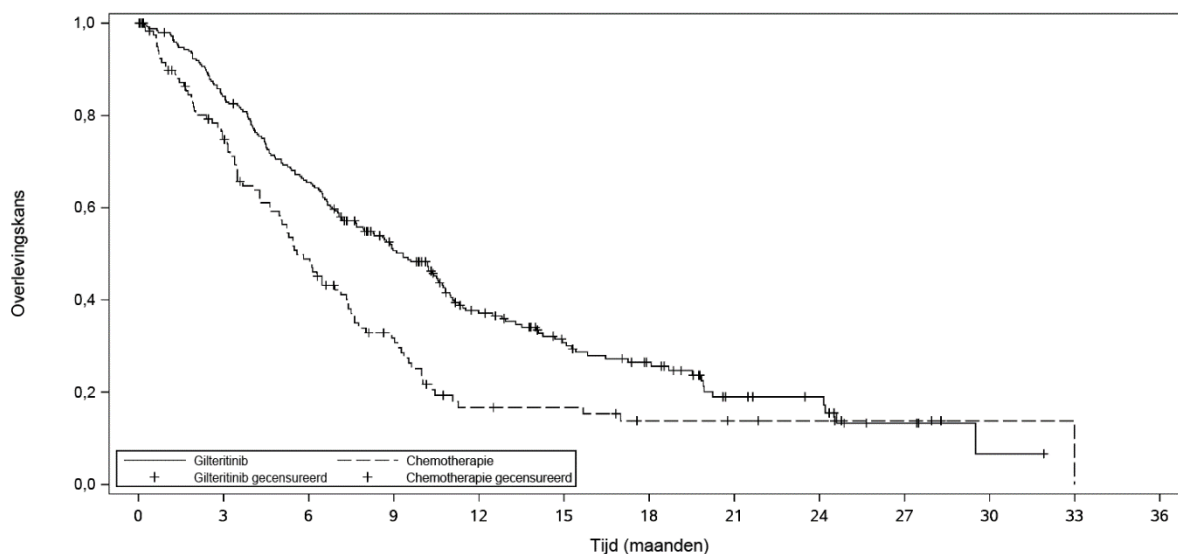
**Tabel 3: Totale overleving en complete remissie bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML in de ADMIRAL-studie**

	<b>Gilteritinib (N = 247)</b>	<b>Chemotherapie (N = 124)</b>
<b>Totale overleving</b>		
Overleden, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediaan in maanden (95%-BI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Hazard ratio (95%-BI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-waarde (eenzijdig)	0,0004	
Percentage 1 jaar overleving, % (95%-BI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
<b>Complete remissie</b>		
CR <sup>a</sup> (95%-BI <sup>b</sup> )	21,1% (16,1; 26,7)	10,5% (5,7; 17,3)
CRh <sup>c</sup> (95%-BI <sup>b</sup> )	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
CR/CRh (95%-BI <sup>b</sup> )	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)

BI: betrouwbaarheidsinterval

- CR was gedefinieerd als een absolute neutrofielentelling van  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , bloedplaatjes  $\geq 100 \times 10^9/l$ , normaal beenmergdifferentieel met  $< 5\%$  blasten, waarschijnlijke aanwezigheid van rode bloedcellen, bloedplaatjestransfusie-onafhankelijk en geen aanwijzingen voor extramedullaire leukemie.
- Het percentage van het 95%-BI werd berekend met behulp van de exacte methode op basis van binomiale verdeling.
- CRh was gedefinieerd als beenmergblasten  $< 5\%$ , gedeeltelijke hematologisch herstel (absolute neutrofielentelling  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  en bloedplaatjes  $\geq 50 \times 10^9/l$ ), geen aanwijzingen voor extramedullaire leukemie en die niet als CR geclassificeerd kan worden.

