

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xospata 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di gilteritinib (come fumarato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rotonda, rivestita con film, di colore giallo chiaro, con inciso il logo dell'azienda e '235' sullo stesso lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xospata è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Xospata deve essere iniziato e controllato da un medico con esperienza nell'uso di terapie antineoplastiche.

Prima di iniziare il trattamento con gilteritinib, in pazienti con LMA recidivante o refrattaria è necessario confermare mediante test validato la presenza della mutazione della tirosin chinasi 3 FMS-simile (FLT3) (duplicazione interna in tandem [internal tandem duplication, ITD] o dominio tirosin-chinasico [tyrosine kinase domain, TKD]).

Xospata può essere ripreso in pazienti che hanno subito un trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) (vedere Tabella 1).

Posologia

La dose iniziale raccomandata è 120 mg di gilteritinib (tre compresse da 40 mg) una volta al giorno.

È necessario valutare il profilo ematochimico, compresi i valori di creatinfosfochinasi, prima di iniziare il trattamento, al giorno 15 e con cadenza mensile per l'intera durata del trattamento.

Deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con gilteritinib, al giorno 8 e 15 del ciclo 1 e prima di iniziare i tre mesi successivi di trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il trattamento deve continuare fino a quando il paziente non riceve più alcun beneficio clinico da Xospata o finché non si verifica una tossicità inaccettabile. La risposta potrebbe essere ritardata; pertanto, si deve considerare di continuare il trattamento alla dose prescritta per un periodo massimo di 6 mesi per consentire il tempo per una risposta clinica.

In assenza di una risposta [pazienti che non raggiungono una remissione completa composita (CRc)] dopo 4 settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 200 mg (cinque compresse da 40 mg) una volta al giorno, se tollerata o clinicamente giustificata.

Modifiche della dose

Tabella 1: Raccomandazioni relative a sospensione temporanea, riduzione della dose e interruzione definitiva di Xospata in pazienti con LMA recidivante o refrattaria

Criteri	Dosaggio di Xospata
Sindrome da differenziazione	<ul style="list-style-type: none"> • Qualora si sospetti la presenza di sindrome da differenziazione, somministrare corticosteroidi e iniziare il monitoraggio emodinamico (vedere paragrafo 4.4). • Sospendere gilteritinib se i segni e/o sintomi gravi persistono per oltre 48 ore dall'inizio del trattamento con corticosteroidi. • Riprendere gilteritinib alla stessa dose quando segni e sintomi migliorano fino a un grado pari o inferiore al Grado 2^a.
Encefalopatia posteriore reversibile	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente gilteritinib.
Intervallo QTcF > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere gilteritinib. • Riprendere gilteritinib a una dose ridotta (80 mg o 120 mg^b) quando l'intervallo QTcF ritorna entro 30 msec del valore basale oppure ≤ 480 msec.
Aumento dell'intervallo QTcF > 30 msec nell'ECG al giorno 8 del ciclo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Confermare con ECG al giorno 9 • Se confermato, considerare la riduzione della dose a 80 mg
Pancreatite	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere gilteritinib fino alla risoluzione della pancreatite. • Riprendere gilteritinib a una dose ridotta (80 mg o 120 mg^b).
Altra tossicità di grado pari o superiore a Grado 3 ^a considerata correlata al trattamento.	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere gilteritinib fino alla risoluzione della tossicità o fino a quando la tossicità migliora fino al Grado 1^a. • Riprendere il trattamento con gilteritinib a una dose ridotta (80 mg o 120 mg^b).
HSCT programmato	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere gilteritinib una settimana prima della somministrazione del regime di condizionamento per HSCT. • Il trattamento può essere ripreso 30 giorni dopo HSCT in caso di avvenuto attecchimento, se il paziente non presentava una malattia del trapianto contro l'ospite (Graft Versus Host Disease – GVHD) di grado ≥ 2 ed era in CRc^c.

a. Il Grado 1 è lieve, il Grado 2 è moderato, il Grado 3 è severo, il Grado 4 è potenzialmente fatale.

b. La dose giornaliera può essere ridotta da 120 mg a 80 mg oppure da 200 mg a 120 mg.

c. La CRc è definita come il tasso di remissione di tutti i CR (vedere paragrafo 5.1 per la definizione di CR), CRp [CR raggiunto tranne per il recupero incompleto piastrinico ($< 100 \times 10^9 / L$)] e CRi (raggiunti tutti i criteri per CR ad eccezione del recupero ematologico incompleto con neutropenia residua $< 1 \times 10^9 / L$ con o senza recupero piastrinico completo).

Xospata deve essere somministrato all'incirca alla stessa ora tutti i giorni. Qualora una dose venga dimenticata oppure non venga assunta all'orario abituale, la dose deve essere somministrata appena possibile nella stessa giornata, riprendendo l'abituale orario il giorno successivo. In caso di vomito dopo avere assunto la dose, i pazienti non devono assumere un'altra dose ma devono riprenderla all'orario abituale il giorno successivo.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A) o moderata (Classe Child-Pugh B). Xospata non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C), poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state valutate in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xospata nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili. A causa del legame *in vitro* a 5HT_{2B} (vedere paragrafo 4.5) esiste un potenziale impatto sullo sviluppo cardiaco in pazienti di età inferiore a 6 mesi.

Modo di somministrazione

Xospata è per uso orale.

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo. Devono essere ingoiate intere con acqua e non devono essere rotte o schiacciate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome da differenziazione

Gilteritinib è stato associato alla sindrome da differenziazione (vedere paragrafo 4.8). La sindrome da differenziazione si associa a una rapida proliferazione e differenziazione delle cellule mieloidi, e in assenza di trattamento può mettere in pericolo di vita il paziente o essere fatale. I sintomi e le manifestazioni cliniche della sindrome da differenziazione includono febbre, dispnea, versamento pleurico, versamento pericardico, edema polmonare, ipotensione, aumento rapido del peso corporeo, edema periferico, eruzione cutanea e disfunzione renale.

Qualora si sospetti la sindrome da differenziazione, deve essere iniziata la terapia con corticosteroidi con monitoraggio emodinamico fino alla risoluzione dei sintomi.

