

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xospata 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg гилтеритиниб (gilteritinib) (като фумарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кръгла, светложълта филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение на фирменото лого и „235“ от същата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xospata е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти, които имат рецидивирала или рефрактерна остра миелоидна левкемия (ОМЛ) с FLT3 мутация. (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Xospata трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови терапии.

Преди да вземат гилтеритиниб, пациентите с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ трябва да имат потвърждение за мутация на FMS-подобната тирозин киназа 3 (FLT3) (вътрешна тандемна дупликация [ITD] или в тирозин киназния домейн [TKD]) с помощта на валидиран тест.

Лечението с Xospata може да се поднови при пациенти след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) (вж. Таблица 1).

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 120 mg гилтеритиниб (три таблетки по 40 mg) веднъж дневно.

Трябва да се извърши биохимично изследване на кръвта, включително креатин фосфокиназа, преди да се започне лечението, на 15-ия ден и ежемесечно за целия период на лечението.

Трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ), преди да се започне лечението с гилтеритиниб, на 8-мия ден и на 15-ия ден от цикъл 1 и преди началото на следващите три последователни месеца от лечението (вж. точки 4.4 и 4.8).

Лечението трябва да продължи, докато пациентът вече няма клинична полза от Хосрата или докато се появи неприемлива токсичност. Отговорът може да се забави; поради това трябва да се обмисли продължаване на лечението с предписаната доза до 6 месеца, за да се даде време за клиничен отговор.

Ако след 4 седмици лечение отговор липсва (пациентът не постигне съставна пълна ремисия (CRc), дозата може да бъде увеличена до 200 mg (пет таблетки от 40 mg) веднъж на ден, в случай че е поносимо или клинично оправдано.

Промени на дозата

Таблица 1. Препоръки за прекъсване, намаляване на дозата и прекратяване на лечението с Хосрата при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ

Критерии	Дозиране на Хосрата
Синдром на диференциация	<ul style="list-style-type: none"> • При съмнение за синдром на диференциация приложете кортикостероидна терапия и започнете наблюдение на хемодинамиката (вж. точка 4.4). • Гилтеритиниб трябва да се прекъсне, ако тежките признаци и/или симптоми продължават повече от 48 часа след започването на кортикостероидите. • Лечението с гилтеритиниб може да се поднови със същата доза, когато признаците и симптомите се подобрят до степен 2^a или по-ниска.
Синдром на постериорна обратима енцефалопатия	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете лечението с гилтеритиниб.
QTcF интервал > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с гилтеритиниб. • Подновете лечението с гилтеритиниб с намалена доза (80 mg или 120 mg^b), когато QTcF интервалът се върне в рамките на 30 msec от изходното ниво или ≤ 480 msec.
QTcF интервалът се е удължил с >30 msec на ЕКГ на ден 8 от цикъл 1	<ul style="list-style-type: none"> • Потвърждение чрез ЕКГ на ден 9 • Ако се потвърди, обмислете намаляване на дозата до 80 mg.
Панкреатит	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с гилтеритиниб до отшумяване на панкреатита. • Подновете лечението с гилтеритиниб с намалена доза (80 mg или 120 mg^b).
Друга проява на токсичност от степен 3 ^a или по-висока, за която се счита, че е свързана с лечението.	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с гилтеритиниб до отшумяване или подобрение на проявата на токсичност до степен 1^a. • Подновете лечението с гилтеритиниб с намалена доза (80 mg или 120 mg^b).
Планирана трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК)	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с гилтеритиниб една седмица преди прилагане на режим на кондициониране за ТХСК. • Лечението може да се поднови 30 дни след ТХСК, ако присаждането е успешно, пациентът няма остра реакция на присадката срещу приемателя от степен ≥2 и е в CRc^c.

а) Степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, степен 4 е животозастрашаваща.

- b) Дневната доза може да бъде намалена от 120 mg до 80 mg или от 200 mg до 120 mg.
- c) CRc е дефинирана като честотата на ремисия за всички пълни ремисии (CR) (вж. точка 5.1 за определение на CR), CRp [постигната CR освен непълно възстановяване на тромбоцитите ($<100 \times 10^9/L$)] и CRi (всички критерии за CR са изпълнени, освен непълното хематологично възстановяване с остатъчна неутропения $<1 \times 10^9/L$ със или без пълно възстановяване на тромбоцитите).

Хосрата трябва да се прилага приблизително по едно и също време всеки ден. Ако дозата е пропусната или не е взета в обичайното време, трябва да приложи възможно най-скоро на същия ден и пациентът трябва да се върне към редовната схема на следващия ден. Ако се появи повръщане след прилагане на дозата, пациентите не трябва да приемат друга доза, а трябва да се върнат към редовната схема на следващия ден.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата за пациенти с леко (клас А по Child-Pugh) или умерено (клас В по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Хосрата не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане, тъй като безопасността и ефикасността при тази популация още не са оценени (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Хосрата при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни. Поради *in vitro* свързване с 5НТ_{2В} (вж. точка 4.5) има потенциално въздействие върху развитието на сърцето при пациенти на възраст под 6 месеца.

Начин на приложение

Хосрата е за перорално приложение.

Таблетките могат да се приемат със или без храна. Те трябва да се гълтат цели с вода и не трябва да се чупят или раздробяват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Синдром на диференциация

Гилтеритиниб е свързан със синдрома на диференциация (вж. точка 4.8). Синдромът на диференциация е свързан с бърза пролиферация и диференциация на миелоидните клетки и може да е животозастрашаващ или летален, ако не се лекува. Симптомите и клиничните находки на синдрома на диференциация включват треска, диспнея, плеврален излив, перикарден излив, белодробен оток, хипотония, рязко наддаване на тегло, периферен оток, обрив и бъбречна дисфункция.

При съмнение за синдром на диференциация трябва да се започне кортикостероидна терапия наред с проследяване на хемодинамиката до отшумяване на симптомите. Ако тежките признаци и/или симптоми продължават повече от 48 часа след започването на кортикостероидите,

Хосрата трябва да се прекъсне, докато признаците и симптомите вече не са тежки (вж. точки 4.2 и 4.8).

Дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно след отшумяване на симптомите, като трябва да се прилагат за най-малко 3 дни. Симптомите на синдрома на диференциация може да се появят отново при преждевременно прекратяване на лечението с кортикостероиди.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия

Има съобщения за синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, получаващи Хосрата (вж. точка 4.8). PRES е рядко, обратимо, неврологично нарушение, което може да се прояви с бързо развитие на симптомите, включително припадъци, главоболие, обърканост, зрителни и неврологични разстройства, със или без свързана хипертония и променен психичен статус. Ако има съмнение за PRES, трябва да се потвърди чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Препоръчва се прекратяване на Хосрата при пациенти, които развият PRES (вж. точки 4.2 и 4.8).

