

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xospata 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulatá, světle žlutá potahovaná tableta s vyraženým logem společnosti a „235” na stejné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3 (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Xospata má zahajovat a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových terapií.

Před podáním gilteritinibu musí být u pacientů s relabující nebo refrakterní AML potvrzena mutace FMS-podobné tyrozinkinázy 3 (FLT3) (interní tandemová duplikace [ITD] nebo tyrozinkinázová doména [TKD]) pomocí validovaného testu.

Léčba přípravkem Xospata může být znovu zahájena u pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) (viz tabulka 1).

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně.

Před zahájením léčby, 15. den léčby a jednou měsíčně v průběhu léčby je třeba provést biochemické vyšetření krve, včetně kreatinfosfokinázy.

Před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby cyklu 1 a před zahájením dalších tří následujících měsíců léčby je třeba provést elektrokardiogram (EKG) (viz body 4.4 a 4.8).

Léčba má pokračovat, dokud má pacient klinický prospěch z přípravku Xospata nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Odpověď může být opožděná; proto se má zvážit pokračování v léčbě předepsanou dávkou po dobu až 6 měsíců, aby byl ponechán čas na klinickou odpověď. Nedojde-li k odpovědi na léčbu [pacient nedosáhl kompozitní kompletní remise (CRc)] po 4 týdnech léčby, může být dávka zvýšena na 200 mg (pět 40mg tablet) jednou denně, pokud je tolerována nebo klinicky zdůvodněna.

Tabulka 1: Doporučení k přerušení léčby, snížení dávky a ukončení léčby přípravkem Xospata u pacientů s relabující nebo refrakterní AML

Kritéria	Dávkování přípravku Xospata
Diferenciační syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Existuje-li podezření na diferenciační syndrom, podávejte kortikosteroidy a zahajte hemodynamické monitorování (viz bod 4.4). • Přerušte léčbu gilteritinibem, pokud přetrvávají závažné známky a/nebo příznaky déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů. • Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na stejné dávce, když se známky a příznaky zlepší na stupeň 2^a nebo nižší.
Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončete léčbu gilteritinibem.
QTcF interval > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušte léčbu gilteritinibem. • Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na nižší dávce (80 mg nebo 120 mg^b), když se QTcF interval vrátí do 30 ms rozsahu výchozí hodnoty nebo na hodnotu ≤ 480 ms.
QTcF interval 8.den cyklu zvýšený o >30 ms na EKG	<ul style="list-style-type: none"> • Potvrďte EKG 9. den • Pokud povrženo, zvažte snížení dávky na 80 mg
Pankreatitida	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušte léčbu gilteritinibem, dokud pankreatitida neodezní. • Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na nižší dávce (80 mg nebo 120 mg^b).
Jiná toxicita stupně 3 ^a nebo vyššího, která se považuje za související s léčbou.	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušte léčbu gilteritinibem, dokud toxicita neodezní nebo se nezlepší na stupeň 1^a. • Léčbu gilteritinibem znovu zahajte na nižší dávce (80 mg nebo 120 mg^b).
Plánovaná transplantace hematopoetických kmenových buněk (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušte léčbu gilteritinibem jeden týden před podáním přípravného režimu před HSCT. • Léčbu je možné znovu zahájit 30 dnů po HSCT, pokud bylo přihojení úspěšné, pacient neměl stupeň ≥2 akutní reakce štěpu proti hostiteli a byl v CRc^c.

a. Stupeň 1 je mírný, stupeň 2 je středně závažný, stupeň 3 je závažný, stupeň 4 je život ohrožující.

b. Denní dávka může být snížena ze 120 mg na 80 mg nebo z 200 mg na 120 mg .

c. CRc je definována jako míra remise všech CR (viz bod 5.1 pro definici CR), CRp [dosažená CR s výjimkou neúplného obnovení krevních destiček (<100 x 10⁹/l)] a CRi (dosažena všechna kritéria pro CR s výjimkou neúplného hematologického zotavení s reziduální neutropenií <1 x 10⁹/l s kompletním obnovením krevních destiček nebo bez něho).