**Afbeelding 1: Kaplan-Meier-diagram van totale overleving in de ADMIRAL-studie**



Aantal proefpersonen die risico lopen														
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinib	+	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Chemotherapie	+	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

Bij patiënten die een CR/CRh bereikten, was de mediane tijdsduur tot de eerste respons 3,7 maanden (spreiding: 0,9 tot 10,6 maanden) in de gilteritinib-arm en 1,2 maanden (spreiding: 1 tot 2,6 maanden) in de salvage-chemotherapie-arm. De mediane tijdsduur tot de beste respons van CR/CRh was 3,8 maanden (spreiding: 0,9 tot 16 maanden) in de gilteritinib-arm en 1,2 maanden (spreiding: 1 tot 2,6 maanden) in de salvage-chemotherapie-arm.

#### *CHRYSALIS-studie (2215-CL-0101)*

De ondersteunende fase 1/2 dosisescalatiestudie 2215-CL-0101 omvatte 157 patiënten met FLT3-gemuteerde AML behandeld met ofwel 1 of > 1 eerdere behandelingslijnen in de gecombineerde dosisgroep (zoals 80 mg, 120 mg of 200 mg); 31,2% ontving 1 eerdere behandelingslijn en 68,8% ontving > 1 eerdere behandelingslijn.

Het responspercentage (CR/CRh) waargenomen in onderzoek 2215-CL-0101 bij de patiënten die meer dan 1 lijn eerdere therapie ontvingen, bedroeg 21,4% en 15,7% voor respectievelijk de dosis van 120 mg en de gecombineerde dosis. Het mediane OS was respectievelijk 7,2 maanden en 7,1 maanden voor de dosis van 120 mg en de gecombineerde dosis.

#### *Pediatrische patiënten*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies met Xospata in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute myeloïde leukemie (zie 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van gilteritinib worden piekplasmaconcentraties gezien bij een mediane  $t_{max}$  van ongeveer tussen de 4 en 6 uur bij gezonde vrijwilligers en patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML. Gilteritinib ondergaat eerste orde absorptie met een geschatte absorptiesnelheid ( $k_a$ ) van  $0,43 \text{ u}^{-1}$  met een vertragingstijd van 0,34 uur op basis van populatie PK-modellering. De mediane maximale concentratie in steady state ( $C_{max}$ ) is 282,0 ng/ml ( $CV\% = 50,8$ ), en het oppervlak onder de plasmaconcentratiecurve tijdens het 24 uurstoedieningsinterval ( $AUC_{0-24}$ ) is 6180 ng·u/ml ( $CV\% = 46,4$ ) na eenmaaldaagse toediening van 120 mg gilteritinib. De plasmaconcentraties bij steady state

worden binnen 15 dagen met eenmaaldaagse toediening bereikt met ongeveer een tienvoudige accumulatie.

#### *Effect van voedsel*

Bij gezonde volwassenen namen de  $C_{max}$  en AUC van gilteritinib met respectievelijk circa 26% en minder dan 10% af wanneer een enkelvoudige dosis van 40 mg gilteritinib werd toegediend met een vetrijke maaltijd ten opzichte van de blootstelling aan gilteritinib in nuchtere toestand. De mediane  $t_{max}$  was 2 uur later wanneer gilteritinib werd toegediend met een vetrijke maaltijd.

#### Distributie

De populatieschatting van het centrale en perifere distributievolume was respectievelijk 1092 l en 1100 l. Deze gegevens wijzen erop dat gilteritinib extensief buiten het plasma wordt verspreid, wat kan wijzen op extensieve weefseldistributie. *In vivo* is de plasma-eiwitbinding bij mensen circa 90% en gilteritinib wordt voornamelijk aan albumine gebonden.

#### Biotransformatie

Uit *in-vitro*-gegevens is gebleken dat gilteritinib voornamelijk via CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. De primaire metabolieten bij mensen zijn M17 (gevormd via N-dealkylering en oxidatie), M16 en M10 (beide gevormd via N-dealkylering) en werden ook waargenomen bij dieren. Geen van deze drie metabolieten overschreed 10% van de totale blootstelling aan het oorspronkelijke middel. De farmacologische werkzaamheid van de metabolieten tegen FLT3- en AXL-receptoren is niet bekend.

#### Transporter-geneesmiddelinteracties

*In-vitro*-experimenten hebben aangetoond dat gilteritinib een substraat is van P-gp en BCRP. Gilteritinib kan mogelijk BCRP, P-gp en OCT1 remmen bij klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.5).

#### Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis [ $^{14}C$ ]-gilteritinib wordt gilteritinib hoofdzakelijk uitgescheiden in feces. Hierin wordt 64,5% van de totale toegediende dosis teruggevonden. Circa 16,4% van de totale dosis wordt in urine uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel en metabolieten. De plasmaconcentraties van gilteritinib namen op bi-exponentiële wijze af met een voor het populatiegemiddelde geschatte halfwaardetijd van 113 uur. De geschatte schijnbare klaring (CL/F) op basis van het populatie PK-model is 14,85 l/u.

#### Lineariteit/non-lineariteit

In het algemeen toonde gilteritinib lineaire, dosisproportionele farmacokinetische eigenschappen na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses van 20 tot 450 mg bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML.

#### Speciale patiëntengroepen

Er is een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd om de invloed te beoordelen van intrinsieke en extrinsieke co-variabelen op de voorspelde blootstelling aan gilteritinib bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML. De covariantieanalyse wees erop dat leeftijd (20 jaar tot 90 jaar) en lichaamsgewicht (36 kg tot 157 kg) statistisch significant waren; de voorspelde verandering in blootstelling aan gilteritinib was echter minder dan factor twee.

#### *Leverfunctiestoornis*

Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetische eigenschappen van gilteritinib werd onderzocht bij proefpersonen met een lichte (Child-Pugh-klasse A) en matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. De resultaten wijzen erop dat de blootstelling aan ongebonden gilteritinib bij proefpersonen met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis vergelijkbaar is met de blootstelling zoals waargenomen bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Het effect van een lichte leverfunctiestoornis [zoals gedefinieerd door NCI-ODWG] op de blootstelling aan gilteritinib werd tevens beoordeeld met het populatie PK-model en de resultaten laten weinig verschil zien in voorspelde blootstelling aan gilteritinib bij steady state ten opzichte van een typische patiënt met gerecidiveerde of refractaire AML en een normale leverfunctie.

Er is geen onderzoek gedaan naar gilteritinib bij patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie (Child-Pugh-klasse C).

#### Nierfunctiestoornis

De farmacokinetische eigenschappen van gilteritinib werden beoordeeld bij vijf proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 - <30 ml/min) en bij vier proefpersonen met terminaal nierfalen (CrCl <15 ml/min). Een toename met een factor 1,4 in de gemiddelde  $C_{max}$  en een toename met een factor 1,5 in de gemiddelde  $AUC_{inf}$  van gilteritinib werd waargenomen bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis of terminaal nierfalen vergeleken met personen met een normale nierfunctie (n=8) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Volgende bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische studies, maar wel bij dieren (veiligheidsfarmacologie/toxiciteit bij herhaalde toediening) bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de klinische blootstellingsniveaus die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

#### Veiligheidsfarmacologie

Bij ratten werden bij 30 mg/kg en hoger verminderd urineren en bij 100 mg/kg verminderde ontlasting waargenomen. Bij honden werd bij 10 mg/kg en hoger fecaal occult bloed, bij 30 mg/kg een afname van de bloedcalciumconcentratie en bij 100 mg/kg speekselvloed en een toename, gevolgd door een afname van de bloedcalciumconcentratie waargenomen. Deze veranderingen werden waargenomen bij plasmablootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstellingsniveaus. Een mogelijke klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

#### Toxiciteit bij herhaalde toediening

In de onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden waren de doelorganen voor toxiciteit het maag-darmkanaal (bloeding bij honden), het lymfo-hematopoïetische systeem (necrose van lymfocyten en hypocellulariteit van het beenmerg met veranderingen in hematologische parameters), de ogen (ontsteking en lenstroebling bij ratten, kleurverandering van de fundus bij honden, retinavacuolisatie), de longen (interstitiële pneumonie bij ratten en ontsteking bij honden), de nieren (veranderingen in de niertubuli met een positieve reactie voor occult bloed in urine) en lever (hepatocytenuacuolisatie), de urineblaas (epitheelvacuolisatie), het epitheelweefsel (ulcus en ontstekingen) en fosfolipidose (longen en nieren bij ratten). Deze veranderingen werden waargenomen bij plasmablootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstellingsniveaus. Reversibiliteit van het merendeel van de veranderingen werd aangegeven aan het einde van de herstelperiode van 4 weken. Een mogelijke klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

#### Genotoxiciteit

Gilteritinib induceerde geen genmutaties of chromosomale afwijkingen *in vitro*. De *in vivo* micronucleustest toonde aan dat gilteritinib micronuclei kan induceren bij muizen.