Удължен QT интервал

Гилтеритиниб е свързан с удължена камерна реполяризация на сърцето (QT интервал) (вж. точки 4.8 и 5.1). Удължаване на QT интервала може да се наблюдава през първите три месеца от лечението с гилтеритиниб. Поради това трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението, на 8-ия и на 15-ия ден от цикъл 1 и преди началото на следващите три последователни месеца от лечението. Необходимо е повишено внимание при пациенти със съответна сърдечна анамнеза. Хипокалиемията или хипомагнезиемията може да увеличат риска от удължаване на QT интервала. Поради това хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да се коригират преди и по време на лечението с Хосрата.

Хосрата трябва да се прекъсне при пациенти, които имат $QTcF > 500$ msec (вж. точка 4.2).

Решението за повторно въвеждане на лечение с гилтеритиниб след удължаване на QT трябва да бъде направено след внимателно обмисляне на ползите и рисковете.

Ако Хосрата бъде въведен отново с намалена доза, трябва да се направи ЕКГ след 15 дни на приложение и преди началото на следващите три последователни месеца от лечението. В клинични проучвания е установено, че 12 пациенти са имали $QTcF > 500$ msec. При трима пациенти лечението е прекъснато и започнато отново без повторно удължаване на QT интервала.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит. Пациенти, които развиват признаци и симптоми, показателни за панкреатит, трябва да се оценяват и наблюдават. Хосрата трябва да се прекъсне и може да се поднови с намалена доза след отшумяване на признаците и симптомите на панкреатит (вж. точка 4.2).

Тежко бъбречно увреждане

Експозицията на гилтеритиниб може да се повиши при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за токсичност по време на приложението на Хосрата (вж. точка 5.2).

Взаимодействия

Едновременното прилагане на СYP3A/P-гр индуктори може да доведе до намалена експозиция на гилтеритиниб и вследствие на това – до риск от липса на ефикасност. Поради това трябва да се избягва съпътстващата употреба на гилтеритиниб със силни СYP3A4/P-гр индуктори (вж. точка 4.5).

Изисква се повишено внимание при предписването на гилтеритиниб със съпътстващи лекарствени продукти, които са силни инхибитори на СYP3A, P-гр и/или протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) (като например, но не само, вориконазол, итраконазол, позаконазол и кларитромицин), тъй като те могат да увеличат експозицията на

гилтеритиниб. Трябва да се обмислят алтернативни лекарствени продукти, които не инхибират силно активността на СYP3A, P-гр и/или BCRP. В ситуации, при които не съществуват задоволителни терапевтични алтернативи, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за токсични ефекти по време на прилагането на гилтеритиниб (вж. точка 4.5).

Гилтеритиниб може да намали ефектите на лекарствени продукти, таргетиращи 5HT_{2B} рецепторите или сигма неспецифичните рецептори. Поради това трябва да се избягва съпътстващата употреба на гилтеритиниб с тези продукти, освен ако употребата се счита за съществено важна за грижата за пациента (вж. точка 4.5).

Ембрио-фетална токсичност и контрацепция

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода (вж. точки 4.6 и 5.3). Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да си направят тест за бременност в рамките на седем дни преди започване на лечението с Xospata и да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Xospata, и за период от поне 6 месеца след спиране на лечението. Жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да добавят бариерен метод за контрацепция. Мъжете, които имат партньорки с репродуктивен потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за период от поне 4 месеца след последната доза Xospata.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Гилтеритиниб се метаболизира основно чрез СYP3A ензими, които може да се индуцират или инхибират от множество съпътстващи лекарствени продукти.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Xospata

СYP3A/P-гр индуктори

Съпътстващата употреба на Xospata със силни СYP3A/P-гр индуктори (например фенитоин, рифампин и жълт кантарион) трябва да се избягва, тъй като те могат да намалят плазмените концентрации на гилтеритиниб. При здрави участници едновременното прилагане на рифампицин (600 mg), силен СYP3A/P-гр индуктор, до стационарно състояние с единична доза от 20 mg гилтеритиниб намалява средната C_{max} и средната AUC_{inf} на гилтеритиниб съответно с 27% и 70% в сравнение с участници, които са получили само единична доза гилтеритиниб (вж. точка 4.4).

СYP3A, P-гр и/или BCRP инхибитори

Силни инхибитори на СYP3A, P-гр и/или BCRP (например вориконазол, итраконазол, позаконазол, кларитромицин, еритромицин, каптоприл, карведилол, ритонавир, азитромицин) могат да увеличат плазмените концентрации на гилтеритиниб. Единична доза от 10 mg гилтеритиниб, приложена едновременно с итраконазол (200 mg веднъж дневно в продължение на 28 дни), силен СYP3A, P-гр и/или BCRP инхибитор, при здрави участници води до приблизително увеличение с 20% на средната C_{max} и 2,2-кратно увеличение на средната AUC_{inf} в сравнение с участници, които са получили само единична доза гилтеритиниб. Експозицията на гилтеритиниб се увеличава приблизително 1,5 пъти при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ, когато се прилага едновременно със силен СYP3A, P-гр и/или BCRP инхибитор (вж. точка 4.4).

Ефекти на Xospata върху други лекарствени продукти

Гилтеритиниб като инхибитор или индуктор

Гилтеритиниб не е инхибитор или индуктор на СYP3A4 или инхибитор на MATE1 *in vivo*. Фармакокинетичните свойства на мидазолам (чувствителен субстрат на СYP3A4) не се повлияват значително (C_{max} и AUC се повишават с приблизително 10%) след прилагане веднъж дневно на гилтеритиниб (300 mg) в продължение на 15 дни при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ с FLT3 мутация. В допълнение фармакокинетичните свойства на цефалексин (чувствителен субстрат на MATE1) не се повлияват значително (C_{max} и AUC намаляват с по-малко от 10%) след прилагане веднъж дневно на гилтеритиниб (200 mg) в продължение на 15 дни при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ с FLT3 мутация.

Гилтеритиниб е инхибитор на P-gr, BCRP и OCT1 *in vitro*. Тъй като не са налични клинични данни, не може да бъде изключено, че гилтеритиниб може да инхибира тези транспортери в терапевтична доза. Препоръчва се повишено внимание по време на съвместно приложение на гилтеритиниб и субстрати на P-gr (напр. дигоксин, дабигатран етексилат), BCRP (напр. митоксантрон, метотрексат, розувастатин) и OCT1 (напр. метформин).