Xospata se podává každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud dojde k vynechání dávky nebo není podána v obvyklou dobu, má se další dávka podat co nejdříve v ten samý den a následující den se mají pacienti vrátit k normálnímu rozvrhu dávkování. Pokud pacient po podání dávky zvrací, nemá užívat další dávku, ale má se následující den vrátit k normálnímu rozvrhu dávkování.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou (třída Child-Pugh A) nebo středně těžkou (třída Child-Pugh B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Xospata se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C), protože u této populace nebyla vyhodnocena bezpečnost a účinnost (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírným, středně těžkým nebo žkým renálním poškozením není nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xospata u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Vzhledem k *in vitro* vazbě na 5HT_{2B} (viz bod 4.5) existuje potenciální vliv na vývoj srdce u pacientů ve věku do 6 měsíců.

Způsob podání

Přípravek Xospata je určen k perorálnímu podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Polykají se vcelku, zapíjejí se vodou a nemají se lámat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diferenciační syndrom

Gilteritinib byl spojen s diferenciačním syndromem (viz bod 4.8). Diferenciační syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenciačního syndromu zahrnují horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci.

Existuje-li podezření na diferenciační syndrom, je nutné zahájit terapii kortikosteroidy spolu s hemodynamickým monitorováním, dokud příznaky neodezní. Pokud závažné známky a/nebo příznaky přetrvávají déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů, má se podávání přípravku Xospata přerušit, dokud se známky a příznaky nezmírní (viz body 4.2 a 4.8).

Po odeznění příznaků lze kortikosteroidy postupným snižováním dávky vysadit a mají být podávány minimálně 3 dny. Předčasné ukončení léčby kortikosteroidy může vést k návratu příznaků diferenciačního syndromu.

Posterioní reverzibilní encefalopatický syndrom

U pacientů léčených přípravkem Xospata byl hlášen výskyt posterioního reverzibilního encefalopatického syndromu (posterior reversible encephalopathy syndrom, PRES) (viz bod 4.8). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí a změněným duševním stavem nebo bez nich. Existuje-li podezření na PRES, je třeba jej potvrdit zobrazením mozku, pokud možno magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se rozvine PRES, se doporučuje léčbu přípravkem Xospata ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

Prodloužený QT interval

Gilteritinib byl spojen s prodlouženou repolarizací srdečních komor (QT interval) (viz body 4.8 a 5.1). Prodloužení QT lze pozorovat po dobu prvních tří měsíců léčby gilteritinibem. Proto se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby a před zahájením léčby v dalších třech následujících měsících. U pacientů s relevantní anamnézou kardiologických onemocnění je nutná zvýšená opatrnost. Hypokalemie nebo hypomagnezémie mohou zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Proto je nutné před léčbou a během léčby přípravkem Xospata korigovat hypokalemii či hypomagnezémii.

Léčba přípravkem Xospata se má přerušit u pacientů, kteří mají QTcF > 500 ms (viz bod 4.2).

Rozhodnutí o znovuzahájení léčby gilteritinibem po nález prodlouženého QT intervalu má být založeno na pečlivém zvážení přínosů a rizik. Je-li podávání přípravku Xospata znovu zahájeno na snížené dávce, je třeba provést EKG vyšetření po 15 dnech podávání a před zahájením tří následujících

měsíců léčby. V rámci klinických studií mělo 12 pacientů hodnotu QTcF > 500 ms. Tři pacienti přerušili a znovu zahájili léčbu bez opakovaného výskytu prodloužení QT.

Pankreatitida

Byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti, u kterých se rozvinou známky a příznaky nasvědčující pro pankreatitidu, mají být vyšetřeni a sledováni. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit a lze ji znovu zahájit na nižší dávce po odeznění známek a příznaků pankreatitidy (viz bod 4.2).

Těžké poškození ledvin

U pacientů s těžkým poškozením ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin lze zvýšit expozici gilteritinibu. Během podávání Xospaty je třeba tyto pacienty pečlivě monitorovat z hlediska toxicity (viz bod 4.2).