#### Reproductietoxiciteit

In embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten werd aangetoond dat gilteritinib de foetale groei onderdrukt en embryofoetale sterfte en teratogeniciteit induceert bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus. Overdracht van gilteritinib via placenta werd aangetoond in de rat resulterend in overdracht van radioactiviteit naar de foetus vergelijkbaar met die waargenomen in maternaal plasma.

Gilteritinib werd uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. In de melk werd een hogere concentratie gemeten dan in het maternale plasma. Gilteritinib ging via de moedermelk over in verschillende weefsels van zogende ratten, behalve in de hersenen.

#### Toxiciteitsonderzoek bij jonge dieren

In het toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten, de minimale dodelijke dosis (2,5 mg/kg/dag) was veel lager dan de minimale dodelijke dosis bij volwassen ratten (20 mg/kg/dag). Het maag-darmkanaal is geïdentificeerd als een van de doelorganen, net zoals bij volwassen ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Mannitol (E421)

Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd

Magnesiumstearaat

#### Filmomhulsel

Hypromellose

Talk

Macrogol

Titaandioxide

IJzeroxidegeel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale temperatuurbewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/aluminium/pvc/aluminium blisterverpakkingen met 21 filmomhulde tabletten.

Elke verpakking bevat 84 filmomhulde tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1399/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

24 oktober 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
The Netherlands

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Xospata in elke lidstaat, moet de vergunninghouder met de bevoegde nationale autoriteit een overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van het voorlichtingsmateriaal voor de artsen, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma. De waarschuwingskaart voor de patiënten wordt geïntegreerd in de verpakking en de inhoud wordt overeengekomen als onderdeel van de etikettering (bijlage III).

Het voorlichtingsmateriaal is gericht op hematologen die patiënten met leukemie, waaronder AML, behandelen en patiënten met AML aan wie Xospata is voorgeschreven om voorschrijvers en patiënten verder te informeren over het belangrijke geïdentificeerde risico van differentiatiesyndroom.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Xospata in de handel wordt gebracht, hematologen die naar verwachting Xospata voorschrijven en patiënten die naar verwachting Xospata zullen gebruiken, de volgende voorlichtingsmaterialen krijgen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Waarschuwingkaart voor de patiënt

Voorlichtingsmateriaal voor artsen:

- De samenvatting van productkenmerken
- Educatieve tool gericht op voorschrijvers:
  - Educatieve tool gericht op voorschrijvers:
    - Informatie over Xospata, inclusief de goedgekeurde indicatie volgens de SPC.
    - Beschrijving van de tekenen en symptomen van het differentiatiesyndroom.
    - Behandeling van het differentiatiesyndroom.

Het patiënteninformatiepakket:

- Bijsluiter voor de patiënt
- Waarschuwingkaart voor de patiënt
  - Waarschuwingkaart voor de patiënt:
    - Informatie voor patiënten dat behandeling met Xospata het differentiatiesyndroom kan veroorzaken.
    - Beschrijving van tekenen of symptomen van het veiligheidsprobleem en wanneer medische hulp moet worden gezocht als het differentiatiesyndroom wordt vermoed.
    - Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt wanneer dan ook behandelen, ook in noodgevallen, dat de patiënt Xospata gebruikt.
    - Contactgegevens van de behandelende arts die Xospata heeft voorgeschreven.
    - Moet ten alle tijden worden meegedragen en aan elke zorgverlener worden getoond.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING MET BLAUWE DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xospata 40 mg filmomhulde tabletten  
gilteritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg gilteritinib (als fumaraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
De tabletten niet breken of fijnmaken.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1399/001 84 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xospata 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xospata 40 mg tabletten  
gilteritinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Astellas