5HT_{2B} рецептори или сигма неспецифични рецептори

Във основа на *in vitro* данни гилтеритиниб може да намали ефектите на лекарствени продукти, таргетиращи 5HT_{2B} рецепторите или сигма неспецифичните рецептори (например есциталопрам, флуоксетин, сертралин). Избягвайте съпътстваща употреба на тези лекарствени продукти с Xospata, освен ако употребата се счита за съществено важна за грижата за пациента.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

За жени с репродуктивен потенциал се препоръчва тестване за бременност седем дни преди започване на лечение с Xospata. На жени с детероден потенциал се препоръчва да използват ефективна контрацепция (методи, които са показали по-малко от 1% коефициент на бременност) по време на лечението и за период от 6 месеца след него. Не е известно дали гилтеритиниб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви и затова жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да добавят бариерен метод на контрацепция. Мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за период от поне 4 месеца след последната доза Xospata (вж. точка 4.4).

Бременност

Гилтеритиниб може да причини увреждания на плода, когато се прилага на бременни жени. Липсват или има ограничени данни за употребата на гилтеритиниб при бременни жени. Проучвания за репродукцията при плъхове показват, че гилтеритиниб причинява забавен вътреутробен растеж на плода, ембриофетална смъртност и тератогенност (вж. точка 5.3). Xospata не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали гилтеритиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на гилтеритиниб и неговите метаболити в млякото на плъхове в период на лактация и разпространение в тъканите на малките чрез млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови за периода на лечението с Xospata и за поне два месеца след последната доза.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на гилтеритиниб върху фертилитета при човека.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гилтеритиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за замаяност при пациенти, приемащи Xospata, и трябва да се вземе предвид при оценката на способността на пациента за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Хосрата е оценена при 319 пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ, които са получили поне една доза от 120 mg гилтеритиниб.

Най-честите нежелани реакции на гилтеритиниб са повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (82,1%), повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (80,6%), повишена алкална фосфатаза в кръвта (68,7%), повишена креатин фосфокиназа в кръвта (53,9%), диария (35,1%), умора (30,4%), гадене (29,8%), запек (28,2%), кашлица (28,2%), периферен оток (24,1%), диспнея (24,1%), замаяност (20,4%), хипотония (17,2%), болка в крайник (14,7%), астения (13,8%), артралгия (12,5%) и миалгия (12,5%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са остро бъбречно увреждане (6,6%), диария (4,7%), повишена ALT (4,1%), диспнея (3,4%), повишена AST (3,1%) и хипотония (2,8%). Другите клинично значими сериозни нежелани реакции включват синдром на диференциация (2,2%), удължен QT интервал в електрокардиограмата (0,9%) и синдром на постериорна обратима енцефалопатия (0,6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени в таблицата по-долу според категорията по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Нежелана лекарствена реакция	Всички степени %	Степени ≥ 3 %	Категория по честота
Нарушения на имунната система			
Анафилактична реакция	1,3	1,3	Чести
Нарушения на нервната система			
Замаяност	20,4	0,3	Много чести
Синдром на постериорна обратима енцефалопатия	0,6	0,6	Нечести
Сърдечни нарушения			
Удължен QT интервал в електрокардиограмата	8,8	2,5	Чести
Перикарден излив	4,1	0,9	Чести
Перикардит	1,6	0	Чести
Сърдечна недостатъчност	1,3	1,3	Чести
Съдови нарушения			
Хипотония	17,2	7,2	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Кашлица	28,2	0,3	Много чести
Диспнея	24,1	4,4	Много чести
Синдром на диференциация	3,4	2,2	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	35,1	4,1	Много чести
Гадене	29,8	1,9	Много чести
Запек	28,2	0,6	Много чести
Хепатобилиарни нарушения			

Нежелана лекарствена реакция	Всички степени %	Степени ≥ 3 %	Категория по честота
Повишена аланин аминотрансфераза*	82,1	12,9	Много чести
Повишена аспартат аминотрансфераза*	80,6	10,3	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Повишена креатин фосфокиназа в кръвта*	53,9	6,3	Много чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта*	68,7	1,6	Много чести
Болка в крайник	14,7	0,6	Много чести
Артралгия	12,5	1,3	Много чести
Миалгия	12,5	0,3	Много чести
Мускулно-скелетна болка	4,1	0,3	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Остро бъбречно увреждане	6,6	2,2	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	30,4	3,1	Много чести
Периферен оток	24,1	0,3	Много чести
Астения	13,8	2,5	Много чести
Неразположение	4,4	0	Чести

* Честотата се базира на стойностите, получени в централна лаборатория.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на диференциация

Синдром на диференциация е възникнал при 11 (3%) от общо 319 пациенти, лекувани с Хоспата в клиничните проучвания. Синдромът на диференциация е свързан с бърза пролиферация и диференциация на миелоидните клетки и може да е животозастрашаващ или летален, ако не се лекува. Симптомите и клиничните находки на синдрома на диференциация при пациенти, лекувани с Хоспата, включват треска, диспнея, плеврален излив, перикарден излив, белодробен оток, хипотония, рязко наддаване на тегло, периферен оток, обрив и бъбречна дисфункция. В някои случаи възниква съпътстваща остра фебрилна неутрофилна дерматоза. Синдромът на диференциация възниква най-рано след един ден и до 82 дни след започване на Хоспата и се наблюдава със или без съпътстваща левкоцитоза. 9 (82%) от общо 11 пациенти, при които възниква синдром на диференциация, се възстановяват след лечението или след прекъсване на приложението на Хоспата. За препоръки в случай на съмнение за синдром на диференциация вижте точки 4.2 и 4.4.

PRES

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) възниква при 0,6% от общо 319 пациенти, лекувани с Хоспата в клиничните проучвания. PRES е рядко, обратимо, неврологично нарушение, което може да се прояви с бързо развитие на симптомите, включително припадъци, главоболие, обърканост, зрителни и неврологични разстройства, със или без свързана хипертония. Симптомите се облекчават след прекратяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Удължаване на QT интервала

4 (1%) от общо 317 пациенти, лекувани с доза от 120 mg гилтеритиниб, със стойност на QTc след изходното ниво в клиничните проучвания, имат QTcF >500 msec. Освен това при всички дози 12 (2,3%) пациенти с рецидивирала/рефрактерна ОМЛ имат максимален QTcF интервал >500 msec след изходното ниво (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма известен специфичен антидот за Xospata. В случай на предозиране, лечението с Xospata трябва да се спре. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение, като се вземе предвид дългият период на полуживот, изчислен на 113 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EX13

Механизъм на действие

Гилтеритиниб fumarat е инхибитор на FLT3 и AXL.