Interakce

Současné podávání induktorů CYP3A/P-gp může vést ke snížené expozici gilteritinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání gilteritinibu se silnými induktory CYP3A4/P-gp (viz bod.4.5).

Při předepisování gilteritinibu spolu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo proteinů rezistence karcinomu prsu (BCRP) (jako je mimo jiné vorikonazol, itrakonazol, posakonazol a klarithromycin), je zapotřebí obezřetnosti, neboť mohou zvyšovat expozici gilteritinibu. Mají být zváženy alternativní léčivé přípravky, které neinhibují silně aktivitu CYP3A, P-gp a/nebo BCRP. V situacích, kdy neexistují uspokojivé terapeutické alternativy, mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na toxicitu během podávání gilteritinibu (viz bod 4.5).

Gilteritinib může snižovat účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT_{2B} nebo na nescifické receptory sigma. Proto je třeba se vyvarovat současnému podávání gilteritinibu s těmito přípravky, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta (viz bod 4.5).

Embryofetální toxicita a antikoncepce

Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod (viz body 4.6 a 5.3). Ženám ve fertilním věku se má doporučit provedení těhotenského testu během sedmi dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata a používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Xospata a po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení léčby. Ženy užívající hormonální antikoncepci musí doplnit bariérovou metodu antikoncepce. Mužům s partnerkami ve fertilním věku se má doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po poslední dávce přípravku Xospata.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Gilteritinib je primárně metabolizován enzymy CYP3A, které mohou být indukovány nebo inhibovány řadou současně podávaných léčivých přípravků.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Xospata

Induktory CYP3A/P-gp

Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Xospata spolu se silnými induktory CYP3A/P-gp (např. fenytoin, rifampin a třezalka tečkovaná), neboť mohou snižovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. U zdravých subjektů vedlo současné podání rifampicinu (600 mg), silného induktoru CYP3A/P-gp, do ustáleného stavu spolu s jednorázovou dávkou 20 mg gilteritinibu ke snížení průměrné C_{max} gilteritinibu o 27 % a průměrné AUC_{inf} o 70 % v porovnání se subjekty, kterým byla podána pouze jednorázová dávka gilteritinibu (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP

Silné inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP (např. vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, klarithromycin, erythromycin, kaptopril, karvedilol, ritonavir, azithromycin) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Jednorázová 10mg dávka gilteritinibu podaná současně s itrakonazolem (200 mg jednou denně po 28 dní), silným inhibitorem CYP3A, P-gp a BCRP, zdravým subjektům vedla k přibližně 20% zvýšení průměrné C_{max} a 2,2násobnému zvýšení průměrné

AUC_{inf} v porovnání se subjekty, kterým byla podána pouze jednorázová dávka gilteritinibu. Expozice gilteritinibu se zvýšila přibližně 1,5násobně u pacientů s relabující nebo refrakterní AML, když byl podán současně se silným inhibitorem CYP3A, P-gp a/nebo BCRP (viz bod 4.4).

Účinky přípravku Xospata na jiné léčivé přípravky

Gilteritinib jako inhibitor nebo induktor

Gilteritinib není inhibitorem ani induktorem CYP3A4 nebo inhibitorem MATE1 *in vivo*.

Farmakokinetika midazolamu (senzitivní substrát CYP3A4) nebyla významně (C_{max} a AUC se zvýšily přibližně o 10 %) ovlivněna po podávání gilteritinibu (300 mg) jednou denně po dobu 15 dnů u pacientů s relabující či refrakterní AML s mutací FLT3. Navíc, farmakokinetika cefalexinu (senzitivní substrát MATE1) nebyla významně (C_{max} a AUC se snížily o méně než 10 %) ovlivněna po podávání gilteritinibu (200 mg) jednou denně po dobu 15 dnů u pacientů s relabující či refrakterní AML s mutací FLT3.

Gilteritinib je *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP a OCT1. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádná klinická data o této interakci, nelze vyloučit, že gilteritinib v terapeutické dávce může tyto transportéry inhibovat. Při současném podávání gilteritinibu se substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran etexilát), BCRP (např. mitoxantron, metotrexát, rosuvastatin a OCT1 (např. metformin) je nutná opatrnost.