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**



## INHOUD VAN DE WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

### WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

#### XOSPATA (gilteritinib)

- Draag deze kaart **altijd** bij u, in het bijzonder wanneer u reist of een andere arts bezoekt.
- Toon de kaart aan elke arts, apotheker of verpleegkundige, bij elke medische behandeling en bij elk bezoek aan het ziekenhuis of de kliniek.
- Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts, als u last krijgt van bijwerkingen, in het bijzonder bijwerkingen die op deze kaart vermeld staan.

#### BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE VOOR PATIËNTEN

##### **Xospata kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder het differentiatiesyndroom.**

Het differentiatiesyndroom is een aandoening die van invloed is op uw bloedcellen. Als de aandoening niet op tijd wordt behandeld, kan deze levensbedreigend of dodelijk zijn.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende verschijnselen heeft:

- koorts
- ademhalingsmoeilijkheden
- huiduitslag
- duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd
- snelle gewichtstoename
- zwelling van uw armen of benen

Het differentiatiesyndroom kan op elk moment in de eerste 3 maanden van de behandeling ontstaan, zelfs al 1 dag na de start van de behandeling. Tijdige medische behandeling kan voorkomen dat het probleem ernstiger wordt.

Uw arts zal u in de gaten houden, zal mogelijk de behandeling onderbreken en/of u een geneesmiddel geven ter behandeling van uw aandoening.

Heeft u nog vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts.

#### BELANGRIJKE INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

- Deze patiënt wordt behandeld met Xospata (gilteritinib), dat het differentiatiesyndroom kan veroorzaken.
- Tot de symptomen behoren koorts, dyspneu, pleurale effusie, pericardeffusie, longoedeem, hypotensie, snelle gewichtstoename, perifeer oedeem, rash en nierfunctiestoornis.
- Indien het differentiatiesyndroom wordt vermoed, moet een behandeling met corticosteroïden gestart worden samen met hemodynamische bewaking totdat de symptomen verdwenen zijn.
- Indien ernstige tekenen en/of symptomen langer dan 48 uur na aanvang van de behandeling met corticosteroïden aanhouden, dient het gebruik van Xospata te worden onderbroken totdat de tekenen en symptomen niet meer ernstig zijn.

Neem voor meer informatie contact op met de hematoloog/oncoloog van de patiënt en raadpleeg de productinformatie voor gilteritinib die beschikbaar is op <https://www.ema.europa.eu/>.

**Mijn naam:** \_\_\_\_\_

**Mijn telefoonnummer:** \_\_\_\_\_

**Contactpersoon voor noodgevallen:** \_\_\_\_\_

**Telefoonnummer voor noodgevallen:** \_\_\_\_\_

**Naam van de hematoloog/oncoloog/oncologieverpleegkundige:** \_\_\_\_\_

**Telefoonnummer:** \_\_\_\_\_

**Telefoonnummer na kantooruren:** \_\_\_\_\_

**Naam van mijn ziekenhuis:** \_\_\_\_\_

**Telefoonnummer van mijn contact in het ziekenhuis:** \_\_\_\_\_

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Xospata 40 mg filmomhulde tabletten** gilteritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xospata en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xospata en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

##### **Wat is Xospata?**

Xospata behoort tot een groep kankergeneesmiddelen die proteïnekinaseremmers worden genoemd. Het bevat de werkzame stof gilteritinib.

##### **Waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Xospata wordt gebruikt voor het behandelen van volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML), een kanker van bepaalde witte bloedcellen. Xospata wordt gebruikt als AML samenhangt met een verandering in een gen met de naam FLT3, en wordt gegeven aan patiënten bij wie de ziekte teruggekeerd is of als de ziekte na eerdere behandeling niet verbeterd is.

