

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xospata 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține gilteritinib 40 mg (sub formă de fumarat de gilteritinib). Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de aproximativ 7,1 mm, rotund, de culoare galben deschis, gravat cu logo-ul companiei și „235” pe aceeași față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xospata este indicat pentru tratamentul în monoterapie al pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3 (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Xospata trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticanceroase.

Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LMA refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]), pe baza unui test validat.

Xospata poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) (vezi Tabel 1).

Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să efectueze un test de sarcină în interval de șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu Xospata (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice datorită Xospata sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozit (RCc)] după 4 săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Tabelul 1: Recomandări privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Xospata la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă

Criterii	Doza de Xospata
Sindrom de diferențiere	- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică (vezi pct. 4.4). - Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi. - Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2^a sau un grad inferior.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	Opriți tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF >500 msec	- Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib. - Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.
Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	- Confirmați cu ECG în ziua 9. - Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	- Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remediarea pancreatitei. - Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3 ^a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	- Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1^a. - Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Planificarea TCSH.	- Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH. - Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grefă contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc^c.

- Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.
- Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.
- RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC (vezi pct. 5.1 pentru definiția RC), RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor ($<100 \times 10^9/L$)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală $<1 \times 10^9/L$ cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Persoanele vârstnice

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Xospata nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică

severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xospata la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Dată fiind legarea *in vitro* la 5HT_{2B} (vezi pct. 4.5), există un potențial impact asupra dezvoltării cardiace la pacienții cu vârsta sub 6 luni.

Mod de administrare

Xospata este destinat administrării orale.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite.

Xospata trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie administrată cât mai curând posibil în aceeași zi și pacienții trebuie să revină la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienții nu trebuie să ia o altă doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul de diferențiere

Gilteritinib a fost asociat cu sindromul de diferențiere (vezi pct. 4.8). Sindromul de diferențiere se asociază proliferării și diferențierii rapide a celulelor mieloides și, dacă nu este tratat, poate pune viața în pericol sau să determine decesul. Printre simptomele și semnele clinice asociate sindromului de diferențiere se numără febra, dispneea, efuziunea pleurală, efuziunea pericardică, edemul pulmonar, hipotensiunea arterială, creșterea rapidă în greutate, edemul periferic, erupția cutanată tranzitorie și disfuncția renală.

Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remediarea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) la pacienți cărora li se administra gilteritinib (vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care poate să se manifeste prin simptome cu evoluție rapidă, inclusiv crize epileptice, dureri de cap, confuzie, tulburări vizuale și neurologice, cu sau fără hipertensiune arterială asociată și stare mentală afectată. Dacă se suspectează apariția SEPR, aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interval QT prelungit

Gilteritinib a fost asociat prelungirii repolarizării cardiace ventriculare (intervalului QT) (vezi pct. 4.8 și 5.1). Prolungirea intervalului QT poate fi observată în primele trei luni de tratament cu gilteritinib. Prin urmare, se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înaintea inițierii tratamentului, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1, și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament ulterioare. Trebuie acordată o atenție specială pacienților cu istoric cardiac relevant. Hipokaliemia și hipomagneziemia pot crește riscul de prelungire a intervalului QT. Prin urmare, hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înaintea și în timpul tratamentului cu gilteritinib.

Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF >500 msec (vezi pct. 4.2).

Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament. În cadrul studiilor clinice, 12 pacienți au avut QTcF >500 msec. Trei pacienți au întrerupt și au reinițiat tratamentul fără reapariția prelungirii intervalului QT.

Pancreatită

Au fost raportate cazuri de pancreatită. Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală severă

Expunerea la gilteritinib poate fi crescută la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate în timpul administrării de gilteritinib (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp (vezi pct. 4.5).

Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib (vezi pct. 4.5).

Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ținesc receptorul 5HT_{2B} sau receptori nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea embriofetală și contracepția

Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul potențial la adresa fătului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să efectueze un test de sarcină în interval de șapte zile înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib și să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin 6 luni după încetarea tratamentului. Femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații ale căror partenere sunt femei aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze metode

eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Gilteritinib este metabolizat în principal de enzimele CYP3A, a căror activitate poate fi indusă sau inhibată de anumite medicamente administrate concomitent.

Efectele altor medicamente asupra Xospata

Inductorii CYP3A/P-gp

Utilizarea concomitentă a Xospata cu inducitori puternici ai CYP3A/P-gp (de exemplu, fenitoină, rifampină și sunătoare) trebuie evitată, deoarece aceștia pot reduce concentrațiile plasmatice de gilteritinib. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de rifampicină (600 mg), un inductor puternic al CYP3A/P-gp, până la starea staționară, cu o doză unică de 20 mg de gilteritinib a redus C_{max} medie de gilteritinib cu 27% și, respectiv, ASC_{inf} medie cu 70%, în comparație cu subiecții cărora li s-a administrat doar o doză unică de gilteritinib (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii CYP3A, P-gp și/sau BCRP

Inhibitorii puternici ai CYP3A, P-gp și/sau BCRP (de exemplu, voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicină, eritromicină, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicină) pot crește concentrațiile plasmatice de gilteritinib. O doză unică de 10 mg de gilteritinib administrată concomitent cu itraconazol (200 mg o dată pe zi timp de 28 de zile), un inhibitor puternic al CYP3A, P-gp și BCRP, la subiecți sănătoși a determinat o creștere aproximativă de 20% a C_{max} medie și o creștere de 2,2 ori a ASC_{inf} medie, în raport cu subiecții cărora li s-a administrat doar o doză unică de gilteritinib. Expunerea la gilteritinib a crescut de aproximativ 1,5 ori la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă, atunci când acesta a fost administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A, P-gp și/sau BCRP (vezi pct. 4.4).