5HT_{2B} receptor nebo nespecifický receptor sigma

Na základě údajů *in vitro* může gilteritinib snížit účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT_{2B} nebo nespecifický receptor sigma (např. escitalopram, fluoxetin, sertralin). Vyvarujte se současného podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Xospata, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

U žen v reprodukčním věku se doporučuje provedení těhotenského testu sedm dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata. Ženám ve fertilním věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1% míře otěhotnění) během léčby a po dobu až 6 měsíců po léčbě. Není známo, zda může gilteritinib snižovat účinnost hormonální antikoncepce, a proto musí ženy užívající hormonální antikoncepci doplnit bariérovou metodu antikoncepce. Mužům v reprodukčním věku se má doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po poslední dávce přípravku Xospata (viz bod 4.4).

Těhotenství

Gilteritinib může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Údaje o podávání gilteritinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity u potkanů ukázaly, že gilteritinib způsobuje potlačení růstu plodu, úmrtí plodu nebo embrya a teratogenitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Xospata se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se gilteritinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování gilteritinibu a jeho metabolitů do mléka laktujících potkanů a distribuci do tkání u mládřat potkanů prostřednictvím mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně dvou měsíců po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku gilteritinibu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gilteritinib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Xospata byly hlášeny závratě a je třeba je brát v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Xospata byla hodnocena u 319 pacientů s relabující nebo refrakterní AML, kterým byla podána alespoň jedna dávka 120 mg gilteritinibu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky gilteritinibu byly zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (82,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (80,6 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (68,7 %), zvýšená kreatinofosfokináza v krvi (53,9 %), průjem (35,1 %), únava (30,4 %), nauzea (29,8 %), zácpa (28,2 %), kašel (28,2 %), periferní otok (24,1 %), dyspnoe (24,1 %), závrať (20,4 %), hypotenze (17,2 %), bolest v končetině (14,7 %), astenie (13,8 %), artralgie (12,5 %) a myalgie (12,5 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly akutní poškození ledvin (6,6 %), průjem (4,7 %), zvýšená ALT (4,1 %), dyspnoe (3,4 %), zvýšená AST (3,1 %) a hypotenze (2,8 %). Další klinicky významné závažné nežádoucí účinky zahrnovaly diferenciační syndrom (2,2 %), prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (0,9 %) a posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (0,6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek léku	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %	Kategorie frekvence
Poruchy imunitního systému			
Anafylaktická reakce	1,3	1,3	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrať	20,4	0,3	Velmi časté
Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom	0,6	0,6	Méně časté
Srdeční poruchy			
Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu	8,8	2,5	Časté
Perikardiální výpotek	4,1	0,9	Časté
Perikarditida	1,6	0	Časté
Srdeční selhání	1,3	1,3	Časté
Cévní poruchy			
Hypotenze	17,2	7,2	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel	28,2	0,3	Velmi časté
Dyspnoe	24,1	4,4	Velmi časté
Diferenciační syndrom	3,4	2,2	Časté
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	35,1	4,1	Velmi časté
Nauzea	29,8	1,9	Velmi časté
Zácpa	28,2	0,6	Velmi časté

Nežádoucí účinek léku	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %	Kategorie frekvence
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená alaninaminotransferáza*	82,1	12,9	Velmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza*	80,6	10,3	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi*	53,9	6,3	Velmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi*	68,7	1,6	Velmi časté
Bolest v končetině	14,7	0,6	Velmi časté
Artralgie	12,5	1,3	Velmi časté
Myalgie	12,5	0,3	Velmi časté
Muskuloskeletální bolest	4,1	0,3	Časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Akutní poškození ledvin	6,6	2,2	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava	30,4	3,1	Velmi časté
Periferní otok	24,1	0,3	Velmi časté
Astenie	13,8	2,5	Velmi časté
Malátnost	4,4	0	Časté

*Frekvence vychází z centrálně získaných laboratorních hodnot.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Diferenciační syndrom

Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 11 (3 %) vyskytl diferenciační syndrom. Diferenciační syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenciačního syndromu u pacientů léčených přípravkem Xospata zahrnovaly horečku, dyspnoii, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Některé případy měly současně akutní febrilní neutrofilní dermatózu. Diferenciační syndrom se objevil již jeden den a až 82 dnů po zahájení léčby přípravkem Xospata a byl pozorován se souběžnou leukocytózou nebo bez ní. Z 11 pacientů, u kterých se vyskytl diferenciační syndrom, se 9 (82 %) zotavilo po léčbě nebo po přerušení podávání dávek přípravku Xospata. Doporučení v případě podezření na diferenciační syndrom viz body 4.2 a 4.4.