##### **Hoe werkt dit middel?**

Patiënten met AML maken grote aantallen abnormale witte bloedcellen aan. Gilteritinib blokkeert de werking van bepaalde enzymen (kinases) die nodig zijn voor de vermeerdering en groei van de abnormale cellen en voorkomt op die manier de groei van kanker.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- als u een of meer van de volgende verschijnselen heeft: koorts, moeite met ademen, huiduitslag, duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd, snelle gewichtstoename, zwelling van uw armen of benen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening met de naam differentiatiesyndroom (zie rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen). Het differentiatiesyndroom kan op elk moment in de

eerste 3 maanden van de behandeling met Xospata ontstaan, zelfs al 1 dag na aanvang van de behandeling. Als het differentiatiesyndroom zich voordoet, zal uw arts u gaan controleren en u mogelijk een geneesmiddel geven ter behandeling van deze aandoening. Hij of zij kan de behandeling met Xospata ook onderbreken totdat de verschijnselen verminderd zijn. U vindt deze informatie ook in de waarschuwingskaart voor de patiënt die in de verpakking meegeleverd is. Het is belangrijk dat u deze waarschuwingskaart bij u draagt en laat zien aan alle medische professionals die u ziet;

- als u een epileptische aanval (insult) of snel verergerende verschijnselen zoals hoofdpijn, verminderde alertheid, verwarring, wazig zien of andere problemen met zien krijgt. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening met de naam posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen). Mogelijk doet uw arts een test om te controleren of u PRES heeft ontwikkeld, en zet uw arts de behandeling met Xospata stop als bevestigd wordt dat u PRES heeft.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u een hartritmestoornis heeft, zoals een onregelmatige hartslag of een aandoening die QT-verlenging wordt genoemd (zie rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen);
- als u een voorgeschiedenis heeft van verlaagde kalium- of magnesiumzoutconcentraties in uw bloed. Dit kan namelijk de kans op een abnormaal hartritme verhogen;
- als u last heeft van ernstige pijn in de bovenbuik en rug, misselijkheid en braken. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).

### **Extra controle tijdens de behandeling met Xospata**

Uw arts zal vóór en tijdens de behandeling met Xospata regelmatig een bloedtest doen. Ook zal uw arts vóór en tijdens de behandeling regelmatig uw hartfunctie controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef Xospata niet aan kinderen en jongeren onder 18 jaar, omdat niet bekend is of het middel veilig en effectief is in deze leeftijdsgroep.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Xospata nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Xospata kan invloed hebben op de manier waarop deze geneesmiddelen werken, of deze geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Xospata werkt.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige vooral als u naast Xospata een of meer van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen ter behandeling van tuberculose, zoals rifampicine;
- geneesmiddelen ter behandeling van epilepsie, zoals fenytoïne;
- geneesmiddelen ter behandeling van schimmelinfecties zoals voriconazol, posaconazol of itraconazol;
- geneesmiddelen ter behandeling van bacteriële infecties zoals erytromycine, claritromycine of azitromycine;
- geneesmiddelen ter behandeling van verhoogde bloeddruk (hypertensie), zoals captopril of carvedilol;
- geneesmiddelen ter behandeling van infecties met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), zoals ritonavir;
- geneesmiddelen ter behandeling van depressie, zoals escitalopram, fluoxetine of sertraline;
- geneesmiddelen ter behandeling van hartproblemen, zoals digoxine;
- geneesmiddelen ter voorkoming van bloedstolsels, zoals dabigatran etexilaat;
- sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel ter behandeling van depressie.

Als u gewoonlijk een of meer van deze geneesmiddelen inneemt, zal uw arts dit tijdens de behandeling met Xospata mogelijk veranderen en een ander geneesmiddel aan u voorschrijven.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Xospata kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vrouwen die Xospata gebruiken en zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling met Xospata en gedurende ten minste 6 maanden na het eindigen van de behandeling. Als u een hormonaal voorbehoedsmiddel gebruikt, moet u ook een barrièremethode gebruiken, zoals een condoom of een pessarium. Mannen die Xospata gebruiken en een partner hebben die zwanger kan worden, moeten een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling met Xospata en gedurende ten minste 4 maanden na het eindigen van de behandeling.