Se i segni e/o i sintomi gravi persistono per oltre 48 ore dopo l'inizio del trattamento con corticosteroidi, Xospata deve essere sospeso fino al momento in cui i segni e i sintomi non siano più gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I corticosteroidi possono essere ridotti gradualmente a seguito della risoluzione dei sintomi, e devono essere somministrati per un minimo di 3 giorni. È possibile che i sintomi della sindrome da

differenziazione si ripresentino nel caso in cui il trattamento con corticosteroidi venga interrotto prematuramente.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Sono stati segnalati casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) in pazienti trattati con Xospata (vedere paragrafo 4.8). La PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che si può manifestare con sintomi che evolvono rapidamente fra cui convulsioni, mal di testa, stato confusionale, disturbi visivi e neurologici, con o senza ipertensione associata e alterazione dello stato mentale. Qualora si sospetti la PRES, la sindrome va confermata mediante scansione cerebrale, preferibilmente una risonanza magnetica (RM). Si raccomanda di interrompere definitivamente Xospata nei pazienti che sviluppano PRES (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Gilteritinib è stato associato a un prolungamento della ripolarizzazione ventricolare cardiaca (intervallo QT) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il prolungamento dell'intervallo QT può manifestarsi nel corso dei primi tre mesi di trattamento con gilteritinib. Pertanto, deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento, al giorno 8 e 15 del ciclo 1 e prima di iniziare i successivi tre mesi di trattamento. Si raccomanda cautela nei pazienti con una anamnesi cardiaca rilevante. La presenza di ipopotassiemia e di ipomagnesiemia può aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, prima di iniziare e durante il trattamento con Xospata, è necessario correggere una eventuale ipopotassiemia o ipomagnesiemia.

Xospata deve essere interrotto in pazienti che presentano un valore QTcF > 500 msec (vedere paragrafo 4.2).

La decisione di riprendere il trattamento con gilteritinib dopo un evento di prolungamento del tratto QT deve essere basata su un'attenta considerazione dei benefici e dei rischi. Se Xospata viene reintrodotta a dose ridotta, l'ECG deve essere eseguito dopo 15 giorni di dosaggio, e prima dell'inizio dei successivi tre mesi di trattamento. Negli studi clinici, 12 pazienti avevano QTcF > 500 msec. Tre pazienti hanno interrotto e ripreso il trattamento senza recidiva del prolungamento dell'intervallo QT.

Pancreatite

Sono stati segnalati casi di pancreatite. I pazienti che sviluppano segni e sintomi indicativi di pancreatite devono essere sottoposti a valutazione e monitoraggio. Xospata deve essere sospeso, e può essere ripreso a dose ridotta dopo la risoluzione di segni e sintomi di pancreatite (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale severa

L'esposizione a gilteritinib può essere aumentata nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale. I pazienti devono essere strettamente monitorati per eventuali tossicità durante la somministrazione di Xospata (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni

La co-somministrazione di induttori del CYP3A/P-gp può ridurre l'esposizione a gilteritinib, e di conseguenza associarsi a un rischio di mancanza di efficacia. Pertanto, deve essere evitato l'uso di gilteritinib in concomitanza con potenti induttori del CYP3A4/P-gp (vedere paragrafo 4.5).

È richiesta cautela nel prescrivere gilteritinib in concomitanza con prodotti medicinali che sono inibitori potenti del CYP3A, di P-gp e/o della proteina resistente al carcinoma della mammella (BCRP) (quali, ma non solo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e claritromicina) poiché possono aumentare l'esposizione a gilteritinib. Devono essere presi in considerazione prodotti medicinali alternativi che non si associno a una potente inibizione dell'attività di CYP3A, P-gp e/o BCRP. Nel caso in cui non esistano alternative terapeutiche soddisfacenti, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'insorgenza di tossicità durante la somministrazione di gilteritinib (vedere paragrafo 4.5).

Gilteritinib può ridurre gli effetti dei prodotti medicinali che hanno come target il recettore 5HT_{2B} o recettori sigma non specifici. Pertanto, l'uso concomitante di gilteritinib insieme a questi prodotti deve essere evitato, eccetto nel caso in cui l'uso sia considerato essenziale per la cura del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Tossicità embrio-fetale e contraccezione

Le donne in stato di gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Le donne in età fertile devono essere avvisate di sottoporsi a un test di gravidanza nei sette giorni precedenti l'inizio del trattamento con Xospata, e di utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento con Xospata e per almeno 6 mesi dopo aver interrotto il trattamento. Le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di contraccezione a barriera. Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono essere avvisati di utilizzare una contraccezione efficace nel corso del trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Xospata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gilteritinib viene principalmente metabolizzato da enzimi CYP3A, che possono essere indotti o inibiti da vari prodotti medicinali concomitanti.

Effetti su Xospata di altri prodotti medicinali

Induttori di CYP3A/P-gp

L'uso concomitante di Xospata con induttori potenti di CYP3A/P-gp (ad esempio, fenitoina, rifampicina e Erba di San Giovanni) deve essere evitato poiché questi prodotti possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di gilteritinib. In soggetti sani, la co-somministrazione di rifampicina (600 mg), un potente induttore di CYP3A/P-gp, allo steady state con una singola dose da 20 mg di gilteritinib ha ridotto il valore medio di C_{max} e il valore medio di AUC_{inf} di gilteritinib rispettivamente del 27% e del 70%, rispetto ai soggetti a cui era stata somministrata una singola dose di gilteritinib da solo (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori di CYP3A, P-gp e/o BCRP

Gli inibitori potenti di CYP3A, P-gp e/o BCRP (ad esempio, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilolo, ritonavir, azitromicina) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di gilteritinib. Una singola dose da 10 mg di gilteritinib co-somministrato con itraconazolo (200 mg una volta al giorno per 28 giorni), un potente inibitore di CYP3A, P-gp e/o BCRP a soggetti sani ha prodotto rispettivamente un aumento di circa il 20% nel valore medio di C_{max} e un aumento di 2,2 volte nel valore medio di AUC_{inf} rispetto ai soggetti a cui era stata somministrata una singola dose di gilteritinib da solo. L'esposizione a gilteritinib è aumentata di circa 1,5 volte in pazienti con LMA recidivante o refrattaria quando co-somministrato con un inibitore potente del CYP3A, P-gp e/o BCRP (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di Xospata su altri prodotti medicinali

Gilteritinib come inibitore oppure induttore

Gilteritinib non è un inibitore o induttore di CYP3A4 o un inibitore di MATE1 *in vivo*. La farmacocinetica di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) non è risultata influenzata in maniera significativa (i valori di C_{max} e AUC sono aumentati di circa il 10%) dopo la somministrazione di gilteritinib (300 mg) una volta al giorno per 15 giorni in pazienti con LMA recidivante o refrattaria con mutazione FLT3. Inoltre, la farmacocinetica di cefalexina (un substrato sensibile del MATE1) non è risultata influenzata in maniera significativa (i valori di C_{max} e AUC sono diminuiti di meno del 10%) dopo la somministrazione di gilteritinib (200 mg) una volta al giorno per 15 giorni in pazienti con LMA recidivante o refrattaria con mutazione FLT3.

Gilteritinib è un inibitore *in vitro* di P-gp, BCRP e OCT1. Poiché non sono disponibili dati clinici, non si può escludere che gilteritinib a una dose terapeutica possa inibire questi trasportatori. È consigliata cautela durante la co-somministrazione di gilteritinib con substrati di P-gp (ad esempio, digossina, dabigatran etexilato), BCRP (ad esempio, mitoxantrone, metotrexato, rosuvastatina) e OCT1 (ad esempio, metformina).