Гилтеритиниб инхибира FLT3 рецепторния сигнален път и пролиферацията в клетки, екзогенно експресиращи FLT3, включително FLT3-ITD, FLT3-D835Y и FLT3-ITD-D835Y, и индуцира апоптоза в левкемичните клетки, експресиращи FLT3-ITD.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ, получаващи гилтеритиниб 120 mg, значителното (> 90%) инхибиране на фосфорилирането на FLT3 е бързо (в рамките на 24 часа след първата доза) и постоянно, определено чрез *ex vivo* анализ на плазмената инхибираща активност (PIA).

Удължен QT интервал

Свързано с концентрацията увеличаване на промяната от изходно ниво на QTcF се наблюдава при дози гилтеритиниб в диапазона от 20 до 450 mg. Прогнозираната средна промяна от изходното ниво на QTcF при средната C_{max} (282,0 ng/ml) в стационарно състояние при дозата от 120 mg дневно е 4,96 msec с горен 1-странен 95% CI = 6,20 msec.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивирала или рефрактерна ОМЛ

Ефикасността и безопасността са оценени в активно контролираното проучване фаза 3 (2215-CL-0301).

Проучване ADMIRAL (2215-CL-0301)

Проучването ADMIRAL е отворено, многоцентрово, рандомизирано клинично проучване фаза 3 при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ с FLT3 мутация, установена с LeukoStrat[®] CDx FLT3 Mutation Assay. В това проучване са рандомизирани 371 пациенти в съотношение 2:1 за получаване на гилтеритиниб или една от следните спасителни химиотерапии (247 в рамото, получаващо гилтеритиниб, и 124 в рамото, получаващо спасителна химиотерапия):

- цитарабин 20 mg два пъти дневно чрез подкожна инжекция (s.c.) или интравенозна инфузия (i.v.) в продължение на 10 дни (от 1 до 10 ден) (LoDAC)
- азациитидин 75 mg/m² веднъж дневно s.c. или i.v. в продължение на 7 дни (от 1 до 7 ден)
- митоксантрон 8 mg/m², етопозид 100 mg/m² и цитарабин 1 000 mg/m² веднъж дневно i.v. в продължение на 5 дни (от 1 до 5 ден) (MEC)
- гранулоцит-колониостимулиращ фактор 300 µg/m² веднъж дневно s.c. в продължение на 5 дни (от 1 до 5 ден), флударабин 30 mg/m² веднъж дневно i.v. в продължение на 5 дни (от 2 до 6 ден), цитарабин 2 000 mg/m² веднъж дневно i.v. в продължение на 5 дни (от 2 до 6 ден), идарубицин 10 mg/m² веднъж дневно i.v. в продължение на 3 дни (от 2 до 4 ден) (FLAG-Ida).

Включените пациенти са били с рецидив или рефрактерни след лечение от първа линия за ОМЛ и стратифицирани по отговор към предишно лечение за ОМЛ и предварително избрана химиотерапия, т.е. с висока или ниска интензивност. Дотолкова, доколкото проучването включва пациенти с различни цитогенетични отклонения, свързани с остра миелоидна левкемия, пациенти с остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ) или ОМЛ, свързана с лечение, са били изключени.

Шестнадесет пациенти са рандомизирани, но не са лекувани в проучването (1 пациент в рамото, получаващо гилтеритиниб, и 15 пациенти в рамото, получаващо химиотерапия). Гилтеритиниб се прилага перорално с начална доза от 120 mg дневно до поява на неприемлива токсичност или липса на клинична полза. Намаления на дозата са разрешени за контролиране на нежелани реакции, а увеличавания на дозата са разрешени за пациенти, при които няма отговор при начална доза от 120 mg.

От пациентите, които са избрани предварително за спасителна химиотерапия, 60,5% са рандомизирани на висока интензивност и 39,5% на ниска интензивност. MEC и FLAG-Ida се дават в продължение на до два цикъла в зависимост от отговора на първия цикъл. LoDAC и азациитидин се дават на непрекъснати 4-седмични цикли до поява на неприемлива токсичност или липса на клинична полза.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани между двете рамена на лечение. Медианата на възрастта при рандомизацията е 62 години (диапазон от 20 до 84 години) в рамото, получаващо гилтеритиниб, и 62 години (диапазон от 19 до 85 години) в рамото, получаващо спасителна химиотерапия. В проучването 42% от пациентите са на 65 години или по-възрастни, а 12% са на 75 години или по-възрастни. Петдесет и четири процента от пациентите са жени. Повечето от пациентите в проучването са от европейската раса (59,3%); 27,5% – от монголоидната, 5,7% – от негроидната, 4% са от други раси, а при 3,5% расата не е известна. По-голямата част от пациентите (83,8%) имат оценка за функционално състояние по ECOG 0 или 1. Пациентите имат следните потвърдени мутации: само FLT3-ITD (88,4%), само FLT3-TKD (8,4%) или и двете – FLT3-ITD и FLT3-TKD (1,9%). Дванадесет процента от пациентите са получили предходно лечение с друг FLT3 инхибитор. По-голямата част от пациентите имат ОМЛ с умеренорискова цитогенетика (73%), 10% – с неблагоприятна, 1,3% – с благоприятна и 15,6% – с неклассифицирана цитогенетика.

Преди лечението с гилтеритиниб 39,4% от пациентите имат първична рефрактерна ОМЛ и по-голямата част от тези пациенти са били класифицирани като рефрактерни след 1 цикъл на лечение с индукционна химиотерапия, 19,7% имат рецидивирала ОМЛ след аlogenна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) и 41% имат рецидивирала ОМЛ без аlogenна ТХСК.

Първичната крайна точка за ефикасност за окончателния анализ е общата преживяемост в intent-to-treat (ITT) популацията, измерена от датата на рандомизация до смърт по каквато и да е причина (броят анализирани събития е 261). При пациентите, рандомизирани в рамото на гилтеритиниб, има значително по-голяма преживяемост в сравнение с рамото, получаващо химиотерапия (HR 0,637; 95% CI 0,490 – 0,830; 1-странна p-стойност: 0,0004). Медианата на общата преживяемост е 9,3 месеца за пациентите, получаващи гилтеритиниб, и 5,6 месеца за пациентите, получаващи химиотерапия. Ефикасността се подкрепя допълнително от процента на пълна ремисия (CR)/пълна ремисия с частично хематологично възстановяване (CRh) (Таблица 3, Фигура 1).