Efectele Xospata asupra altor medicamente

Gilteritinib ca inhibitor sau inductor

Gilteritinib nu este nici inhibitor, nici inductor al CYP3A4 sau un inhibitor al MATE1 *in vivo*. Caracteristicile farmacocinetice ale midazolam (un substrat sensibil la CYP3A4) nu au fost afectate semnificativ (C_{max} și ASC au crescut cu aproximativ 10%) după administrarea gilteritinib (300 mg) o dată pe zi timp de 15 zile la pacienți cu LMA refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. În plus, caracteristicile farmacocinetice ale cefalexin (un substrat sensibil la MATE1) nu au fost afectate semnificativ (C_{max} și ASC au scăzut cu mai puțin de 10%) după administrarea gilteritinib (200 mg) o dată pe zi timp de 15 zile la pacienți cu LMA refractară sau recidivantă cu mutație FLT3.

Gilteritinib este un inhibitor al P-gp, BCRP și OCT1 *in vitro*. Deoarece nu sunt disponibile date clinice, nu poate fi exclus faptul că gilteritinib ar putea inhiba acești transportori la doze terapeutice. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de gilteritinib cu substraturi ale P-gp (de exemplu, digoxină, dabigatran etexilat), BCRP (de exemplu, mitoxantronă, metotrexat, rosuvastatină) și OCT1 (de exemplu, metformin).

Receptor 5HT_{2B} sau receptor nespecific sigma

În baza datelor obținute *in vitro*, gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor ce ținesc receptorul 5HT_{2B} sau receptorul nespecific sigma (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei de exemplu, escitalopram, fluoxetină, sertralină). Evitați utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu gilteritinib, cu excepția cazului în care această utilizare este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Gilteritinib poate dăuna fătului atunci când este administrat la femei gravide. Datele provenite din utilizarea gilteritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile privind reproducerea la șobolani au arătat că gilteritinib a cauzat suprimarea creșterii fetale, decese embrion-fetale și teratogenicitate (vezi pct. 5.3). Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă gilteritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele disponibile din studiile la animale au indicat excreția gilteritinib și a metaboliților săi în laptele femelelor de șobolan aflate în perioada de lactație și distribuția către țesuturile puilor de șobolan prin lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul gilteritinib asupra fertilității la oameni.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gilteritinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La pacienții cărora li s-a administrat gilteritinib s-au raportat amețeli care trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Xospata a fost evaluată la 319 pacienți cu LMA refractară sau recidivantă, care au primit cel puțin o doză de 120 mg de gilteritinib.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate gilteritinibului au fost creșterea concentrației de alanin aminotransferază (ALT) în sânge (82,1%), creșterea concentrației de aspartat aminotransferază în sânge (AST) (80,6%), creșterea concentrației de fosfatază alcalină în sânge (68,7%), creșterea concentrației de creatin-fosfokinază în sânge (53,9%), diareea (35,1%), oboseala (30,4%), greața (29,8%), constipația (28,2%), tusea (28,2%), edemul periferic (24,1%), dispneea (24,1%), amețelile (20,4%), hipotensiunea arterială (17,2%), durerea la nivelul extremităților (14,7%), astenia (13,8%), artralgia (12,5%) și mialgia (12,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost afectarea renală acută (6,6%), diareea (4,7%), creșterea concentrației ALT (4,1%), dispneea (3,4%), creșterea concentrației AST (3,1%) și hipotensiunea arterială (2,8%). Printre celelalte reacții adverse grave semnificative clinic se numără

sindromul de diferențiere (2,2%), prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (0,9%) și sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (0,6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice sunt enumerate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și după categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe Termen preferat	Toate gradele %	Gradele ≥ 3 %	Categorie de frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar			
Reacție anafilactică	1,3	1,3	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeli	20,4	0,3	Foarte frecvente
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	0,6	0,6	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace			
Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	8,8	2,5	Frecvente
Efuziune pericardică	4,1	0,9	Frecvente
Pericardită	1,6	0	Frecvente
Insuficiență cardiacă	1,3	1,3	Frecvente
Tulburări vasculare			
Hipotensiune arterială	17,2	7,2	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Tuse	28,2	0,3	Foarte frecvente
Dispnee	24,1	4,4	Foarte frecvente
Sindrom de diferențiere	3,4	2,2	Frecvente
Tulburări gastrointestinale			
Diaree	35,1	4,1	Foarte frecvente
Greață	29,8	1,9	Foarte frecvente
Constipație	28,2	0,6	Foarte frecvente
Tulburări hepatobiliare			
Concentrație crescută a alanin aminotransferazei*	82,1	12,9	Foarte frecvente
Concentrație crescută a aspartat aminotransferazei*	80,6	10,3	Foarte frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe Termen preferat	Toate gradele %	Gradele ≥3 %	Categorie de frecvență
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Concentrație crescută a creatin-fosfokinazei în sânge*	53,9	6,3	Foarte frecvente
Concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge*	68,7	1,6	Foarte frecvente
Durere la nivelul extremităților	14,7	0,6	Foarte frecvente
Artralgie	12,5	1,3	Foarte frecvente
Mialgie	12,5	0,3	Foarte frecvente
Durere musculo-scheletică	4,1	0,3	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Afecțiune renală acută	6,6	2,2	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Oboseală	30,4	3,1	Foarte frecvente
Edem periferic	24,1	0,3	Foarte frecvente
Astenie	13,8	2,5	Foarte frecvente
Stare generală de rău	4,4	0	Frecvente

* Frecvența se bazează pe valorile de la laboratorul central.

Descrierea anumitor reacții adverse selectate

Sindromul de diferențiere

Dintre cei 319 pacienți tratați cu Xospata în studiile clinice, 11 (3%) au manifestat sindrom de diferențiere. Sindromul de diferențiere se asociază proliferării și diferențierii rapide a celulelor mieloides și poate pune viața în pericol sau poate duce la deces, dacă nu este tratat. Printre simptomele și semnele clinice asociate sindromului de diferențiere suferite de pacienții tratați cu Xospata s-au numărat febra, dispneea, efuziunea pleurală, efuziunea pericardică, edemul pulmonar, hipotensiunea arterială, creșterea rapidă în greutate, edemul periferic, erupția cutanată tranzitorie și disfuncția renală. În unele cazuri a apărut concomitent dermatoză acută febrilă neutrofilică. Sindromul de diferențiere a apărut cel mai devreme la o zi și până la 82 de zile după inițierea tratamentului cu Xospata și a fost observat cu sau fără leucocitoză concomitentă. Dintre cei 11 pacienți care au manifestat sindrom de diferențiere, 9 (82%) s-au recuperat după tratament sau după întreruperea dozei de Xospata. Pentru recomandări în cazul unui sindrom de diferențiere suspectat, vezi pct. 4.2 și 4.4.