Recettore 5HT_{2B} o recettore sigma non specifico

In base ai dati *in vitro*, gilteritinib può ridurre gli effetti dei prodotti medicinali che hanno come target il recettore 5HT_{2B} o un recettore sigma non specifico (ad esempio, escitalopram, fluoxetina, sertralina). Va evitato l'uso concomitante di questi prodotti medicinali con Xospata a meno che l'uso sia considerato essenziale per la cura del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contracezione negli uomini e nelle donne

Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza nelle donne in età fertile sette giorni prima di iniziare il trattamento con Xospata. Si raccomanda alle donne in età fertile di utilizzare una contraccezione efficace (metodi che si associano a tassi di gravidanza inferiori all'1%) durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento. Non è noto se gilteritinib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, e di conseguenza le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di contraccezione a barriera. Gli uomini in grado di procreare devono essere avvisati di utilizzare una contraccezione efficace nel corso del trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Xospata (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Gilteritinib può provocare danno al feto quando viene somministrato a donne in stato di gravidanza. Non sono disponibili, oppure sono disponibili solo in quantità limitata, dati relativi all'uso di gilteritinib nelle donne in stato di gravidanza. Studi riproduttivi nei ratti hanno dimostrato che gilteritinib provoca soppressione della crescita fetale, decesso embrio-fetale e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Xospata non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano una contraccezione efficace.

Allattamento

Non è noto se gilteritinib o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. I dati disponibili su animali hanno dimostrato l'escrezione di gilteritinib e dei suoi metaboliti nel latte materno di ratti femmina che allattavano e la distribuzione nei tessuti dei piccoli attraverso il latte (vedere paragrafo 5.3).

Non è possibile escludere rischi per i bambini allattati al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Xospata e per almeno due mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di gilteritinib sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gilteritinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati segnalati capogiri in pazienti trattati con Xospata, e questo deve essere preso in considerazione al momento di valutare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Xospata è stata valutata in 319 pazienti con LMA recidivante o refrattaria che avevano ricevuto almeno una dose da 120 mg di gilteritinib.

Le reazioni avverse più frequenti associate a gilteritinib sono state innalzamento dei valori di alanina aminotransferasi (ALT) (82,1%), innalzamento dei valori di aspartato aminotransferasi (AST) (80,6%), innalzamento dei valori ematici di fosfatasi alcalina (68,7%), innalzamento dei valori ematici

di creatinfosfochinasi (53,9%), diarrea (35,1%), stanchezza (30,4%), nausea (29,8%), stipsi (28,2%), tosse (28,2%), edema periferico (24,1%), dispnea (24,1%), capogiri (20,4%), ipotensione (17,2%), dolore alle estremità (14,7%), astenia (13,8%), artralgia (12,5%) e mialgia (12,5%).

Le reazioni avverse gravi più frequenti sono state danno renale acuto (6,6%), diarrea (4,7%), innalzamento dei livelli di ALT (4,1%), dispnea (3,4%), innalzamento dei livelli di AST (3,1%) e ipotensione (2,8%). Altre reazioni avverse gravi clinicamente significative hanno incluso la sindrome da differenziazione (2,2%), prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (0,9%) e sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (0,6%).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici sono elencate di seguito in base alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse

Reazioni avverse al farmaco	Tutti i Gradi %	Grado ≥ 3 %	Categoria di frequenza
Disturbi del sistema immunitario			
Reazione anafilattica	1,3	1,3	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Capogiri	20,4	0,3	Molto comune
Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile	0,6	0,6	Non comune
Patologie cardiache			
Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma	8,8	2,5	Comune
Versamento pericardico	4,1	0,9	Comune
Pericardite	1,6	0	Comune
Insufficienza cardiaca	1,3	1,3	Comune
Patologie vascolari			
Ipotensione	17,2	7,2	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Tosse	28,2	0,3	Molto comune
Dispnea	24,1	4,4	Molto comune
Sindrome da differenziazione	3,4	2,2	Comune
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	35,1	4,1	Molto comune
Nausea	29,8	1,9	Molto comune
Stipsi	28,2	0,6	Molto comune
Patologie epatobiliari			
Alanina aminotransferasi aumentata*	82,1	12,9	Molto comune
Aspartato aminotransferasi aumentata*	80,6	10,3	Molto comune
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			
Creatinfosfochinasi ematica aumentata*	53,9	6,3	Molto comune
Fosfatasi alcalina ematica aumentata*	68,7	1,6	Molto comune
Dolore alle estremità	14,7	0,6	Molto comune
Artralgia	12,5	1,3	Molto comune
Mialgia	12,5	0,3	Molto comune
Dolore muscolo-scheletrico	4,1	0,3	Comune

Patologie renali ed urinarie			
Danno renale acuto	6,6	2,2	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza	30,4	3,1	Molto comune
Edema periferico	24,1	0,3	Molto comune
Astenia	13,8	2,5	Molto comune
Malessere	4,4	0	Comune

* La frequenza è basata su valori di laboratorio centrali.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da differenziazione

Dei 319 pazienti trattati con Xospata nell'ambito degli studi clinici, 11 (3%) hanno presentato la sindrome da differenziazione. La sindrome da differenziazione si associa a una rapida proliferazione e differenziazione delle cellule mieloidi, e può mettere in pericolo di vita o essere fatale in assenza di trattamento. I sintomi e le manifestazioni cliniche della sindrome da differenziazione in pazienti trattati con Xospata hanno incluso febbre, dispnea, versamento pleurico, versamento pericardico, edema polmonare, ipotensione, rapido aumento di peso corporeo, edema periferico, eruzione cutanea e disfunzione renale. In alcuni casi si è manifestata in concomitanza una dermatosi acuta febbrile neutrofila. La sindrome da differenziazione si è manifestata da un giorno e fino a 82 giorni dopo l'inizio del trattamento con Xospata, ed è stata osservata sia con che senza leucocitosi concomitante. Degli 11 pazienti che hanno manifestato la sindrome da differenziazione, 9 (82%) si sono ripresi dopo il trattamento oppure dopo aver sospeso la somministrazione di Xospata. Le raccomandazioni da seguire in caso di sospetta sindrome da differenziazione sono riportate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

PRES

Dei 319 pazienti trattati con Xospata nell'ambito degli studi clinici, lo 0,6% ha presentato la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). La PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che si può manifestare con sintomi in rapida evoluzione che comprendono convulsioni, mal di testa, stato confusionale, disturbi visivi e neurologici, con o senza ipertensione associata. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT

Dei 317 pazienti trattati con gilteritinib alla dose di 120 mg, con un valore post-basale di QTc nell'ambito degli studi clinici, 4 pazienti (1%) hanno presentato un valore di QTcF > 500 msec. Inoltre, in maniera trasversale per tutte le dosi, 12 pazienti (2,3%) con LMA recidivante/refrattaria hanno presentato un valore massimo di intervallo QTcF post-basale > 500 msec (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto conosciuto specifico per Xospata. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Xospata deve essere interrotto. I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse, e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico e di supporto, tenendo in considerazione la lunga emivita che si stima essere pari a 113 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EX13

Meccanismo d'azione

Gilteritinib fumarato è un inibitore di FLT3 e AXL.