PRES

Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 0,6 % vyskytl posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí nebo bez ní. Po ukončení léčby příznaky odezněly (viz body 4.2 a 4.4).

QT prodloužení

Ze 317 pacientů léčených v klinických studiích gilteritinibem v dávce 120 mg s hodnotou QTC měřenou po výchozím stavu měli 4 pacienti (1 %) QTcF > 500 ms. Dále, u všech dávek, mělo 12 pacientů (2,3 %) s relabující/refrakterní AML maximální interval QTcF interval měřený po výchozím stavu > 500 ms (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Není známo žádné specifické antidotum pro přípravek Xospata. V případě předávkování se musí léčba přípravkem Xospata ukončit. Pacienti musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a musí se zahájit vhodná symptomatická a podpůrná léčba s přihlédnutím k dlouhému poločasu odhadovanému na 113 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX13

Mechanismus účinku

Gilteritinib fumarát je inhibitor FLT3 a AXL.

Gilteritinib inhibuje signalizaci a proliferaci zprostředkovanou receptorem FLT3 v buňkách exprimujících mutace FLT3 včetně FLT3-ITD, FLT3-D835Y a FLT3-ITD-D835Y a navozuje apoptózu v leukemických buňkách exprimujících FLT3-ITD.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s relabující nebo refrakterní AML léčených gilteritinibem 120 mg došlo k podstatné (> 90%) inhibici fosforylace FLT3, která byla rychlá (během 24 hodin po první dávce) a přetrvávala, jak bylo charakterizováno pomocí stanovení inhibiční aktivity v plazmě (PIA) *ex vivo*.

Prodloužený QT interval

Zvýšení změny od výchozí hodnoty QTcF související s koncentrací bylo pozorováno u všech dávek gilteritinibu pohybujících se v rozmezí od 20 do 450 mg. Predikovaná průměrná změna od výchozí hodnoty QTcF při průměrné C_{max} v ustáleném stavu (282,0 ng/ml) při denní dávce 120 mg byla 4,96 ms s horní hranicí jednostranného 95% intervalu spolehlivosti, CI = 6,20 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní AML

Účinnost a bezpečnost byly hodnoceny v klinické studii fáze 3 kontrolované aktivní látkou (2215-CL-0301).

Klinická studie ADMIRAL (2215-CL-0301)

ADMIRAL je otevřená, multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze 3 u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní AML s mutací FLT3 stanovenou pomocí testu LeukoStrat[®] CDx FLT3 Mutation Assay. V této studii bylo 371 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podávání gilteritinibu nebo jedné z následujících záchranných chemoterapií (247 v rameni s gilteritinibem a 124 v rameni se záchrannou chemoterapií):

- cytarabin 20 mg dvakrát denně subkutánní injekcí (s.c.) nebo intravenózní infuzí (i.v.) po dobu 10 dnů (den 1 až 10) (LoDAC)
- azacitidin 75 mg/m² jednou denně s.c. nebo i.v. cestou po dobu 7 dnů (den 1 až 7)
- mitoxantron 8 mg/m², etoposid 100 mg/m² a cytarabin 1000 mg/m² jednou denně i.v. cestou po dobu 5 dnů (den 1 až 5) (MEC)
- faktor stimulující kolonie granulocytů 300 µg/m² jednou denně s.c. cestou po dobu 5 dnů (den 1 až 5), fludarabin 30 mg/m² jednou denně i.v. cestou po dobu 5 dnů (den 2 až 6), cytarabin 2000 mg/m² jednou denně i.v. cestou po dobu 5 dnů (den 2 až 6), idarubicin 10 mg/m² jednou denně i.v. cestou po dobu 3 dnů (den 2 až 4) (FLAG-Ida).