SEPR

Dintre cei 319 pacienți tratați cu Xospata în studiile clinice, 0,6% au manifestat sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care poate să se manifeste prin simptome cu evoluție rapidă, inclusiv crize epileptice, dureri de cap, confuzie, tulburări vizuale și neurologice, cu sau fără hipertensiune asociată. Simptomele s-au remediat după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Prelungirea intervalului QT

Dintre cei 317 pacienți tratați cu Xospata la concentrația de 120 mg, cu valoare QTC determinată după momentul inițial în studiile clinice, 4 pacienți (1%) au manifestat un QTcF >500 msec. În plus, pentru toate dozele, 12 pacienți (2,3%) cu LMA refractară/recidivantă au avut un interval QTcF >500 msec ulterior momentului inițial (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot specific pentru Xospata. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Xospata trebuie întrerupt. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a detecta semnele sau simptomele reacțiilor adverse și trebuie să se inițieze un tratament simptomatic și de susținere corespunzător, ținând cont de timpul lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare, estimat la 113 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EX13

Mecanism de acțiune

Gilteritinibul fumarat este un inhibitor al FLT3 și AXL.

Gilteritinib inhibă semnalizarea receptorului FLT3 și proliferarea celulelor care exprimă exogen mutații FLT3, inclusiv FLT3-ITD, FLT3-D835Y și FLT3-ITD-D835Y, și induce apoptoza la nivelul celulelor leucemice ce exprimă FLT3-ITD.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu LMA refractară sau recidivantă cărora li s-a administrat gilteritinib 120 mg, inhibarea substanțială (> 90%) a fosforilării FLT3 a fost rapidă (în interval de 24 de ore de la prima doză) și susținută, conform caracterizării printr-o analiză *ex vivo* a activității inhibitorii plasmatice (AIP).

Interval QT prelungit

O creștere dependentă de concentrație a modificărilor față de QTcF de la momentul de referință a fost observată la toate nivelurile de dozare a gilteritinib, care au variat între 20 și 450 mg. Modificarea medie preconizată, față de nivelul din momentul inițial al QTcF, în starea staționară la C_{max} medie (282,0 ng/ml), la o doză zilnică de 120 mg, a fost de 4,96 msec, cu un interval de încredere (ÎI) 95% superior unilateral = 6,20 msec.

Eficacitate și siguranță clinică

LMA refractară sau recidivantă

Eficacitatea și siguranța au fost evaluate în studiul de fază 3 controlat activ (2215-CL-0301).

Studiul ADMIRAL (2215-CL-0301)

Studiul ADMIRAL este un studiu clinic de fază 3, randomizat, multicentric, în regim deschis, derulat la pacienți adulți cu LMA refractară sau recidivantă cu mutație FLT3, conform determinării realizate prin analiza mutației FLT3 LeukoStrat® CDx. În acest studiu, 371 de pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a primi gilteritinib sau una dintre următoarele chimioterapii de salvare (247 în brațul de tratament cu gilteritinib și 124 în brațul de tratament cu chimioterapie de salvare):

- citarabină 20 mg de două ori pe zi administrată injectabil subcutanat (sc) sau perfuzabil intravenos (iv) timp de 10 zile (din ziua 1 până în ziua 10 inclusiv) (LoDAC),
- azacitidină 75 mg/m² o dată pe zi administrată sc sau iv timp de 7 zile (din ziua 1 până în ziua 7 inclusiv),

- mitoxantronă 8 mg/m², etoposid 100 mg/m² și citarabină 1000 mg/m² o dată pe zi administrate iv timp de 5 zile (din ziua 1 până în ziua 5 inclusiv) (MEC),
- factor de stimulare a coloniilor granulocitare 300 mcg/m² o dată pe zi administrat sc timp de 5 zile (din ziua 1 până în ziua 5), fludarabină 30 mg/m² o dată pe zi administrată iv timp de 5 zile (din ziua 2 până în ziua 6 inclusiv), citarabină 2000 mg/m² o dată pe zi administrată IV timp de 5 zile (din ziua 2 până în ziua 6 inclusiv), idarubicină 10 mg/m² o dată pe zi administrată iv timp de 3 zile (din ziua 2 până în ziua 4 inclusiv) (FLAG-Ida).

Pacienții incluși au recidivat sau au fost refractari după sau, respectiv, la terapia LMA de primă linie și au fost stratificați prin răspuns la tratamentul LMA anterior și chimioterapie preselectată, adică intensitate mare sau mică. În timp ce studiul a inclus pacienți cu diverse anomalii citogenetice legate de LMA, au fost excluși pacienții cu leucemie promielocitară acută (LPA) sau LMA legată de terapie.

Șaisprezece pacienți au fost randomizați, însă nu au fost tratați în cadrul studiului (1 pacient în brațul de tratament cu gilteritinib și 15 pacienți în brațul de tratament cu chimioterapie). Gilteritinib a fost administrat oral, cu o doză inițială de 120 mg pe zi, până la absența unui beneficiu clinic sau apariția unei toxicități inacceptabile. Reduceri ale dozei au fost permise pentru a gestiona reacțiile adverse, iar creșteri ale dozei au fost permise la pacienții care nu au răspuns la doza inițială de 120 mg.