Таблица 3: Обща преживяемост и пълна ремисия при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ в проучването ADMIRAL

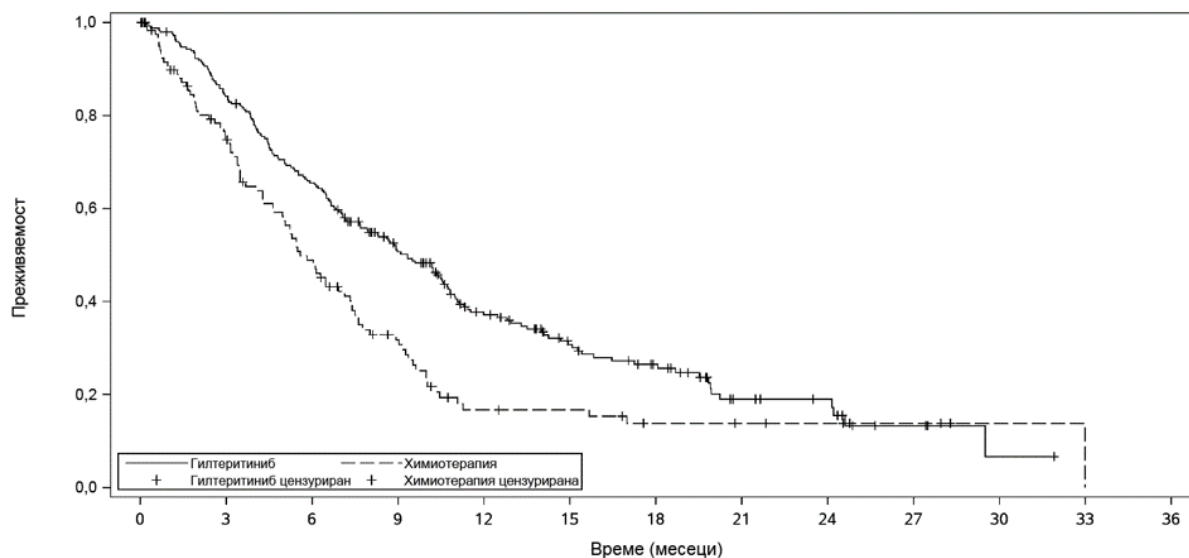
	Гилтеритиниб (N=247)	Химиотерапия (N=124)
Обща преживяемост		

Смъртни случаи, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Медиана в месеци (95% CI)	9,3 (7,7, 10,7)	5,6 (4,7, 7,3)
Коефициент на риск (95% CI)	0,637 (0,490, 0,830)	
p-стойност (1-странна) ^g	0,0004	
Процент на преживяемост 1 година, % (95% CI)	37,1 (30,7, 43,6)	16,7 (9,9, 25)
Пълна ремисия		
CR ^a (95% CI ^b)	21,1% (16,1, 26,7)	10,5% (5,7, 17,3)
CRh ^c (95% CI ^b)	13% (9, 17,8)	4,8% (1,8, 10,2)
CR/CRh (95% CI ^b)	34% (28,1, 40,3)	15,3% (9,5, 22,9)

CI: доверителен интервал

- CR се определя като абсолютен брой неутрофили $\geq 1,0 \times 10^9/L$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/L$, нормални стойности при диференциално броене на клетките в костния мозък с $< 5\%$ бласти, трябва да са независими от трансфузии на еритроцити, тромбоцити и без данни за екстрамедуларна левкемия.
- 95% CI се изчислява с помощта на точния метод, базиран на биномното разпределение.
- CRh се определя като костномозъчни бласти $< 5\%$, абсолютен брой неутрофили при частично хематологично възстановяване $\geq 0,5 \times 10^9/L$ и тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/L$, без данни за екстрамедуларна левкемия и не може да се класифицира като CR.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за общата вероятност за преживяемост в проучването ADMIRAL



Брой участници в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Гилтеритиниб	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Химиотерапия	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

За пациенти, които са постигнали CR/CRh, медианата на времето до първи отговор е 3,7 месеца (диапазон от 0,9 до 10,6 месеца) в рамото, получаващо гилтеритиниб, и 1,2 месеца (диапазон: от 1 до 2,6 месеца) в рамото, получаващо спасителна химиотерапия. Медианата на времето до най-добър отговор с CR/CRh е 3,8 месеца (диапазон от 0,9 до 16 месеца) в рамото, получаващо гилтеритиниб, и 1,2 месеца (диапазон: от 1 до 2,6 месеца) в рамото, получаващо спасителна химиотерапия.

Проучване CHRYSALIS (2215-CL-0101)

Подкрепящото проучване с повишаване на дозата фаза 1/2 2215-CL-0101 е включвало 157 пациенти с ОМЛ с FLT3 мутация, лекувани с 1 или >1 предишни линии на лечение в групата с

комбинирани дози (т. е. 80 mg, 120 mg или 200 mg); 31,2% са получили 1 предишна линия на лечение, а 68,8% са получили >1 предишна линия на лечение.

Честотата на отговор (CR/CRh), наблюдавана в проучване 2215 CL 0101 при пациентите, които са получили повече от 1 линия предишна терапия, е съответно 21,4% и 15,7% за доза от 120 mg и комбинираните дозови нива. Средната обща преживяемост е съответно 7,2 месеца и 7,1 месеца за доза от 120 mg и комбинираните дозови нива.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xospata в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на остра миелоидна левкемия. Вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на гилтеритиниб се наблюдават пикови плазмени концентрации при медиана на t_{max} приблизително между 4 и 6 часа при здрави доброволци и пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ. Гилтеритиниб претърпява абсорбция от първи порядък с изчислена скорост на абсорбция (k_a) $0,43 \text{ h}^{-1}$ с lag time 0,34 часа въз основа на популационно фармакокинетично моделиране. Медианата на максималната концентрация (C_{max}) в стационарно състояние е $282,0 \text{ ng/ml}$ ($CV\% = 50,8$), а площта под кривата концентрация-време за 24-часов дозов интервал (AUC_{0-24}) е $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ($CV\% = 46,4$) след прилагане веднъж дневно на 120 mg гилтеритиниб. Плазмени нива в стационарно състояние се постигат в рамките на 15 дни на прилагане веднъж дневно с приблизително 10-кратно кумулиране.