Gilteritinib inibisce il segnale del recettore FLT3 e la proliferazione nelle cellule con espressione esogena di FLT3, fra cui FLT3-ITD, FLT3-D835Y e FLT3-ITD-D835Y, e induce l'apoptosi delle cellule leucemiche che esprimono FLT3-ITD.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con LMA recidivante o refrattaria trattati con gilteritinib 120 mg, una marcata inibizione della fosforilazione di FLT3 (> 90%) è stata rapida (entro 24 ore dalla prima dose) e prolungata, come caratterizzato da un saggio di attività inibitoria sul plasma (PIA) *ex vivo*.

Prolungamento dell'intervallo QT

È stato osservato un aumento correlato alla concentrazione della variazione rispetto al basale del parametro QTcF, in maniera trasversale per le dosi di gilteritinib comprese fra 20 e 450 mg. La prevista variazione media rispetto al basale del parametro QTcF nel valore medio allo steady state di C_{max} (282,0 ng/mL) alla dose giornaliera da 120 mg è risultata pari a 4,96 msec con il margine superiore dell'intervallo di confidenza al 95% a una coda = 6,20 msec.

Efficacia e sicurezza clinica

LMA recidivante o refrattaria

L'efficacia e la sicurezza sono state valutate nell'ambito dello studio di fase 3 controllato verso comparatore attivo (2215-CL-0301).

Studio ADMIRAL (2215-CL-0301)

Lo studio ADMIRAL è uno studio clinico multicentrico di Fase 3, randomizzato e in aperto condotto su pazienti adulti con LMA recidivante o refrattaria con mutazione del gene FLT3 confermata mediante LeukoStrat[®] CDx FLT3 Mutation Assay. Nell'ambito di questo studio, 371 pazienti sono stati randomizzati in base al rapporto di 2:1 a ricevere gilteritinib oppure una delle seguenti chemioterapie di salvataggio (247 nel braccio gilteritinib e 124 nel braccio della chemioterapia di salvataggio):

- citarabina 20 mg due volte al giorno per iniezione sottocutanea (SC) o infusione endovenosa (EV) per 10 giorni (dal giorno 1 fino al giorno 10) (citarabina a basso dosaggio, LoDAC)
- azacitidina 75 mg/m² una volta al giorno SC oppure EV per 7 giorni (dal giorno 1 al giorno 7)
- mitoxantrone 8 mg/m², etoposide 100 mg/m² e citarabina 1 000 mg/m² una volta al giorno EV per 5 giorni (dal giorno 1 al giorno 5) (MEC)
- fattore stimolante le colonie granulocitarie 300 mcg/m² una volta al giorno SC per 5 giorni (dal giorno 1 al giorno 5), fludarabina 30 mg/m² una volta al giorno EV per 5 giorni (dal giorno 2 al giorno 6), citarabina 2 000 mg/m² una volta al giorno EV per 5 giorni (dal giorno 2 al giorno 6), idarubicina 10 mg/m² una volta al giorno EV per 3 giorni (dal giorno 2 al giorno 4) (FLAG-Ida).

I pazienti inclusi erano recidivanti o refrattari dopo la terapia di prima linea per LMA e sono stati stratificati in base alla risposta al precedente trattamento per LMA e alla chemioterapia preselezionata, ovvero ad alta o bassa intensità. Mentre lo studio ha incluso pazienti con varie anomalie citogenetiche correlate alla LMA, i pazienti con leucemia promielocitica acuta (LPA) o LMA correlata alla terapia sono stati esclusi.

Sedici pazienti sono stati randomizzati ma non sono stati trattati nello studio (1 paziente nel braccio gilteritinib e 15 pazienti nel braccio della chemioterapia). Gilteritinib è stato somministrato per via orale alla dose iniziale di 120 mg al giorno fino al manifestarsi di tossicità inaccettabile oppure di

manca di beneficio clinico. Era permesso ridurre le dosi per gestire le reazioni avverse, ed era permesso aumentare le dosi per i pazienti che non rispondevano alla dose iniziale di 120 mg.

Dei pazienti pre-selezionati per ricevere chemioterapia di salvataggio, il 60,5% era stato randomizzato per l'alta intensità e il 39,5% per la bassa intensità. MEC e FLAG-Ida venivano somministrati per un massimo di due cicli, in base alla risposta al primo ciclo. LoDAC e azacitidina venivano somministrati a cicli continuativi della durata di quattro settimane fino al manifestarsi di tossicità inaccettabile o mancanza di beneficio clinico.

Le caratteristiche demografiche e basali erano ben bilanciate fra i due bracci di trattamento. L'età mediana alla randomizzazione era di 62 anni (con range da 20 a 84 anni) nel braccio di trattamento con gilteritinib e 62 anni (range da 19 a 85 anni) nel braccio di chemioterapia di salvataggio. Nello studio il 42% dei pazienti aveva 65 anni o più e il 12% aveva 75 anni o più. Il 54% dei pazienti era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti nello studio era di popolazione caucasica (59,3%); il 27,5% di popolazione asiatica, il 5,7% di popolazione nera, il 4% altre popolazioni e il 3,5% popolazione non conosciuta. La maggior parte dei pazienti (83,8%) aveva un punteggio ECOG pari a 0 oppure 1. Nei pazienti era stata confermata la presenza delle seguenti mutazioni: solo FLT3-ITD (88,4%), solo FLT3-TKD (8,4%) oppure FLT3-ITD e FLT3-TKD insieme (1,9%). Il 12% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento precedente con un altro inibitore FLT3. La maggior parte dei pazienti aveva LMA con rischio citogenetico intermedio (73%), il 10% aveva rischio citogenetico sfavorevole, l'1,3% favorevole e il 15,6% non classificato.

Prima del trattamento con gilteritinib, il 39,4% dei pazienti presentava LMA primaria refrattaria e la maggior parte di questi pazienti è stata classificata come refrattaria dopo il ciclo 1 di trattamento di induzione della chemioterapia, il 19,7% aveva LMA recidivante dopo un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) e il 41% aveva LMA recidivante in assenza di HSCT allogenico.

L'endpoint primario di efficacia per l'analisi finale era rappresentato dalla sopravvivenza globale (OS) nella popolazione intent-to-treat (ITT), misurato dalla data della randomizzazione fino al decesso per qualsiasi causa (il numero di eventi analizzati era pari a 261). I pazienti randomizzati al braccio di trattamento con gilteritinib hanno presentato una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto al braccio di trattamento con chemioterapia (HR 0,637; IC 95% 0,490 – 0,830; valore p a una coda: 0,0004). Il valore mediano di OS era pari a 9,3 mesi per i pazienti trattati con gilteritinib e 5,6 mesi per coloro che avevano ricevuto chemioterapia. L'efficacia è inoltre stata supportata dal tasso di remissione completa (CR)/remissione completa con recupero ematologico parziale (CRh) (Tabella 3, Figura 1).