Dintre pacienții preselectați pentru a primi chimioterapie de salvare, 60,5% au fost randomizați la intensitate ridicată și 39,5% la intensitate scăzută. MEC și FLAG-Ida au fost administrate până la două cicluri, în funcție de răspunsul la primul ciclu. LoDAC și azacitidina au fost administrate în cicluri continue a câte 4 săptămâni, până la absența unui beneficiu clinic sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Caracteristicile demografice și referitoare la starea de la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 62 de ani (interval între 20 și 84 de ani) în brațul de tratament cu gilteritinib și 62 de ani (interval între 19 și 85 de ani) în brațul de tratament cu chimioterapie de salvare. În cadrul studiului, 42% din pacienți aveau cel puțin 65 de ani și 12% aveau cel puțin 75 de ani. Cincizeci și patru la sută dintre pacienți au fost femei. Majoritatea pacienților din studiu au fost caucazieni (59,3%); 27,5% asiatici, 5,7% de culoare, 4% de alte rase și 3,5% cu rasă necunoscută. Majoritatea pacienților (83,8%) au avut un scor la statusul de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au prezentat următoarele mutații confirmate: doar FLT3-ITD (88,4%), doar FLT3-TKD (8,4%) sau atât FLT3-ITD, cât și -TKD (1,9%). Doisprezece la sută din pacienți primiseră înainte tratament cu un alt inhibitor FLT3. Majoritatea pacienților sufereau de LMA cu caracteristici citogenetice de risc intermediar (73%), 10% aveau caracteristici citogenetice defavorabile, 1,3% favorabile și 15,6% aveau caracteristici citogenetice neclasificate.

Înainte tratamentul cu gilteritinib, 39,4% dintre pacienți sufereau de LMA refractară primară iar majoritatea acestor pacienți au fost clasificați ca refractari după ciclu 1 de tratament de inducție chimioterapie, 19,7% sufereau de LMA recidivantă după un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) și 41% sufereau de LMA recidivantă fără TCSH alogen.

Criteriul final de evaluare primar pentru analiza finală a fost supraviețuirea generală (SG) în cadrul populației cu intenție de tratament (IDT), măsurată de la data randomizării până la deces din orice cauză (numărul de evenimente analizate a fost de 261). Pacienții randomizați în brațul de tratament cu gilteritinib au avut o supraviețuire semnificativ mai îndelungată, în comparație cu brațul de tratament cu chimioterapie (risc relativ (HR) 0,637; ÎI 95% 0,490 – 0,830; valoare p unilaterală: 0,0004). SG mediană a fost de 9,3 luni pentru pacienții cărora li se administra gilteritinib, respectiv 5,6 luni pentru cei cărora li se administra chimioterapie. Eficacitatea a fost susținută, de asemenea, de rata remisiunilor complete (RC)/remisiunilor complete cu recuperare hematologică parțială (RCh) (Tabelul 3, Figura 1).

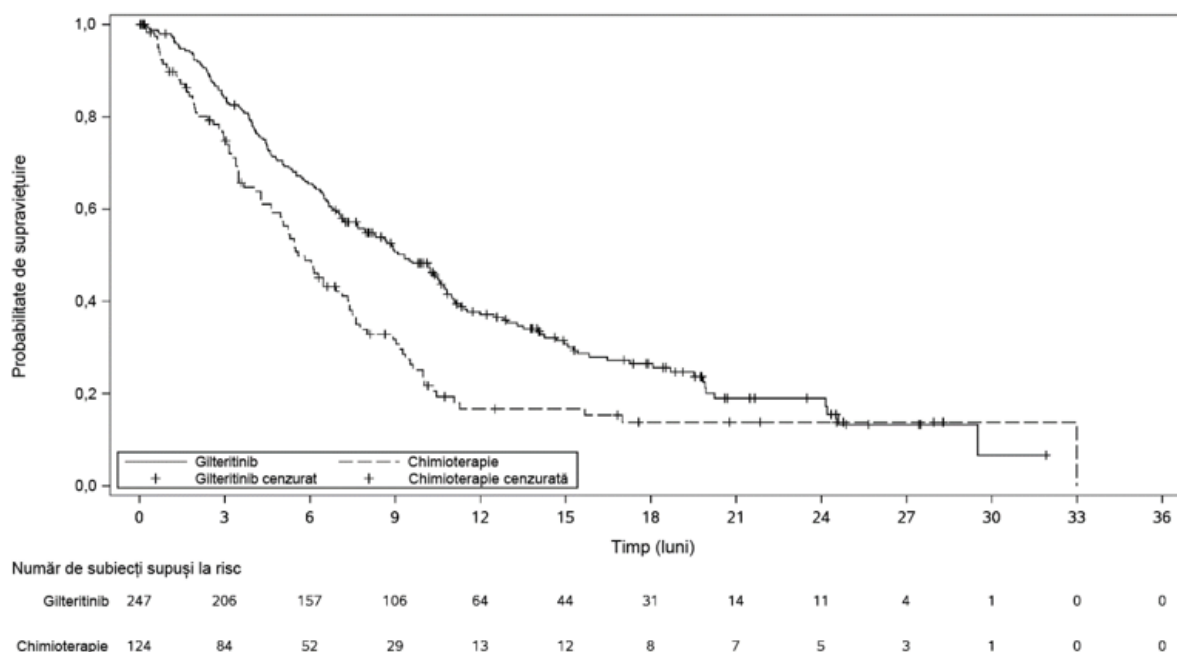
Tabelul 3: Supraviețuirea generală și remisiunile complete la pacienți cu LMA refractară sau recidivantă în studiul ADMIRAL

	Gilteritinib (N=247)	Chimioterapie (N=124)
Supraviețuire generală		
Decese, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana exprimată în luni (ÎÎ 95%)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,637 (0,490, 0,830)	
Valoarea p (unilaterală) ^g	0,0004	
Rată de supraviețuire de 1 an, % (ÎÎ 95%)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
Remisiune completă		
RC ^a (ÎÎ 95% ^b)	21,1% (16,1, 26,7)	10,5% (5,7, 17,3)
RCh ^c (ÎÎ 95% ^b)	13% (9, 17,8)	4,8% (1,8, 10,2)
RC/RCh (ÎÎ 95% ^b)	34% (28,1, 40,3)	15,3% (9,5, 22,9)

ÎÎ: interval de încredere

- RC a fost definită ca și număr absolut de neutrofile $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, diferențiere normală a măduvei osoase cu $<5\%$ blaști, independent de transfuzii de eritrocite și trombocite și fără semne de leucemie extramedulară.
- ÎÎ de 95% a fost calculat utilizând metoda exactă bazată pe distribuție binomială.
- RCh a fost definită prin: blaști $<5\%$ în măduva osoasă, recuperare hematologică parțială, număr absolut de neutrofile $\geq 0,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$, fără semne de leucemie extramedulară și imposibilitate de clasificare ca RC.