Ефект на храната

При здрави възрастни C_{max} и AUC на гилтеритиниб намаляват съответно с приблизително 26% и по-малко от 10%, когато се прилага единична доза от 40 mg гилтеритиниб едновременно с храна с високо съдържание на мазнини, в сравнение с експозиция на гилтеритиниб на гладно. Медианата на t_{max} се забавя с 2 часа, когато гилтеритиниб се прилага с храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Изчисленият при популационен анализ централен и периферен обем на разпределение е съответно 1092 l и 1100 l. Тези данни показват, че гилтеритиниб се разпределя екстензивно извън плазмата, което може да е признак за екстензивно разпределение в тъканите. *In vivo* свързването с плазмените протеини е приблизително 90% като гилтеритиниб се свързва основно с албумина.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* данни гилтеритиниб се метаболизира основно чрез CYP3A4. Основните метаболити при човека включват M17 (образуван чрез N-деалкилиране и окисление), M16 и M10 (образувани чрез N-деалкилиране) и се наблюдават и при животни. Нито един от тези три метаболита не надвишава 10% от общата експозиция на основното вещество. Фармакологичната активност на метаболитите спрямо FLT3 и AXL рецепторите е неизвестна.

Лекарствени взаимодействия на ниво транспортери

In vitro експерименти показват, че гилтеритиниб е субстрат на P-гр и BCRP. Гилтеритиниб може потенциално да инхибира BCRP, P-гр и OCT1 при клинично значими концентрации (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След единична доза [^{14}C] гилтеритиниб той се екскретира основно във фецес с 64,5% от общата приложена доза, възстановена в изпражненията. Приблизително 16,4% от общата доза се екскретира в урината като непроменено лекарство и метаболити. Концентрациите на гилтеритиниб в плазмата намаляват биекспоненциално със среден изчислен период на

полуживот за популацията 113 часа. Изчисленият привиден клирънс (CL/F) въз основа на популационен фармакокинетичен модел е 14,85 l/h.

Линейност/нелинейност

Най-общо гилтеритиниб проявява линейна (пропорционална на дозата) фармакокинетика след прилагане на еднократни и многократни дози, вариращи от 20 до 450 mg, при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ.

Специални популации

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ, за да се оцени ефектът на вътрешни и външни ковариати върху прогнозираната експозиция на гилтеритиниб при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ. Ковариационният анализ показва, че възрастта (от 20 до 90 години) и телесното тегло (от 36 до 157 kg) са статистически значими; прогнозираната промяна в експозицията на гилтеритиниб обаче е по-малко от 2 пъти.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на гилтеритиниб е проучен при участници с леко (клас А по Child-Pugh) и умерено (клас В по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Резултатите показват, че експозицията на несвързан гилтеритиниб при участниците с леко или умерено чернодробно увреждане е сравнима с тази, наблюдавана при участниците с нормална чернодробна функция. Ефектът на леко чернодробно увреждане [както е дефинирано от NCI-ODWG] върху експозицията на гилтеритиниб също е оценен с помощта на популационен фармакокинетичен модел и резултатите показват малка разлика в прогнозираната експозиция на гилтеритиниб в стационарно състояние спрямо типичен пациент с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ и нормална чернодробна функция.

Гилтеритиниб не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на гилтеритиниб е оценена при петима участници с тежко бъбречно увреждане (CrCL 15 - < 30 ml/min) и при четирима участници с терминален стадий на бъбречна болест (CrCL <15 ml/min). Наблюдавано е 1,4-кратно увеличение на средната C_{max} и 1,5-кратно увеличение на средната AUC_{inf} на гилтеритиниб при лица с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест в сравнение с лица с нормална бъбречна функция (n=8) (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават в клиничните проучвания, но се наблюдават при животни (фармакологични проучвания за безопасност/проучвания за токсичност при многократно прилагане) при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и които е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

Фармакологични проучвания за безопасност

При плъхове се наблюдава намалено уриниране при дози 30 mg/kg и по-високи и намалена дефекация при 100 mg/kg. При кучета се наблюдава положителна реакция за окултна кръв в изпражненията при дози 10 mg/kg и по-високи, намаляване на концентрацията на калций в кръвта при дози 30 mg/kg и слюноотделяне и повишаване, последвано от намаляване на концентрацията на калций в кръвта при дози 100 mg/kg. Тези промени са наблюдавани при плазмени нива на експозиция, подобни или по-ниски от нивата на клинична експозиция. Възможното клинично значение на тези находки не е известно.

Токсичност при многократно прилагане

В проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета таргентите органи за токсичност са стомашно-чревният тракт (хеморагия при кучета), лимфната и хемопоеична система (лимфоцитна некроза и хипоцелуларитет на костния мозък с промени в

хематологичните параметри), очите (възпаление и непрозрачност на лещите при плъхове, промяна на цвета на очните дъна при кучета, вакуолизация на ретината), белите дробове (интерстициална пневмония при плъхове и възпаление при кучета), бъбреците (промени в бъбречните каналчета с положителна реакция за окултна кръв в урината) и черният дроб (вакуолизация на хепатоцитите), пикочният мехур (вакуолизация на епитела), епителната тъкан (язва и възпаление) и фосфолипидоза (бели дробове и бъбреци при плъхове). Тези промени са наблюдавани при плазмени нива на експозиция, подобни или по-ниски от нивата на клинична експозиция. Повечето промени показват обратимост до края на 4-седмичния период на възстановяване. Възможното клинично значение на тези находки не е известно.

Генотоксичност

Гилтеритиниб не индуцира генна мутация или хромозомни аберации *in vitro*. *In vivo* микронуклеарният тест показва, че гилтеритиниб има потенциал да индуцира микроядра при мишки.

Репродуктивна токсичност

При гилтеритиниб се наблюдава забавен вътреутробен растеж на плода и той предизвиква ембриофетална смъртност и тератогенност в проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция. Преминаване на гилтеритиниб през плацентата е доказано при плъхове, като води до пренасяне на радиоактивност към плода, подобна на наблюдаваната в майчината плазма.

Гилтеритиниб се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация, като концентрациите в млякото са по-високи отколкото в майчината плазма. Гилтеритиниб се разпределя чрез кърмата в различни тъкани с изключение на мозъка при плъхове сукалчета.

Проучване за токсичност при ювенилни животни

В проучване за токсичност при ювенилни плъхове минималната летална доза (2,5 mg/kg/ден) е много по-ниска от тази при възрастни плъхове (20 mg/kg/ден). Стомашно-чревният тракт е идентифициран като един от целевите органи, както при възрастните плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Хидроксипропилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза с ниска степен на заместване

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Талк

Макрогол

Титанов диоксид

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от ОРА/алуминий/PVC/алуминий, съдържащи 21 филмирани таблетки.