Zahrnutí pacienti byli relabující nebo refrakterní po první linii terapie AML a byli stratifikováni podle odpovědi na předchozí AML léčbu a podle předem vybraného typu chemoterapie, tj. nízké či vysoké intenzity. Zatímco studie zahrnovala pacienty s různými cytogenetickými abnormalitami spojenými s AML, pacienti s akutní promyelocytární leukémií (APL) nebo s léčbou související AML byli vyloučeni.

V rámci studie bylo randomizováno šestnáct pacientů, ale tito pacienti nebyli léčeni (1 pacient v rameni s gilteritinibem a 15 pacientů v chemoterapeutickém rameni). Gilteritinib byl podáván perorálně v počáteční dávce 120 mg denně, dokud se nevyskytla nepřijatelná toxicita nebo dokud přinášel klinický přínos. Ke zvládnutí nežádoucích účinků bylo povoleno snížení dávky a u pacientů, kteří nereagovali na počáteční dávku 120 mg, bylo povoleno zvýšení dávky.

Z pacientů, kteří byli předběžně vybráni pro záchrannou chemoterapii, bylo 60,5 % randomizováno pro vysokou intenzitu a 39,5 % pro nízkou intenzitu. MEC a FLAG-Ida byly podávány po dobu až dvou cyklů v závislosti na odpovědi na první cyklus. LoDAC a azacitidin byly podávány v kontinuálních 4týdenních cyklech, dokud se nevyskytla nepřijatelná toxicita nebo dokud nedošlo ke ztrátě klinického přínosu.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyvážené. Průměrný věk při randomizaci byl 62 let (rozmezí 20 až 84 let) v rameni s gilteritinibem a 62 let (rozmezí 19 až 85 let) v rameni se záchrannou chemoterapií. V rámci studie bylo 42 % pacientů ve věku 65 let nebo starších a 12 % bylo ve věku 75 let nebo starších. Padesát čtyři procent pacientů byly ženy. Většina pacientů ve studii byli běloši (59,3 %); 27,5 % Asiaté, 5,7 % černoši, 4 % jiné rasy a 3,5 % neznámé rasy. Většina pacientů (83,8 %) měla výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Pacienti měli následující potvrzené mutace: samotná FLT3-ITD (88,4 %), samotná FLT3-TKD (8,4 %) nebo FLT3-ITD i FLT3-TKD současně (1,9 %). Dvanáct procent pacientů bylo předtím léčeno pomocí jiného inhibitoru FLT3. Většina pacientů měla AML se středně rizikovou cytogenetikou (73 %), 10 % mělo nepříznivou, 1,3 % mělo příznivou a 15,6 % mělo neklasifikovanou cytogenetiku.

Před léčbou gilteritinibem mělo 39,4 % pacientů primární refrakterní AML a většina těchto pacientů byla klasifikována jako refrakterní po prvním cyklu léčby indukční chemoterapií, 19,7 % mělo relabující AML po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) a 41 % mělo relabující AML bez alogenní HSCT.

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro závěrečnou analýzu bylo celkové přežití (overall survival, OS) v populaci se záměrem léčit (intent-to-treat, ITT), které se měřilo od data randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny (počet analyzovaných příhod byl 261). Pacienti randomizovaní do ramene s gilteritinibem měli významně delší přežití v porovnání s chemoterapeutickým ramenem (HR 0,637; 95% CI 0,490-0,830; jednostranná hodnota p: 0,0004). Medián OS byl 9,3 měsíců u pacientů užívajících gilteritinib a 5,6 měsíců u pacientů léčených chemoterapií. Účinnost byla dále podpořena mírou kompletní remise (complete remission, CR) / kompletní remise s částečným hematologickým zotavením (CRh) a mediánem doby trvání CR/CRh (tabulka 3, obrázek 1).