Figura 1: Schema Kaplan-Meier a supraviețuirii generale în studiul ADMIRAL



Pentru pacienții care au obținut o RC/RCh, durata mediană până la primul răspuns a fost de 3,7 luni (interval între 0,9 și 10,6 luni) în brațul de tratament cu gilteritinib și 1,2 luni (interval între 1 și 2,6 luni) în brațul de tratament cu chimioterapie de salvare. Timpul median până la cel mai bun răspuns de RC/RCh a fost de 3,8 luni (interval între 0,9 și 16 luni) în brațul de tratament cu gilteritinib și 1,2 luni (interval între 1 și 2,6 luni) în brațul de tratament cu chimioterapie de salvare.

Studiul CHRYSALIS (2215-CL-0101)

Studiul 2215 CL 0101 de fază 1/2 de escaladare a dozei de susținere a inclus 157 de pacienți cu LMA cu mutație FLT3 tratate cu 1 sau >1 linii de tratament anterioare în grupul de doză combinată (adică 80 mg, 120 mg sau 200 mg); 31,2% au primit 1 linie anterioară de tratament și 68,8% au primit >1 linii de

tratament anterioare. Caracteristicile de bază ale pacienților cu LMA cu mutație FLT3 tratați cu gilteritinib în studiul 2215 CL 0101 care au recidivat după 1 sau >1 linii anterioare de tratament sunt în general similare între ele și sunt, de asemenea, similare cu cele ale pacienților din Studiul 2215 CL 0301 care au primit chimioterapie.

Rata de răspuns (RC/RCh) observată în Studiul 2215 CL 0101 la pacienții care au primit mai mult de 1 linie de terapie anterioară a fost de 21,4% și 15,7% pentru doza de 120 mg și, respectiv, nivelurile de doză combinate. Supraviețuirea generală mediană a fost de 7,2 luni și 7,1 luni pentru doza de 120 mg și, respectiv, nivelurile de doză combinate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xospata la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul leucemiei mieloide acute. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a gilteritinib, concentrațiile plasmatice maxime se observă după un $t_{\max}$ median de aproximativ 4 – 6 ore la voluntarii sănătoși și pacienții cu LMA refractară sau recidivantă. Gilteritinib parcurge absorbția de prim ordin cu o rată de absorbție estimată (k_a) de $0,43 \text{ h}^{-1}$ cu un defazaj temporal de 0,34 ore, în baza modelelor de ordin farmacocinetic. Concentrația maximă mediană în starea staționară ($C_{\max}$) este de 282,0 ng/ml ($\text{CV}\% = 50,8$), iar aria sub curba concentrației plasmatice pe parcursul intervalului de dozare de 24 de ore (ASC_{0-24}) este de 6180 ng·h/ml ($\text{CV}\% = 46,4$) după dozarea a 120 mg de gilteritinib o dată pe zi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în termen de 15 zile cu administrarea dozei o dată pe zi cu o acumulare aproximativă de 10 ori.

Efectul alimentelor

La adulții sănătoși, $C_{\max}$ și ASC ale gilteritinib au scăzut cu aproximativ 26% și, respectiv, mai puțin de 10% atunci când o doză unică de 40 mg de gilteritinib a fost administrată concomitent cu o masă bogată în grăsimi, în comparație cu expunerea la gilteritinib în stare de repaus alimentar. $t_{\max}$ median a fost întârziat cu 2 ore atunci când gilteritinib a fost administrat cu o masă bogată în grăsimi.

Distribuție

Estimarea pentru întreaga populație a volumului de distribuție central și periferic a fost de 1092 l și, respectiv, 1100 l. Aceste date sugerează o distribuție extinsă a gilteritinib în afara plasmei, ceea ce poate indica o distribuție tisulară extinsă. Legarea de proteinele plasmatice *in vivo* la oameni este de aproximativ 90%, iar gilteritinib se leagă în principal de albumină.

Metabolizare

În baza datelor *in vitro*, gilteritinib este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4. Printre metabolizii principali la oameni se numără M17 (format prin N-dezalchilare și oxidare), M16 și M10 (ambii formați prin N-dezalchilare) și au fost observați la animale. Niciunul dintre acești trei metabolizii nu a depășit 10% din expunerea generală la părinte. Activitatea farmacologică a metabolizilor asupra receptorilor FLT3 și AXL este necunoscută.

Interacțiuni transportor-medicament

Experimentele *in vitro* au demonstrat că gilteritinib este un substrat al P-gp și BCRP. Gilteritinib poate inhiba BCRP, P-gp și OCT1 la concentrații relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După o doză unică de [^{14}C] -gilteritinib, gilteritinibul este excretat în principal prin materii fecale, 64,5% din doza totală administrată fiind recuperată în materiile fecale. Aproximativ 16,4% din doza totală a fost excretată în urină sub formă de medicament nemodificat și metaboliți. Concentrațiile plasmatice de gilteritinib ai scăzut în manieră biexponențială, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu estimat în populația generală fiind de 113 ore. Clearance-ul aparent estimat (CL/F) bazat pe modelul farmacocinetic în populația generală este de 14,85 l/h.

Linearitate/Non-linearitate

În general, gilteritinib a manifestat caracteristici farmacocinetice lineare, proporționale cu doza, după administrarea de doze unice și multiple, variind între 20 și 450 mg, la pacienți cu LMA refractară sau recidivantă.

Grupe speciale de pacienți

A fost efectuată o analiză farmacocinetică în populația generală, pentru a se evalua impactul covariabilelor intrinseci și extrinseci asupra expunerii preconizate la gilteritinib a pacienților cu LMA refractară sau recidivantă. Analiza covariabilelor a arătat că vârsta (20 de ani până la 90 de ani) și greutatea corporală (36 kg până la 157 kg) au fost semnificative din punct de vedere statistic; cu toate acestea, modificarea estimată a expunerii la gilteritinib a fost mai mică decât dublul.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii gilteritinib a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) și moderată (clasa B Child-Pugh). Rezultatele indică expunerea la gilteritinib nelegat la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată este comparabilă cu cea observată la subiecți cu funcție hepatică normală. Efectul insuficienței hepatice ușoare [conform definiției NCI-ODWG] asupra expunerii la gilteritinib a fost evaluat, de asemenea, utilizând modelul farmacocinetic pentru întreaga populație, rezultatele demonstrând că nu există decât o mică diferență de expunere preconizată la gilteritinib în starea staționară, în comparație cu un pacient tipic cu LMA refractară sau recidivantă și funcție hepatică normală.

Gilteritinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Insuficiență renală

Farmacocinetica gilteritinib a fost evaluată la 5 subiecți cu insuficiență renală severă (ClCr între 15 - <30 ml/min) și la 4 subiecți cu boală renală în stadiu terminal (ClCr <15 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal a fost observată o creștere de 1,4 ori a $C_{\max}$ medie și o creștere de 1,5 ori a ASC_{inf} medie a gilteritinib, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (n=8) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale (caracteristici farmacologice privind siguranța/toxicitatea dozelor repetate) la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Caracteristici farmacologice privind siguranța

La șobolani s-au observat urinare redusă la 30 mg/kg sau peste și defecare redusă la 100 mg/kg. La câini s-au observat hemoragii oculute pozitive în materiile fecale la 10 mg/kg și peste, o scădere a concentrației de calciu în sânge la 30 mg/kg și a salivăției și o creștere urmată de o scădere a concentrației de calciu în sânge la 100 mg/kg. Aceste modificări au fost observate la niveluri de expunere plasmatică similare sau mai mici decât nivelurile de expunere clinică. O posibilă relevanță clinică a acestor descoperiri nu este cunoscută.

Toxicitatea dozelor repetate

În studiile privind toxicitatea dozelor repetate la șobolani și câini, organele țintă ale toxicității au fost tractul gastrointestinal (hemoragie la câini), sistemul limfo-hematopoietic (necroză limfocitară și stare hipocelulară a măduvei osoase cu modificări de parametri hematologici), ochiul (inflamare și opacitatea cristalinului la șobolani, modificarea culorii fundului de ochi la câini, vacuolizare retiniană), plămânii (pneumonie interstițială a șobolani și inflamație la câini), rinichii (modificări ale tubulilor renali cu reacție pozitivă de hemoragie ocultă în urină) și ficatul (vacuolizarea hepatocitelor), vezica urinară (vacuolizare epitelială), țesuturile epiteliale (ulcer și inflamație) și fosfolipidoză (la plămâni și rinichi, la șobolani). Aceste modificări au fost observate la niveluri de expunere plasmatică similare sau mai mici decât nivelurile de expunere clinică. Reversibilitatea majorității modificărilor a fost menționată până la sfârșitul perioadei de recuperare de 4 săptămâni. O posibilă relevanță clinică a acestor descoperiri nu este cunoscută.

Genotoxicitate

Gilteritinib nu a indus mutații genetice și nici aberații cromozomiale *in vitro*. Testul micronucleilor *in vivo* a arătat că gilteritinib are potențialul de a induce micronuclee la șoareci.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Gilteritinib a cauzat suprimarea creșterii fetale și decese embrio-fetale induse și teratogenicitate în studiile de dezvoltare embrio-fetală la șobolani, la niveluri de expunere similare nivelurilor de expunere clinice.

La șobolan, a fost arătat că transferul placentar de gilteritinib duce la transferul de radioactivitate la făt similar cu cel observat în plasma maternă.

Gilteritinib a fost excretat în laptele femelelor de șobolani care alăptează, concentrațiile din lapte fiind mai mari decât în plasma maternă. La puii de șobolani alăptați gilteritinib a fost distribuit prin laptele matern în diferite țesuturi, cu excepția creierului.

Studiul de toxicitate juvenilă la animale

În studiul de toxicitate juvenilă la șobolani, nivelul minim letal al dozei (2,5 mg/kg/zi), a fost un nivel mult mai mic decât cel pentru șobolani adulți (20 mg/kg/zi), Tractul gastrointestinal a fost identificat ca unul dintre organele țintă similar ca la șobolani adulți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Hidroxipropilceluloză
Hidroxipropilceluloză, slab substituită
Stearat de magneziu

Învelișul filmat

Hipromeloză
Talc
Macrogol
Dioxid de titan
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/aluminiu/PVC/aluminium conținând 21 de comprimate filmate.

Fiecare ambalaj conține 84 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1399/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 octombrie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA ÎN
SIGURANȚĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european pentru medicamente.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Xospata în fiecare stat membru, DAPP trebuie să fie de acord cu privire la conținutul și formatul materialului educațional al medicului, inclusiv mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională competentă. Cardul de avertizare al pacientului va fi integrat în ambalaj și conținutul va fi convenit ca parte a etichetării (anexa III).

Materialul educațional se adresează hematologilor care tratează pacienții cu leucemii, inclusiv LMA, și pacienților cu LMA cărora li s-a prescris Xospata pentru a informa suplimentar medicii prescriptori și pacienții cu privire la riscul important identificat de sindrom de diferențiere.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Xospata, hematologilor care se așteaptă să prescrie Xospata și pacienților care se așteaptă să utilizeze Xospata li se oferă următoarele materiale educaționale:

- Materialul educațional pentru medic
- Cardul de avertizare al pacientului

Materialul educațional pentru medic:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Instrument educativ care vizează medicii prescriptori:
 - Instrument educativ care vizează medicii prescriptori:
 - Informații despre Xospata, inclusiv indicația aprobată conform RCP.
 - Descrierea semnelor și simptomelor sindromului de diferențiere.
 - Gestionarea sindromului de diferențiere.