Всяка опаковка съдържа 84 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1399/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 Октомври 2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускане на пазара на Hospata във всяка държава членка ПРУ и националният компетентен орган трябва да постигнат съгласие относно съдържанието и формата на обучителния материал за лекаря, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата. Сигналната картата на пациента ще бъде приложена в опаковката и съдържанието ще бъде съгласувано като част от данните върху опаковката (Приложение III).

Обучителният материал е насочен към хематолози, които лекуват пациенти, болни от левкемия, включително ОМЛ, както и към пациенти с ОМЛ, на които е предписана Hospata, за

допълнително информиране на предписващите лекари и пациентите относно важния идентифициран риск от синдром на диференциация.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава Хospata, хематолозите, които се очаква да предписват Хospata, и пациентите, които се очаква да използват Хospata, ще получат следните обучителни материали:

- Обучителен материал за лекаря
- Карта на пациента за спешни случаи:

Обучителен материал за лекаря:

- Кратка характеристика на продукта
- Обучително средство, насочено към предписващите лекари:
 - Обучително средство, насочено към предписващите лекари:
 - Информация за Хospata, включително одобреното показание съгласно КХП
 - Описание на признаците и симптомите на синдрома на диференциация
 - Лечение на синдрома на диференциация

Информационен пакет за пациента:

- Листовка за пациента
- Сигнална карта на пациента:
 - Сигнална карта на пациента:
 - Информация за пациентите относно това, че лечението с Хospata може да причини синдром на диференциация
 - Описание на признаците и синдромите на съображението за безопасност и кога да се търси медицинска помощ, ако има съмнения за синдром на диференциация
 - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително при спешни състояния, че пациентът използва Хospata
 - Данни за контакт на лекуващия лекар, предписал Хospata
 - Необходимостта да се носи непрекъснато и да се показва на всеки медицински специалист

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хосрата 40 mg филмирани таблетки
гилтеритиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg гилтеритиниб (като фумарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Таблетките не трябва да се чупят или раздробяват.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1399/001 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

хospata 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хоспата 40 mg таблетки
гилтеритиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

СЪДЪРЖАНИЕ НА СИГНАЛНАТА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

ХОСПАТА

(гилтеритиниб)

- Носете тази карта със себе си **по всяко време**, особено когато пътувате или посещавате друг лекар.
- Моля, уверете се, че показвате тази карта на всеки лекар, фармацевт или медицинска сестра за всяко медицинско лечение или при всяко посещение в болницата или клиниката.
- Моля, свържете се **незабавно** с Вашия лекар, ако развиете някакви нежелани реакции, по-специално тези, посочени в тази карта.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

Хоспата може да причини сериозни нежелани реакции, включително синдром на диференциация.

Синдромът на диференциация е състояние, което засяга вашите кръвни клетки и може да бъде животозастрашаващо или да доведе до смърт, ако не бъде лекувано своевременно.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някой от следните симптоми:

- Треска
- Затруднено дишане
- Обрив
- Замаяност или виене на свят
- Рязко наддаване на тегло
- Подуване на ръцете или краката

Синдромът на диференциация може да се появи по всяко време през първите 3 месеца от лечението, най-рано 1 ден след започване на лечението. Ранното получаване на медицинско лечение може да попречи на проблема да стане по-сериозен.

Вашият лекар ще Ви наблюдава, той може да спре лечението Ви и/или да Ви даде лекарство за лечение на Вашето състояние.

Ако имате допълнителни въпроси относно лечението си, моля, свържете се с Вашия лекар.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

- Този пациент се лекува с Хоспата (гилтеритиниб), което може да причини синдром на диференциация.
- Симптомите включват треска, диспнея, плеврален излив, перикарден излив, белодробен оток, хипотония, рязко наддаване на тегло, периферен оток, обрив и бъбречна дисфункция.
- Ако има съмнения за синдром на диференциация, трябва да се започне кортикостероидна терапия заедно с проследяване на хемодинамиката до отзвучаване на симптомите.
- Ако тежките признаци и/или симптоми продължават повече от 48 часа след започването на кортикостероидите, Хоспата трябва да се прекъсне, докато признаците и симптомите престанат да бъдат тежки.

Моля, свържете се с хематолога/онколога на пациента за повече информация и се консултирайте с продуктовата информацията на гилтеритиниб, достъпна на <https://www.ema.europa.eu/>.

Моето име: _____

Моят телефонен номер за контакт: _____

Данни за контакт при спешни случаи: _____

Номер за контакт при спешни случаи: _____
Име на хематолог/онколог/онкологична медицинска сестра: _____
Номер за контакт: _____
Номер за контакт в извънработно време: _____
Име на моята болница: _____
Номер за контакт с моята болница: _____

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xospata 40 mg филмирани таблетки гилтеритиниб (gilteritinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xospata и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xospata
3. Как да приемате Xospata
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xospata
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xospata и за какво се използва

Какво представлява Xospata

Xospata принадлежи към клас лекарства за рак, наречени инхибитори на протеин киназата. То съдържа активното вещество гилтеритиниб.

За какво се използва Xospata

Xospata се използва за лечение на възрастни с остра миелоидна левкемия (ОМЛ), рак на определени бели кръвни клетки. Xospata се използва, ако ОМЛ е свързана с промяна в ген, наречен FLT3, и се дава на пациенти, чието заболяване се е върнало или не се е подобрило след предишно(и) лечение(я).