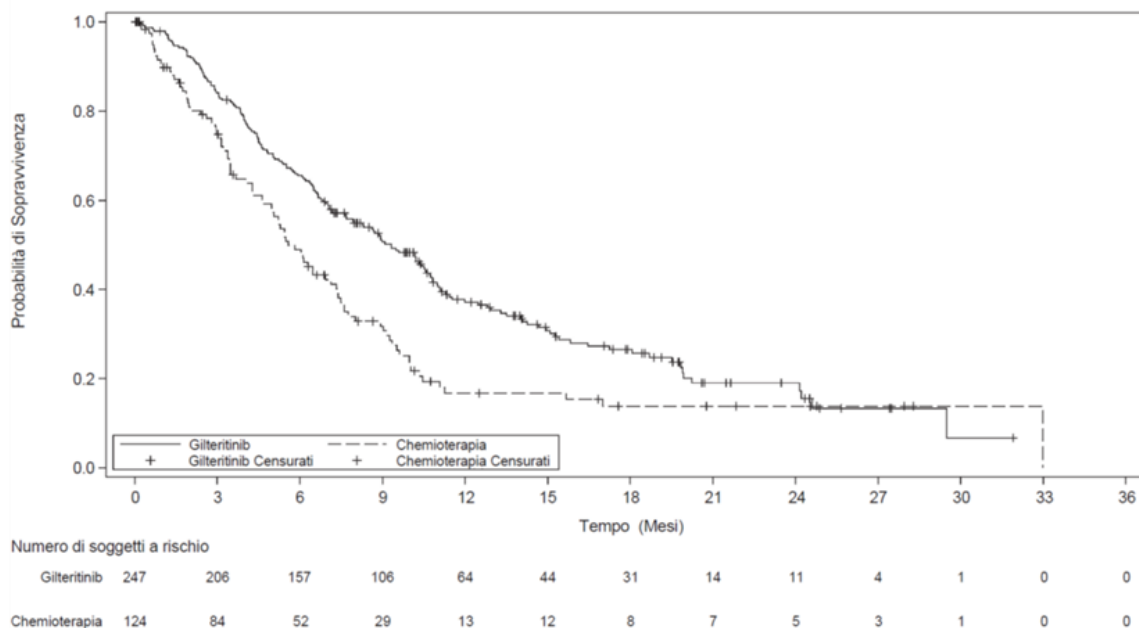
Tabella 3: Sopravvivenza globale e remissione completa in pazienti con LMA recidivante o refrattaria nell'ambito dello studio ADMIRAL

	Gilteritinib (N = 247)	Chemioterapia (N = 124)
Sopravvivenza globale		
Decessi, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Valore mediano espresso in mesi (IC 95%)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,637 (0,490; 0,830)	
valore p (a una coda) [§]	0,0004	
Tasso di sopravvivenza a un anno, % (IC 95%)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Remissione completa (CR)		
CR ^a (IC 95% ^b)	21,1% (16,1; 26,7)	10,5% (5,7; 17,3)
CRh ^c (IC 95% ^b)	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
CR/CRh (IC 95% ^b)	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)

IC: intervallo di confidenza

- CR era definita come conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/L$, piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, differenziale di cellule del midollo osseo normali con blasti $< 5\%$, indipendenza da trasfusione di piastrine e globuli rossi e nessuna evidenza di leucemia extramidollare.
- Il tasso dell'IC al 95% è stato calcolato utilizzando il metodo esatto basato sulla distribuzione binomiale.
- CRh era definita come presenza di blasti midollari $< 5\%$, recupero ematologico parziale con conta assoluta dei neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e le piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$, nessuna evidenza di leucemia extramidollare, e impossibilità a essere classificata come CR.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio ADMIRAL



Per i pazienti che hanno ottenuto CR/CRh, il tempo mediano alla prima risposta è stata pari a 3,7 mesi (con un range da 0,9 a 10,6 mesi) nel braccio gilteritinib e 1,2 mesi (range: da 1 a 2,6 mesi) nel braccio di chemioterapia di salvataggio. Il tempo mediano alla migliore risposta di CR/CRh è stato pari a 3,8 mesi (range, da 0,9 a 16 mesi) nel braccio gilteritinib e 1,2 mesi (range: da 1 a 2,6 mesi) nel braccio di chemioterapia di salvataggio.

Studio CHRYSALIS (2215-CL-0101)

Lo studio di supporto 2215-CL-0101 di Fase 1/2 di aumento della dose includeva 157 pazienti con LMA con mutazione FLT3 trattati con 1 o > 1 linee di trattamento precedenti nel gruppo di dose combinata (cioè 80 mg, 120 mg o 200 mg); il 31,2% ha ricevuto 1 linea di trattamento precedente e il 68,8% ha ricevuto > 1 linea di trattamento precedente.

Il tasso di risposta (CR / CRh) osservato nello Studio 2215-CL-0101 nei pazienti che hanno ricevuto più di 1 linea di terapia precedente era rispettivamente del 21,4% e del 15,7% per la dose di 120 mg e per i livelli di dose combinata. L'OS mediana era rispettivamente di 7,2 mesi e 7,1 mesi per la dose di 120 mg e per i livelli di dose combinata.

Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xospata in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della leucemia mieloide acuta. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il picco della concentrazione plasmatica di gilteritinib è stato osservato a un tempo mediano t_{max} compreso fra circa 4 e 6 ore in volontari sani e in pazienti con LMA recidivante o refrattaria. Gilteritinib subisce assorbimento di primo ordine con un tasso stimato di assorbimento (k_a) di $0,43 \text{ h}^{-1}$ con un tempo di latenza pari a 0,34 ore in base a un modello PK di popolazione. Il valore mediano della concentrazione massima allo steady state (C_{max}) è di $282,0 \text{ ng/mL}$ ($CV\% = 50,8$), e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel corso di un intervallo di somministrazione di 24 ore (AUC_{0-24}) è pari a $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($CV\% = 46,4$) dopo la somministrazione una volta al giorno di 120 mg di gilteritinib. I livelli plasmatici allo steady state sono stati raggiunti entro 15 giorni con una somministrazione al giorno, e un accumulo di circa 10 volte.

Effetti del cibo

In soggetti adulti, i valori C_{max} e AUC di gilteritinib sono diminuiti rispettivamente di circa il 26% e di meno del 10% quando una singola dose da 40 mg di gilteritinib è stata somministrata insieme a un pasto ad elevato contenuto di grassi, rispetto all'esposizione a gilteritinib in fase di digiuno. Il t_{max} mediano è stato ritardato di 2 ore quando gilteritinib è stato somministrato insieme a un pasto ad elevato contenuto di grassi.