Pachetul de informații pentru pacient:

- Prospectul cu informații pentru pacient
- Cardul de avertizare a pacientului
 - Cardul de avertizare al pacientului :
 - Informații pentru pacienți privind faptul că Xospata poate provoca sindrom de diferențiere.
 - Descriere a semnelor și simptomelor problemei de siguranță și când trebuie să solicite îngrijiri medicale dacă este suspectat sindromul de diferențiere
 - Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul utilizează Xospata.
 - Detaliile de contact ale medicului curant care a prescris Xospata.
 - Trebuie purtat asupra pacientului tot timpul și prezentat oricărui profesionist în domeniul sănătății.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU CHENAR ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xospata 40 mg comprimate filmate
gilteritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține gilteritinib 40 mg(sub formă de fumarat de gilteritinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat
84 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A nu se rupe sau zdrobi comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1399/001 84 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xospata 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xospata 40 mg comprimate
gilteritinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

CONȚINUTUL CARDULUI DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI

CARD DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI

XOSPATA (gilteritinib)

- Purtați acest card cu dumneavoastră **în permanență**, în special când călătoriți sau când mergeți la un alt medic.
- Nu uitați să arătați acest card oricărui medic, farmacist și oricărei asistente medicale pentru orice tratament medical și cu ocazia oricărei vizite la spital sau clinică.
- Vă rugăm să contactați medicul **imediat** dacă prezentați orice reacții adverse, în special pe cele enumerate pe acest card.

INFORMAȚII IMPORTANTE PRIVIND SIGURANȚA PENTRU PACIENȚI

Xospata poate cauza reacții adverse grave, inclusiv sindromul de diferențiere.

Sindromul de diferențiere este o afecțiune care vă afectează celulele din sânge și vă poate pune viața în pericol sau poate duce la deces dacă nu este tratată la timp.

Adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale **imediat** dacă aveți oricare din următoarele simptome:

- Febră
- Dificultăți de respirație
- Erupție trecătoare pe piele
- Amețeli sau ușoară stare de confuzie
- Creșteri rapide în greutate
- Umflare a brațelor sau a picioarelor

Sindromul de diferențiere poate să apară în orice moment pe durata primelor 3 luni de tratament, după prima zi de la începerea tratamentului. Tratamentul medical timpuriu poate opri agravarea problemei.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza, poate întrerupe tratamentul și/sau vă poate da un medicament care să trateze această afecțiune.

Dacă aveți întrebări cu privire la tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

INFORMAȚII IMPORTANTE PENTRU FURNIZORII DE SERVICII MEDICALE

- Acest pacient este tratat cu Xospata (gilteritinib), medicament care poate cauza sindromul de diferențiere.
- Printre simptome se numără febra, dispneea, efuziunea pleurală, efuziunea pericardică, edemul pulmonar, hipotensiunea arterială, creșterea rapidă în greutate, edemul periferic, erupția și disfuncția renală.
- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor.
- Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu Xospata trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe.

Contactați hematologul/oncologul pacientului pentru informații suplimentare și consultați informațiile despre medicament pentru gilteritinib, disponibile la adresa <https://www.ema.europa.eu/>.

Numele meu: _____

Numărul meu de contact: _____

Persoană de contact în caz de urgență: _____

Număr persoană de contact în caz de urgență: _____

Numele hematologului/oncologului/asistentei medicale de la oncologie: _____

Număr de contact: _____

Număr de contact după program: _____

Numele spitalului meu: _____
Numărul de contact al spitalului meu: _____

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xospata 40 mg comprimate filmate gilteritinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xospata și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xospata
3. Cum să luați Xospata
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xospata
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xospata și pentru ce se utilizează

Ce este Xospata

Xospata face parte dintr-o clasă de medicamente pentru cancer numite inhibitori de protein-kinază. Conține substanța activă gilteritinib.

Pentru ce se utilizează Xospata

Xospata se utilizează pentru a trata adulții cu leucemie mieloidă acută (LMA), o formă de cancer ce afectează anumite leucocite. Xospata se folosește dacă LMA este asociată cu o alterare a unei gene numite FLT3 și este administrat pacienților a căror boală a revenit sau nu s-a ameliorat în urma tratamentului anterior.

Cum funcționează Xospata

În cazul LMA, pacienții dezvoltă un număr mare de leucocite anormale. Gilteritinib blochează acțiunea anumitor enzime (kinaze) necesare multiplicării și creșterii celulelor anormale, prevenind astfel dezvoltarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xospata

Nu luați Xospata

- dacă sunteți alergic la gilteritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți oricare dintre următoarele simptome: febră, dificultăți de respirație, erupție trecătoare pe piele, amețeli sau probleme de echilibru, creșteri rapide în greutate, umflarea brațelor sau a picioarelor. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite sindrom de diferențiere (vezi pct. 4 – Reacții adverse posibile). Sindromul de diferențiere poate să apară în orice moment pe durata primelor 3 luni de tratament cu Xospata, după prima zi de la începerea tratamentului. Dacă apare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă poate da un medicament care să trateze această afecțiune. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să

întrerupă tratamentul cu Xospata până când simptomele se ameliorează. Veți găsi aceste informații și pe cardul de avertizare al pacientului inclus în ambalaj. Este important să țineți acest card de avertizare la dumneavoastră și să îl arătați oricărui profesionist din domeniul sănătății care vă consultă.

- dacă aveți o criză epileptică sau simptome care se agravează rapid, cum sunt dureri de cap, reducere a stării de atenție, confuzie, vedere încețoșată sau alte probleme cu vederea. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite SEPR (vezi pct. 4 – Reacții adverse posibile). Medicul dumneavoastră poate să efectueze un test pentru a verifica dacă ați dezvoltat SEPR și va opri tratamentul cu Xospata dacă se confirmă diagnosticul de SEPR.

Înainte să luați Xospata, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți o tulburare de ritm cardiac, de exemplu, bătăi neregulate ale inimii sau o afecțiune numită prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4 – Reacții adverse posibile).
- dacă ați avut în trecut concentrații reduse de potasiu din săruri sau magneziu în sânge, deoarece acest lucru poate să crească riscul de ritm cardiac anormal.
- dacă aveți dureri severe la nivelul abdomenului superior și al spatelui, greață și vărsături. Acestea pot fi semnele unei inflamații a pancreasului (pancreatită).

Monitorizări suplimentare pe parcursul tratamentului cu Xospata

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge în mod regulat înaintea și pe parcursul tratamentului cu Xospata. De asemenea, medicul dumneavoastră va verifica regulat funcționarea inimii dumneavoastră, înaintea și pe parcursul tratamentului.