Het is niet bekend of Xospata in de moedermelk terechtkomt en schadelijk kan zijn voor uw baby. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Xospata en gedurende ten minste 2 maanden na het eindigen van de behandeling.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Na het innemen van Xospata kunt u zich duizelig voelen. Als dit het geval is, mag u geen voertuigen besturen of machines gebruiken.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Xospata wordt via de mond ingenomen in de vorm van tabletten.

Uw arts zal aangeven welke dosis Xospata u moet innemen. De aanbevolen dosering is eenmaal daags 120 mg (drie tabletten). Uw arts kan besluiten om uw dosis te verhogen of te verlagen of de behandeling tijdelijk te onderbreken. Zet de behandeling voort in de dosis die is voorgeschreven door uw arts.

### **Xospata innemen**

- Neem Xospata eenmaal per dag op hetzelfde tijdstip in.
- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- De tabletten niet breken of fijnmaken.
- Xospata kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Blijf Xospata innemen zolang uw arts dit aangeeft.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan de bedoeling is, moet u stoppen met het innemen van Xospata en contact opnemen met uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u vergeten bent Xospata op het gebruikelijke tijdstip in te nemen, neem dan op dezelfde dag uw gebruikelijke dosis in zodra u eraan denkt. Uw volgende dosis neemt u de volgende dag in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel, tenzij uw arts dit aangeeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Een aantal van de mogelijke bijwerkingen kan ernstig zijn:

- **Differentiatiesyndroom.** Neem direct contact op met uw arts als u een of meer van de volgende verschijnselen krijgt: koorts, moeite met ademen, huiduitslag, duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd, snelle gewichtstoename, zwelling van uw armen of benen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening met de naam differentiatiesyndroom (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen).
- **Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES).** Neem direct contact op met uw arts als u een epileptische aanval (insult), snel verergerende hoofdpijn, verwarring of problemen met het gezichtsvermogen heeft. Volgens meldingen doet zich bij patiënten die met Xospata worden behandeld, soms een aandoening van de hersenen voor die PRES wordt genoemd (komt voor bij minder dan 1 op de 100 mensen).
- **Hartritme problemen (QT-verlenging).** Neem direct contact op met uw arts als er zich een verandering in uw hartslag voordoet, of als u zich duizelig of licht in het hoofd voelt of als u het bewustzijn dreigt te verliezen. Xospata kan een hartprobleem veroorzaken genaamd QT-verlenging (komt voor bij 1 op de 10 mensen).

##### Andere mogelijke bijwerkingen

##### Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree
- misselijkheid
- verstopping (obstipatie)
- moeheid
- zwelling veroorzaakt door het vasthouden van vocht (oedeem)
- verlies van energie, zwakheid (asthenie)
- abnormale resultaten van bloedtests: hoge concentraties creatinefosfokinase in het bloed (zegt iets over de spier- of hartfunctie), alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alkalische fosfatase in het bloed (zegt iets over de leverfunctie)
- pijn in ledematen
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- hoesten
- kortademigheid (dyspneu)
- duizeligheid
- lage bloeddruk (hypotensie)

##### Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ophoping van vocht rond het hart, die, indien ernstig, tot gevolg kan hebben dat het hart minder bloed kan rondpompen (pericardeffusie)
- een vaag gevoel van ongemak, zich onwel voelen (malaise)
- een ernstige levensbedreigende allergische reactie, bijv. zwelling in de mond, tong, het gezicht en de keel, jeuk, galbulten (anafylactische reactie)
- spierstijfheid
- minder plassen, zwelling van de benen (tekenen van acuut nierletsel)
- ontsteking van het hart (pericarditis)
- hartfalen

##### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is gilteritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg gilteritinib (als fumarate).
- De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol (E421), hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, hypromellose, talk, macrogol, titaandioxide, geel ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Xospata eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xospata 40 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, lichtgele filmomhulde tabletten, bedrukt met het bedrijfslogo en '235' aan één zijde van de tablet.

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen en zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 84 filmomhulde tabletten (4 blisterverpakkingen van 21 filmomhulde tabletten).

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biocodex OÜ  
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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 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  
Tel: +46 (0)40-650 15 00

**Latvija**  
Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.