Как действа Xospata

При пациентите с ОМЛ развиват голям брой аномални бели кръвни клетки. Гилтеритиниб блокира действието на определени ензими (кинази), необходими на аномалните клетки да се размножават и да растат, като по този начин предотвратяват растежа на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xospata

Не приемайте Xospata

- ако сте алергични към гилтеритиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно:

- ако имате някой от следните симптоми: треска, затруднено дишане, обрив, замаяност или прималвяване, рязко напълняване, подуване на ръцете или краката. Това може да са

признаци на състояние, наречено синдром на диференциация (вж. точка 4. „Възможни нежелани реакции“). Синдромът на диференциация може да се появи по всяко време през първите 3 месеца от лечението с Xospata, най-рано 1 ден след започване на лечението. Ако това се случи, Вашият лекар ще Ви наблюдава и може да Ви даде лекарство за лечение на Вашето състояние. Тя или той може да прекъсне временно лечението с Xospata, докато симптомите намалееат. Можете също да намерите тази информация в сигналната карта на пациента, която е включена в опаковката. Важно е да носите тази сигнална карта със себе си и да я показвате на всеки медицински специалист, когото посещавате;

- ако имате припадък или симптоми, които бързо се влошават, като например главоболие, понижено внимание, обърканост, замъглено зрение или други проблеми със зрението. Това може да са признаци на състояние, наречено PRES (вж. точка 4. „Възможни нежелани реакции“). Вашият лекар може да направи тест, за да провери дали сте развили PRES, и ще спре лечението с Xospata, ако бъде потвърдено, че имате PRES.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да вземете Xospata:

- ако имате нарушение на сърдечния ритъм, като например аритмия, или състояние, наречено удължаване на QT интервала (вж. точка 4. „Възможни нежелани реакции“);
- ако сте имали ниски нива на калиеви или магнезиеви соли в кръвта, тъй като това може да повиши риска от нарушен сърдечен ритъм;
- ако имате силна болка в горната част на корема и гърба, гадене или повръщане. Това може да са признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит).

Допълнително наблюдение по време на лечение с Xospata

Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението с Xospata. Вашият лекар също така ще проверява редовно сърдечната Ви функция преди и по време на лечението.

Деца и юноши

Не давайте Xospata на деца и юноши под 18 години, тъй като не е известно дали лекарството е безопасно и ефикасно при тази възрастова група.

Други лекарства и Xospata

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Xospata може да повлияе на начина на действие на тези лекарства или тези лекарства може да повлияят на начина, по който действа Xospata.

По-специално информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на туберкулоза, като например рифампицин;
- лекарства, използвани за лечение на епилепсия, като например фенитоин;
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, като например вориконазол, позаконазол или итраконазол;
- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, като например еритромицин, кларитромицин или азитромицин;
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане (хипертония), като например каптоприл или карведилол;
- лекарства, използвани за лечение на инфекции с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), като например ритонавир;
- лекарства, използвани за лечение на депресия, като например есциталопрам, флуоксетин или сертралин;
- лекарства, използвани за лечение на сърдечни заболявания, като дигоксин;
- лекарства, използвани за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци, като дабигатран етексилат;
- жълт кантарион (известен също като *Hypericum perforatum*), билково лекарство, използвано за лечение на депресия.

Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар може да го замени и да Ви предпише друго лекарство по време на лечението с Xospata.

Бременност и кърмене

Xospata може да увреди плода и не трябва да се използва по време на бременност. Жените, приемащи Xospata, които са в състояние да забременеят, трябва да използват ефективен метод за предпазване от забременяване по време на лечението с Xospata и за период от поне 6 месеца след спиране на лечението с Xospata. Ако използвате хормонален контрацептив, трябва да използвате и бариерен метод, например презерватив или диафрагма. Мъжете, приемащи Xospata, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод на предпазване от забременяване по време на лечението с Xospata и за период от поне 4 месеца след спиране на лечението.

Не е известно дали Xospata преминава в кърмата Ви и дали може да увреди Вашето бебе. Не трябва да кърмите по време на лечението с Xospata и за период от поне 2 месеца след спиране на лечението.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замаяност, след като приемете Xospata. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Xospata

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Xospata се приема през устата под формата на таблетки.

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Xospata да приемате. Препоръчителната доза е 120 mg (три таблетки) веднъж дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи или да намали дозата Ви или временно да прекъсне лечението. Продължете лечението с дозата, предписана от Вашия лекар.

Приемане на Xospata

- Вземайте Xospata веднъж дневно по едно и също време всеки ден.
- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Таблетките не трябва да се чупят или разтрошават.
- Xospata може да се приема със или без храна.
- Продължете да приемате Xospata толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xospata

Ако сте приели повече таблетки от необходимото, спрете приема на Xospata и се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Xospata

Ако сте пропуснали да приемете Xospata в обичайното време, приемете Вашата обичайна доза веднага щом се сетите на същия ден и приемете следващата доза в обичайното време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Xospata

Не спирате приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои възможни нежелани реакции може да са сериозни:

- **Синдром на диференциация.** Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми: треска, затруднено дишане, обрив, замаяност или примаяване, рязко напълняване, подуване на ръцете или краката. Това може да са признаци на състояние, наречено синдром на диференциация (може да засегне до 1 на 10 души).
- **Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES).** Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако имате припадък, бързо влошаващо се главоболие, обърканост или проблеми със зрението. Има редки съобщения за състояние, което засяга мозъка, при пациенти, лекувани с Xospata, наречено PRES (може да засегне до 1 на 100 души).
- **Проблеми със сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала).** Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако имате промяна в сърдечния ритъм или ако почувствате замаяност, примаяване или Ви призлее. Xospata може да причини проблем със сърцето, наречен удължаване на QT интервала (може да засегне не повече от 1 на 10 души).

Други възможни нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария;
- гадене;
- запек;
- умора;
- подуване вследствие на задържане на течности (оток);
- загуба на енергия, слабост (астения);
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания: повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта (показателни за функцията на мускулите и сърцето), аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и/или алкална фосфатаза в кръвта (показателни за функцията на черния дроб);
- болка в крайниците;
- болка в ставите (артралгия);
- болка в мускулите (миалгия);
- кашлица;
- задух (диспнея);
- замаяност;
- ниско кръвно налягане (хипотония).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- събиране на течност около сърцето, което, ако е сериозно, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръвта (перикарден излив);
- неопределено усещане за дискомфорт, усещане, че Ви е лошо (неразположение);
- сериозна животозастрашаваща алергична реакция, например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария (анафилактична реакция);
- скованост на мускулите;
- отделяне на по-малко количество урина, подуване на краката (признаци на внезапно увреждане на бъбреците)
- възпаление на сърцето (перикардит)
- слабост на сърцето (сърдечна недостатъчност).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Хоспата

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Хоспата

- Активно вещество: гилтеритиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg гилтеритиниб (като фумарат).
- Други съставки: манитол (E421), хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилцелулоза с ниска степен на заместване, магнезиев стеарат, хипромелоза, талк, макрогол, титанов диоксид, жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Хоспата и какво съдържа опаковката

Хоспата 40 mg филмирани таблетки представляват кръгли, светложълти филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение – фирменото лого и „235“ от една и съща страна на таблетката.

Таблетките се доставят в блистери и се предлагат в опаковки, съдържащи 84 филмирани таблетки (4 блистера по 21 филмирани таблетки).

Притежател на разрешението за употреба

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>