

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xospata 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Gilteritinib (als Fumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

Dosismodifikationen

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

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xospata für Kinder mit einem Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor. Aufgrund einer *in vitro* nachgewiesenen Bindung an 5HT_{2B} (siehe Abschnitt 4.5) besteht eine mögliche Auswirkung auf die Entwicklung des Herzens bei Patienten im Alter von unter 6 Monaten.

Art der Anwendung

Xospata ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie werden unzerkaut mit Wasser eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden.

Xospata soll jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zum üblichen Zeitpunkt eingenommen wurde, soll die Dosis so bald wie möglich am gleichen Tag eingenommen werden und der Patient soll das übliche Behandlungsschema am nächsten Tag fortsetzen. Kommt es nach der Einnahme zum Erbrechen, nimmt der Patient keine zusätzliche Dosis ein, sondern setzt das gewohnte Behandlungsschema am nächsten Tag fort.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differenzierungssyndrom

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

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

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

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

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

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

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

Pankreatitis

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

Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

Wechselwirkungen

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

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

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

Embryofetale Toxizität und Empfängnisverhütung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Xospata

CYP3A/P-gp-Induktoren

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

CYP3A-, P-gp und/oder BCRP-Inhibitoren

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

Wirkung von Xospata auf andere Arzneimittel

Gilteritinib als Inhibitor oder Induktor

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

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

5HT_{2B}-Rezeptor oder unspezifischer Sigma-Rezeptor

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen

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

* Die Häufigkeit basiert auf im Zentrallabor ermittelten Werten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Differenzierungssyndrom

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

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

PRES

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

QT-Verlängerung

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Gilteritinibfumarat ist ein FLT3- und AXL-Inhibitor.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidierte oder refraktäre AML

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

ADMIRAL-Studie (2215CL0301)

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

- Cytarabin 20 mg zweimal täglich, subkutane Injektion (s.c.) oder intravenöse Infusion (i.v.) für 10 Tage (Tag 1 bis 10) (LoDAC)
- Azacitidin 75 mg/m² einmal täglich, s.c. oder i.v. für 7 Tage (Tag 1 bis 7)
- Mitoxantron 8 mg/m², Etoposid 100 mg/m² und Cytarabin 1000 mg/m² einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 1 bis 5) (MEC)
- Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor 300 µg/m² einmal täglich s.c. für 5 Tage (Tag 1 bis 5), Fludarabin 30 mg/m² einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), Cytarabin 2000 mg/m² einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), Idarubicin 10 mg/m² einmal täglich i.v. für 3 Tage (Tag 2 bis 4) (FLAG-Ida).

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

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

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

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

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

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

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

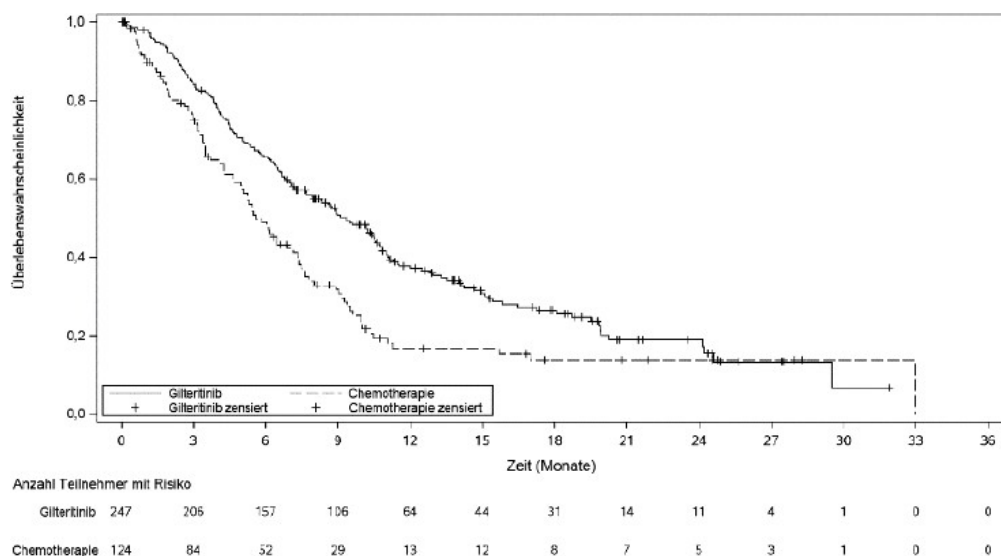
Tabelle 3: ADMIRAL-Studie, Gesamtüberleben und komplette Remission bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML

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

KI: Konfidenzintervall

- CR war definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$, normales Knochenmark-Differenzialblutbild mit $<5\%$ Blasten, Unabhängigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen und keine Hinweise auf extramedulläre Leukämie.
- Die 95%-KI-Rate wurde mithilfe der exakten Methode basierend auf der Binomialverteilung berechnet.
- CRh war definiert als Blasten im Knochenmark $<5\%$, partielle hämatologische Erholung, absolute Neutrophilenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$, keine Hinweise auf extramedulläre Leukämie und keine Klassifikation als CR.

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



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

CHRYSLIS Studie (2215-CL-0101)

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Einfluss von Nahrungsmitteln

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Transporterbasierte Arzneimittelwechselwirkungen

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

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

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

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

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

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Sicherheitspharmakologie

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

Genotoxizität

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

Reproduktive Toxizität

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

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

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

Jungtier-Toxizitätsstudie

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Hypromellose
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Packung enthält 84 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1399/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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