Distribuzione

Le stime di popolazione del volume di distribuzione centrale e periferico sono risultate essere rispettivamente 1 092 L e 1 100 L. Tali dati sono indicativi di una ampia distribuzione di gilteritinib extraplasmatica che potrebbe indicare una distribuzione ampia nei tessuti. Il legame *in vivo* alle proteine plasmatiche nell'uomo è pari a circa il 90%, e gilteritinib si lega principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Sulla base di dati *in vitro*, gilteritinib viene metabolizzato principalmente mediante il CYP3A4. I metaboliti primari nell'uomo includono M17 (formato mediante N-dealchilazione e ossidazione), M16 e M10 (entrambi formati mediante N-dealchilazione) e sono stati osservati in animali. Nessuno di questi tre metaboliti ha superato il 10% dell'esposizione globale al composto progenitore. Non è nota l'attività farmacologica dei metaboliti verso i recettori FLT3 e AXL.

Interazioni farmacologiche trasportatore-mediate

Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che gilteritinib è un substrato di P-gp e BCRP. Gilteritinib può potenzialmente inibire BCRP, P-gp, e OCT1 a concentrazioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo una singola dose di [^{14}C]-gilteritinib, l'escrezione di gilteritinib avviene principalmente attraverso le feci con il 64,5% della dose totale somministrata recuperato nelle feci.

Approssimativamente il 16,4% della dose totale veniva escreto nelle urine in forma di farmaco non modificato e metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche di gilteritinib hanno esibito una riduzione bi-esponenziale con emivita media di popolazione stimata pari a 113 ore. La clearance apparente stimata (CL/F) sulla base del modello PK di popolazione è pari a $14,85 \text{ L/h}$.

Linearità/Non linearità

In via generale, gilteritinib ha esibito un profilo di farmacocinetica lineare e proporzionale rispetto alla dose dopo una somministrazione singola e dopo somministrazioni multiple di dosi comprese fra 20 e 450 mg in pazienti affetti da LMA recidivante o refrattaria.

Popolazioni speciali

È stata effettuata un'analisi farmacocinetica di popolazione per valutare l'impatto delle covariate intrinseche ed estrinseche sull'esposizione prevista a gilteritinib in pazienti con LMA recidivante o refrattaria. L'analisi delle covariate indicava che l'età (da 20 anni a 90 anni), e il peso corporeo (da 36 kg a 157 kg) erano statisticamente significativi; tuttavia, la variazione prevista sull'esposizione a gilteritinib era meno del doppio.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di gilteritinib è stato studiato in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe Child-Pugh A) e moderato (Classe Child-Pugh B). I risultati indicano che l'esposizione a gilteritinib non legato alle proteine plasmatiche in soggetti affetti da compromissione epatica di grado lieve o moderato è paragonabile a quella osservata in pazienti con una normale funzionalità epatica. L'effetto di una compromissione epatica lieve [secondo la definizione NCI-ODWG] sull'esposizione a gilteritinib è stato inoltre valutato utilizzando il modello PK di popolazione, e i risultati hanno dimostrato una scarsa differenza per quanto riguarda la prevista esposizione a gilteritinib allo steady state rispetto a un paziente tipico affetto da LMA recidivante o refrattaria con normale funzionalità epatica.

Gilteritinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C).

Compromissione renale

La farmacocinetica di gilteritinib è stata valutata in cinque soggetti con compromissione renale severa (CrCL 15 - < 30 mL/min) e in quattro soggetti con malattia renale allo stadio terminale (CrCL < 15 mL/min). È stato osservato un aumento di 1,4 volte della C_{max} media e un aumento di 1,5 volte dell' AUC_{inf} media di gilteritinib in soggetti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (n = 8) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali (farmacologia di sicurezza/tossicità per dosi ripetute) a livelli di esposizione analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Farmacologia di sicurezza

Nei ratti sono state osservate una riduzione della minzione alla dose pari o superiore a 30 mg/kg e una ridotta evacuazione intestinale a 100 mg/kg. Nei cani sono stati osservati risultati positivi al test di ricerca di sangue occulto nelle feci a una dose pari o superiore a 10 mg/kg, una riduzione della concentrazione ematica di calcio a 30 mg/kg, e salivazione e un aumento seguito da una riduzione delle concentrazioni ematiche di calcio a 100 mg/kg. Questi cambiamenti sono stati osservati a livelli di esposizione plasmatica simili o inferiori ai livelli di esposizione clinica. Una possibile rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Tossicità per dosi ripetute

Nell'ambito di studi di tossicità per dosi ripetute condotti su ratti e cani, gli organi bersaglio della tossicità sono risultati essere il tratto gastrointestinale (emorragia nei cani), sistema linfemopoietico (necrosi dei linfociti e ipocellularità midollare associata ad alterazioni dei parametri ematologici), occhi (infiammazione e opacità del cristallino nei ratti, alterazione del colore del fundus oculi nei cani, formazioni di vacuoli retinici), polmoni (polmonite interstiziale nei ratti e infiammazione nei cani), reni (alterazione dei tubuli renali con positività al test per rilevare sangue occulto nelle urine) e fegato (formazione di vacuoli negli epatociti), vescica urinaria (formazione di vacuoli epiteliali), tessuto epiteliale (ulcerazione e infiammazione) e fosfolipidosi (polmonare e renale nei ratti). Questi cambiamenti sono stati osservati a livelli di esposizione plasmatica simili o inferiori ai livelli di esposizione clinica. La maggior parte delle alterazioni è stata reversibile entro la fine del periodo di recupero della durata di 4 settimane. Una possibile rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Genotossicità

Gilteritinib non ha indotto mutazioni genetiche o aberrazioni cromosomiche *in vitro*. Il test del micronucleo *in vivo* ha dimostrato la potenziale capacità di gilteritinib di indurre la formazione di micronuclei nei topi.

Tossicità riproduttiva

È stato dimostrato che gilteritinib sopprime la crescita fetale, provoca decesso embrio-fetale ed è teratogeno nell'ambito di studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti a livelli di esposizione simili ai

livelli di esposizione clinica. Il trasferimento placentare di gilteritinib è stato mostrato nel ratto con conseguente trasferimento della radioattività al feto simile a quella osservata nel plasma materno.

Gilteritinib è stato escreto nel latte dei ratti in allattamento con concentrazioni di latte superiori a quelle nel plasma materno. Gilteritinib è stato distribuito attraverso il latte materno a diversi tessuti dei ratti allattati, ad eccezione del cervello.

Studi di tossicità su animali giovani

Nell'ambito di studi di tossicità condotti nei ratti giovani il livello della dose letale minima (2,5 mg/kg/die) era molto inferiore a quella dei ratti adulti (20 mg/kg/die). Il tratto gastrointestinale è stato identificato come uno degli organi bersaglio come nei ratti adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Talco
Macrogol
Titanio diossido
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono richieste particolari condizioni di temperatura per la conservazione di questo medicinale. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio contenenti 21 compresse rivestite con film

Ogni confezione contiene 84 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1399/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24 Ottobre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Xospata in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del materiale educativo per il medico, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma. La scheda di allerta per il paziente sarà integrata nella confezione e il contenuto sarà concordato come parte dell'etichettatura (Allegato III).