Copii și adolescenți

Nu dați Xospata copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu se știe dacă este sigur și eficient pentru această grupă de vârstă.

Xospata împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Xospata poate afecta modul în care funcționează aceste medicamente sau aceste medicamente pot afecta modul în care funcționează Xospata.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru a trata anumite tipuri de cancer cum sunt mitoxantronă sau metotrexat;
- medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza, cum este rifampicina;
- medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, cum este fenitoina;
- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile fungice, cum sunt voriconazol, posaconazol sau itraconazol;
- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene, cum sunt eritromicină, claritromicină și azitromicină;
- medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială mare (hipertensiunea arterială), cum sunt captopril sau carvedilol;
- medicamente utilizate pentru a trata concentrațiile mari de zahăr în sânge (hiperglicemia) cum este metforminul;
- medicamente utilizate pentru a reduce valorile colesterolului cum este rosuvastatina;
- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile cu virusul imunodeficienței umane (HIV), cum este ritonavir;
- medicamente utilizate pentru a trata depresia, cum sunt escitalopram, fluoxetină sau sertralină;
- medicamente utilizate pentru a trata problemele cu inima, cum este digoxina;
- medicamente utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge, cum este dabigatran etexilat;
- sunătoare (numită și *Hypericum perforatum*), o plantă medicinală utilizată pentru a trata depresia.

Dacă luați de obicei oricare dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să îl schimbe și să vă prescrie alt medicament pe parcursul tratamentului cu Xospata.

Sarcina și alăptarea

Xospata poate să dăuneze copilului dumneavoastră nenăscut și nu trebuie utilizat în sarcină. Femeile care iau Xospata și care pot rămâne gravide ar trebui să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe parcursul tratamentului cu Xospata și timp de cel puțin 6 luni după încetarea tratamentului cu Xospata. Dacă folosiți un contraceptiv hormonal, trebuie să folosiți și o metodă cu barieră, cum este un prezervativ sau o diafragmă. Bărbații care iau Xospata și ale căror partenere pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe parcursul tratamentului cu Xospata și timp de cel puțin 4 luni după încetarea tratamentului.

Nu se știe dacă Xospata trece în laptele matern și dacă poate dăuna bebelușului dumneavoastră. Nu trebuie să alăptați pe parcursul tratamentului cu Xospata și timp de cel puțin 2 luni după încetarea tratamentului.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți amețit după ce luați Xospata. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Xospata

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Xospata se administrează pe cale orală, sub formă de comprimate.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Xospata să luați. Doza recomandată este de 120 mg (trei comprimate) o dată pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide să vă crească sau să vă reducă doza sau să întrerupă temporar tratamentul. Continuați tratamentul la doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Administrarea Xospata

- Luați Xospata o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele întregi cu apă.
- Nu rupeți și nu zdrobiți comprimatele.
- Xospata poate fi luat cu sau fără alimente.
- Continuați să luați Xospata atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Xospata decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, nu mai luați Xospata și adresați-vă medicului.

Dacă uitați să luați Xospata

Dacă uitați să luați Xospata la ora obișnuită, luați doza obișnuită imediat ce vă amintiți în aceeași zi și luați următoarea doză la ora obișnuită din următoarea zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Xospata

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru. Răspunsul poate fi întârziat; continuați să luați Xospata atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse posibile pot fi grave:

- **Sindrom de diferențiere.** Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre simptomele următoare: febră, dificultăți de respirație, erupție trecătoare pe piele, amețeli sau ușoară stare de confuzie, creșteri rapide în greutate, umflarea brațelor sau a picioarelor. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite sindrom de diferențiere (care poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- **Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR).** Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o criză epileptică, dureri de cap care se agravează rapid, confuzie sau alte probleme de vedere. Arareori, la pacienți tratați cu Xospata, a fost semnalată o afecțiune ce implică creierul numită SEPR (care poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- **Probleme de ritm al inimii (prelungirea intervalului QT).** Adresați-vă imediat medicului dacă aveți o modificare a ritmului inimii, dacă vă simțiți amețit, aveți ușoară stare de confuzie sau leșinați. Xospata poate cauza o problemă la inimă numită prelungirea intervalului QT (care poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- greață
- constipație
- oboseală
- umflare cauzată de retenția de lichide (edem)
- lipsă de energie, slăbiciune (astenie)
- rezultate anormale la analizele de sânge: concentrații crescute de creatin-fosfokinază (ilustrativă pentru funcționarea mușchilor sau a inimii), alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST) și/sau fosfatază alcalină (ilustrative pentru funcționarea ficatului) în sânge
- durere la nivelul membrelor
- durere de articulații (artralgie)
- durere de mușchi (mialgie)
- tuse
- dificultăți de respirație (dispnee)
- amețeli
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- acumulare de lichid în jurul inimii, care, dacă devine gravă, poate reduce capacitatea inimii de a pompa sânge (efuziune pericardică)
- un sentiment vag de disconfort, stare de rău (stare generală de rău)
- o reacție alergică gravă, care pune în pericol viața, de exemplu, umflare a gurii, limbii, feței și gâtului, mâncărimi, urticarie (reacție anafilactică)
- rigiditate a mușchilor
- eliminare a unei cantități mai mici de urină, umflare a picioarelor (semne de afecțiune renală bruscă)
- inflamare a inimii (pericardită)
- insuficiență cardiacă

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xospata

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xospata

- Substanța activă este gilteritinib. Fiecare comprimat filmat conține 40 mg de gilteritinib (sub formă de fumarat).
- Celelalte componente sunt: manitol (E421), hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză slab substituită, stearat de magneziu, hipromeloză, talc, macrogol, dioxid de titan, oxid galben de fier (E172).

Cum arată Xospata și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate (comprimatele) de Xospata 40 mg sunt comprimate filmate rotunde, galben deschis, cu emblema companiei și „235” ștanțate pe o față a comprimatului.

Comprimatele se livrează în blistere și sunt disponibile în ambalaje care conțin 84 de comprimate filmate (4 blistere a câte 21 de comprimate filmate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: 30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited

Tel: +353 (0)1 4671555

Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.