Tabulka 3: Celkové přežití a kompletní remise u pacientů s relabující nebo refrakterní AML v klinické studii ADMIRAL

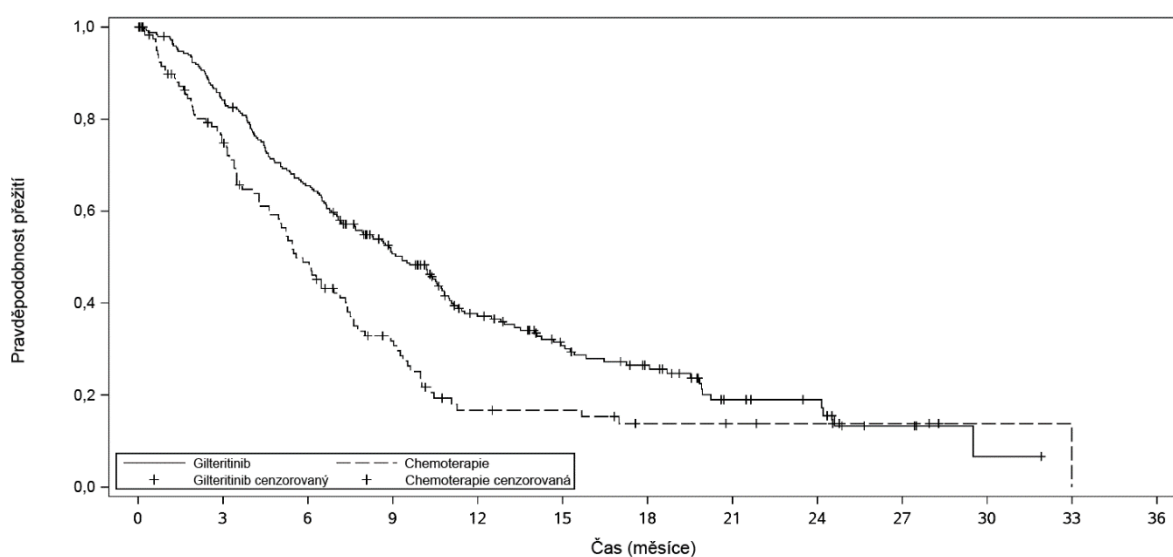
	Gilteritinib (N=247)	Chemoterapie (N=124)
Celkové přežití		
Úmrtí, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Medián v měsících (95% CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Poměr rizik (95% CI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-hodnota (jednostranná) [§]	0,0004	
míra jednoročního přežití, % (95% CI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
Kompletní remise		
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)

	Gilteritinib (N=247)	Chemoterapie (N=124)
--	---------------------------------	---------------------------------

CI: interval spolehlivosti

- CR byla definována jako absolutní počet neutrofilů $\geq 1,0 \times 10^9/l$, krevní destičky $\geq 100 \times 10^9/l$, normální diferenciální rozpočet z kostní dřeně s $< 5 \%$ blastů, musí být nezávislá na transfuzi červených krvinek a krevních destiček a bez průkazu extramedulární leukemie.
- 95% CI byl vypočítán za použití exaktní metody na základě binominálního rozdělení.
- CRh byla definována jako $< 5 \%$ blastů v kostní dřeni, částečná hematologická obnova absolutního počtu neutrofilů $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$, žádný průkaz extramedulární leukemie a nemožnost klasifikace jako CR.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití ve studii ADMIRAL



Počet subjektů v riziku													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Chemoterapie	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

U pacientů, kteří dosáhli CR/CRh, byl medián doby do první odpovědi 3,7 měsíců (rozmezí 0,9 až 10,6 měsíců) v rameni s gilteritinibem a 1,2 měsíců (rozmezí: 1 až 2,6 měsíců) v rameni se záchrannou chemoterapií. Medián doby do nejlepší odpovědi CR/CRh byl 3,8 měsíců (rozmezí 0,9 až 16 měsíců) v rameni s gilteritinibem a 1,2 měsíce (rozmezí: 1 až 2,6 měsíců) v rameni se záchrannou chemoterapií.