Il materiale educativo è rivolto agli ematologi che trattano i pazienti con leucemie, inclusa la LMA, e ai pazienti con LMA a cui viene prescritto Xospata per informare ulteriormente i medici prescrittori e i pazienti in merito all'importante rischio identificato di sindrome da differenziazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato Xospata, agli ematologi che potrebbero prescrivere Xospata e ai pazienti che dovrebbero utilizzare Xospata siano forniti i seguenti materiali educazionali:

- Materiale educativo per il medico
- Scheda di allerta per il paziente

Materiale educativo per il medico:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Strumento educativo mirato per i prescrittori:
 - Strumento educativo mirato per i prescrittori:
 - Informazioni su Xospata, inclusa l'indicazione approvata secondo l'RCP.
 - Descrizione dei segni e dei sintomi della sindrome da differenziazione.
 - Gestione della sindrome di differenziazione.

Il pacchetto informativo per il paziente:

- Foglio illustrativo
- Scheda di allerta per il paziente
 - Scheda di allerta per il paziente:
 - Informazioni per i pazienti che il trattamento con Xospata può causare sindrome da differenziazione.
 - Descrizione di segni o sintomi per quanto riguarda la sicurezza e quando cercare assistenza medica se si sospetta una sindrome da differenziazione
 - Un messaggio di avvertimento che il paziente sta usando Xospata, per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza.
 - Dati di contatto del medico curante che ha prescritto Xospata.
 - Necessità di portare la scheda sempre con sé e di presentarla a qualsiasi operatore sanitario.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xospata 40 mg compresse rivestite con film
gilteritinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di gilteritinib (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Non rompere o schiacciare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1399/001 84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xospata 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xospata 40 mg compresse
gilteritinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

CONTENUTO DELLA SCHEDA DI ALLERTA DEL PAZIENTE

SCHEDA DI ALLERTA DEL PAZIENTE

XOSPATA

(gilteritinib)

- Porti questa scheda con sé **sempre**, specialmente quando viaggia o quando vede un altro medico.
- Per favore, si assicuri di mostrare questa scheda ad ogni medico, farmacista o infermiere per ogni trattamento medico o ad ogni visita in ospedale o clinica.
- Per favore contatti il medico **immediatamente**, se manifesta qualsiasi effetto indesiderato, in particolare quelli elencati in questa scheda.

INFORMAZIONI DI SICUREZZA IMPORTANTI PER IL PAZIENTE

Xospata può causare effetti indesiderati gravi, inclusa la sindrome da differenziazione.

La sindrome da differenziazione è una condizione che riguarda le cellule del sangue e può essere pericolosa per la vita o portare alla morte se non trattata in modo tempestivo.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere **immediatamente** se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Febbre
- Respiro affannoso
- Eruzione cutanea
- Capogiri o stordimento
- Rapido aumento di peso
- Gonfiore delle braccia o delle gambe

La sindrome da differenziazione può verificarsi in ogni momento durante i primi 3 mesi di trattamento a partire da 1 giorno dopo l'inizio del trattamento. Ottenere un trattamento medico precoce può impedire al problema di diventare più grave.

Il medico la controllerà, può interrompere il trattamento e/o può darle un medicinale per trattare la sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sul suo trattamento, si rivolga al medico.

INFORMAZIONI IMPORTANTI PER GLI OPERATORI SANITARI

- Questo paziente è in trattamento con Xospata (gilteritinib), che può causare sindrome da differenziazione.
- I sintomi includono febbre, dispnea, versamento pleurico, versamento pericardico, edema polmonare, ipotensione, rapido aumento di peso, edema periferico, eruzione cutanea e disfunzione renale.
- Se si sospetta una sindrome da differenziazione, la terapia con corticosteroidi deve essere iniziata insieme al monitoraggio emodinamico fino alla risoluzione dei sintomi.
- Se i segni e /o i sintomi gravi persistono per più di 48 ore dopo l'inizio dei corticosteroidi, Xospata deve essere interrotto fino a quando i segni e i sintomi non sono più gravi.

Per ulteriori informazioni, contattare l'Ematologo / Oncologo del paziente e consultare le Informazioni di Prodotto per gilteritinib disponibili all'indirizzo <https://www.ema.europa.eu/>.

Il mio nome: _____

Il mio numero di contatto: _____

Contatto di emergenza: _____

Numero per contatto di emergenza: _____

Nome dell'Ematologo/Oncologo/Infermiere di oncologia: _____

Numero di contatto: _____

Numero di contatto fuori orario: _____

Nome del mio Ospedale: _____

Numero di contatto del mio Ospedale: _____

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xospata 40 mg compresse rivestite con film gilteritinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere il paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xospata e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xospata
3. Come prendere Xospata
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xospata
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xospata e a cosa serve

Cos'è Xospata

Xospata appartiene a un gruppo di medicinali contro il cancro chiamati inibitori delle protein chinasi. Contiene il principio attivo gilteritinib.

A cosa serve Xospata

Xospata viene usato per il trattamento di adulti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA), un cancro che colpisce un tipo specifico di globuli bianchi. Xospata è usato se la LMA è collegata a un'alterazione di un gene chiamato FLT3, ed è prescritto a pazienti nei quali la malattia si è ripresentata oppure non è migliorata dopo un precedente trattamento.

Come agisce Xospata

Nella LMA, i pazienti sviluppano un enorme numero di globuli bianchi anomali. Gilteritinib blocca l'azione di determinati enzimi (chinasi) necessari alle cellule anomale per moltiplicarsi e crescere, questo previene la crescita del cancro.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xospata

Non prenda Xospata:

- se è allergico a gilteritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere:

- se presenta uno dei seguenti sintomi: febbre, difficoltà a respirare, eruzione cutanea, capogiri o senso di stordimento, rapido aumento del peso corporeo, gonfiore delle braccia o delle gambe.

Questi segni potrebbero essere associati a una condizione chiamata sindrome da differenziazione (vedere il paragrafo 4. – Possibili effetti indesiderati). La sindrome da differenziazione può manifestarsi in ogni momento durante i primi 3 mesi di trattamento con Xospata, a partire da 1 giorno dopo l'inizio del trattamento. Se questo si verifica, il medico la controllerà e potrà prescriverle un medicinale per il trattamento della sua condizione. Il medico potrà anche sospendere il trattamento con Xospata fino a quando i sintomi si saranno attenuati. Lei troverà queste informazioni anche nella Scheda di Allerta del Paziente che è inclusa nella confezione. È importante che lei porti questa Scheda di Allerta con sé e che la mostri a ogni operatore sanitario che vedrà.

- se presenta convulsioni o sintomi che peggiorano rapidamente quali ad esempio mal di testa, riduzione dello stato di vigilanza, stato confusionale, offuscamento della vista o altri problemi con la vista. Questi potrebbero essere i segni di una condizione chiamata PRES (vedere il paragrafo 4. – Possibili effetti indesiderati). Il medico può sottoporla a un test per verificare se lei ha sviluppato la PRES e, qualora venisse confermata, il medico interromperà il trattamento con Xospata.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Xospata:

- se ha un disturbo del ritmo cardiaco, ad esempio battito cardiaco irregolare oppure una condizione chiamata prolungamento dell'intervallo QT (vedere il paragrafo 4. – Possibili effetti indesiderati).
- se ha una storia di livelli bassi dei sali di potassio o di magnesio nel sangue, poiché potrebbero aumentare il rischio di ritmo cardiaco anomalo.
- se ha dolore intenso nella parte superiore dell'addome e della schiena, nausea e vomito. Questi potrebbero essere segni di una infiammazione del pancreas (pancreatite).

Monitoraggio aggiuntivo durante il trattamento con Xospata

Il medico la controllerà con analisi periodiche del sangue prima e durante il trattamento con Xospata. Inoltre, il medico controllerà la sua funzionalità cardiaca prima e durante il trattamento.

Bambini e adolescenti

Xospata non va somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non è noto se sia sicuro ed efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Xospata

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Xospata potrebbe influenzare il modo in cui questi medicinali agiscono, oppure questi medicinali potrebbero influenzare il modo in cui agisce Xospata.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento della tubercolosi, ad esempio rifampicina;
- medicinali usati per il trattamento dell'epilessia, ad esempio fenitoina;
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni fungine, ad esempio voriconazolo, posaconazolo o itraconazolo;
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche, ad esempio eritromicina, claritromicina oppure azitromicina;
- medicinali usati per il trattamento della pressione alta (ipertensione), ad esempio captopril o carvedilolo;
- medicinali usati per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), ad esempio ritonavir;
- medicinali usati per il trattamento della depressione, ad esempio escitalopram, fluoxetina o sertralina;
- medicinali usati per il trattamento di problemi al cuore, ad esempio digossina;
- medicinali usati per prevenire i coaguli nel sangue, ad esempio dabigatran etexilato;
- Erba di San Giovanni (detta anche *ipericum perforatum*), un rimedio fitoterapico usato per il trattamento della depressione.

Se lei assume normalmente uno qualsiasi di questi medicinali, il medico potrebbe cambiarglielo e prescriverle un medicinale diverso mentre è in trattamento con Xospata.

Gravidanza e allattamento

Xospata può danneggiare il nascituro e non deve essere assunto durante la gravidanza. Le donne in età fertile che assumono Xospata devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Xospata e per almeno 6 mesi dopo aver interrotto Xospata. Se lei utilizza un contraccettivo ormonale, deve usare anche un metodo a barriera, come un preservativo o un diaframma. Gli uomini che assumono Xospata che hanno una partner in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Xospata e per almeno 4 mesi dopo aver interrotto il trattamento.

Non è noto se Xospata passi nel latte materno e possa danneggiare il suo bambino. Non dovrà allattare al seno durante il trattamento con Xospata e per almeno 2 mesi dopo aver interrotto il trattamento.

Se è in stato di gravidanza, se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È possibile che si manifestino capogiri dopo aver assunto Xospata. Se questo avviene, non guidi veicoli e non usi macchinari.

3. Come prendere Xospata

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Xospata è assunto per bocca in compresse.

Il medico le dirà quale dose di Xospata assumere. La dose raccomandata è 120 mg (tre compresse) una volta al giorno. Il medico può decidere di aumentare o ridurre la sua dose o di sospendere temporaneamente il trattamento. Continui il trattamento alla dose che le è stata prescritta dal medico.

Prendere Xospata

- Deve prendere Xospata una volta al giorno, alla stessa ora tutti i giorni.
- Deve deglutire le compresse intere con acqua.
- Non deve rompere o schiacciare le compresse.
- Xospata può essere assunto con o senza cibo.
- Deve continuare a prendere Xospata per tutto il periodo che le ha prescritto il medico.

Se prende più Xospata di quanto deve

Se prende più compresse di quanto deve, smetta di prendere Xospata e si rivolga al medico.

Se dimentica di prendere Xospata

Se dimentica di prendere Xospata all'ora abituale, prenda la sua dose abituale non appena se ne ricorda, nel corso della stessa giornata, e assuma la dose successiva all'ora abituale il giorno dopo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Xospata

Non sospenda questo medicinale se non su richiesta del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi:

- **Sindrome da differenziazione.** Contatti immediatamente il medico se presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: febbre, difficoltà a respirare, eruzione cutanea, capogiri o senso di stordimento, rapido aumento di peso corporeo, gonfiore delle braccia o delle gambe. Questi potrebbero essere i segni di una condizione chiamata sindrome da differenziazione (può interessare fino a 1 persona su 10).
- **Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).** Contatti immediatamente il medico se presenta convulsioni, mal di testa che peggiora rapidamente, stato confusionale o altri problemi visivi. Nei pazienti trattati con Xospata sono stati segnalati, anche se non sono comuni, casi di una condizione chiamata PRES che interessa il cervello (può interessare fino a 1 persona su 100).
- **Problemi del ritmo cardiaco (prolungamento dell'intervallo QT).** Contatti immediatamente il medico se si modifica il battito cardiaco, o se ha capogiri o una sensazione di stordimento oppure se sviene. Xospata può provocare un problema cardiaco chiamato prolungamento dell'intervallo QT (può interessare fino a 1 persona su 10).

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (che possono interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea
- nausea
- stipsi
- stanchezza
- gonfiore causato da ritenzione di liquidi (edema)
- calo di energia, debolezza (astenia)
- alterazione dei risultati di esami del sangue: livelli elevati nel sangue di creatinfosfochinasi (associata alla funzionalità muscolare o cardiaca), alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o fosfatasi alcalina nel sangue (indicative della funzionalità del fegato)
- dolore alle estremità
- dolore delle articolazioni (artralgia)
- dolore muscolare (mialgia)
- tosse
- respiro affannoso (dispnea)
- capogiri
- pressione del sangue bassa (ipotensione)

Comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 10):

- accumulo di fluidi intorno al cuore che, se grave, può ridurre la capacità del cuore di pompare il sangue (versamento pericardico)
- una vaga sensazione di disagio, di non sentirsi bene (malessere generale)
- una reazione allergica grave e potenzialmente fatale, ad esempio gonfiore della bocca, lingua, volto e gola, prurito, orticaria (reazione anafilattica)
- rigidità muscolare
- passaggio di meno urina, gonfiore alle gambe (segni di improvviso danno renale)
- infiammazione del cuore (pericardite)
- insufficienza cardiaca

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xospata

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non prenda questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xospata

- Il principio attivo è gilteritinib. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di gilteritinib (come fumarato).
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, magnesio stearato, ipromellosa, talco, macrogol, titanio diossido, ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Xospata e contenuto della confezione

Xospata 40 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde, rivestite con film, di colore giallo chiaro, con inciso il logo dell'azienda e '235' su un lato della compressa.

Le compresse vengono fornite in blister e sono disponibili in confezioni contenenti 84 compresse rivestite con film (4 blister da 21 compresse rivestite con film ciascuno).

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Produttore

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. 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 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>