CHRYSALIS studie (2215-CL-0101)

Podpůrná studie 2215-CL-0101 fáze 1/2 s eskalací dávky zahrnovala 157 pacientů s AML s mutací FLT3 léčených buď 1 nebo >1 předchozí linií léčby ve skupině s kombinovanou dávkou (např. 80 mg, 120 mg nebo 200 mg); 31,2 % dostalo 1 předcházející linii léčby a 68,8 % dostalo léčbu >1 předcházející linii léčby.

Míra odpovědi (CR/CRh) pozorovaná ve studii 2215-CL-0101 u pacientů, kteří dostali více než 1 linii předchozí terapie byla 21,4% pro 120 mg dávku a 15,7% pro kombinované dávkové hladiny. Medián OS byl 7,2 měsíců pro dávku 120 mg a 7,1 měsíců pro kombinované dávkové hladiny.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o odložení povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xospata v jedné nebo více podskupinách pediatriká populace při léčbě akutní myeloidní leukemie. Informace o pediatrikém použití viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gilteritinibu jsou maximální plazmatické koncentrace pozorovány v mediánu t_{max} přibližně mezi 4 a 6 hodinami u zdravých dobrovolníků a pacientů s relabující nebo refrakterní AML. Gilteritinib podstupuje absorpci prvního řádu s odhadovanou absorpční rychlostí (k_a) $0,43 \text{ h}^{-1}$ s dobou zpoždění 0,34 hodin na základě populačního FK modelování. Medián maximální koncentrace v ustáleném stavu (C_{max}) je $282,0 \text{ ng/ml}$ ($CV\% = 50,8$) a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace během 24hodinového intervalu dávkování (AUC_{0-24}) je $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ($CV\% = 46,4$) po podávání dávky 120 mg gilteritinibu jednou denně. Plazmatických hladin ustáleného stavu je dosaženo během 15 dnů podávání dávky jednou denně s přibližně 10násobnou kumulací.

Vliv jídla

U zdravých dospělých se C_{max} gilteritinibu snížila o přibližně 26 % a AUC se snížila o méně než 10 %, když byla jednorázová 40mg dávka gilteritinibu podána společně s vysokotučným jídlem v porovnání s expozicí gilteritinibu nalačno. Medián t_{max} byl opožděn o 2 hodiny, když byl gilteritinib podán s vysokotučným jídlem.

Distribuce

Populační odhad centrálního distribučního objemu byl 1092 l a periferního distribučního objemu byl 1100 l. Tato data naznačují, že dochází k rozsáhlé distribuci gilteritinibu mimo plazmu, což může naznačovat rozsáhlou distribuci v tkáních. Vazba na plazmatické proteiny *in vivo* u člověka je přibližně 90% a gilteritinib se váže především na albumin.

Biotransformace

Na základě údajů *in vitro* se gilteritinib metabolizuje primárně prostřednictvím CYP3A4. Primární metabolity u člověka zahrnují M17 (vzniklý N-dealkylací a oxidací), M16 a M10 (oba vznikající N-dealkylací) a byly pozorovány u zvířat. Žádný z těchto tří metabolitů nepřesáhl 10 % celkové expozice mateřské látky. Farmakologická aktivita metabolitů vůči receptorům FLT3 a AXL není známa.

Lékové interakce s transportéry

Experimenty *in vitro* prokázaly, že gilteritinib je substrátem P-gp a BCRP. Gilteritinib může potenciálně inhibovat BCRP, P-gp a OCT1 při klinicky relevantních koncentracích (viz bod 4.5).

Eliminace

Po jednorázové dávce [^{14}C]-gilteritinibu je gilteritinib vylučován především stolicí, přičemž 64,5 % celkové podané dávky bylo získáno zpět ze stolice. V moči bylo vyloučeno přibližně 16,4 % celkové dávky ve formě nezměněného léčiva a metabolitů. Plazmatické koncentrace gilteritinibu klesaly bi-exponenciálním způsobem s populačním průměrným odhadovaným poločasem 113 hodin. Odhadovaná zdánlivá clearance (CL/F) na základě populačního FK modelu je $14,85 \text{ l/h}$.

Linearita/nelinearita

Gilteritinib vykazoval obecně lineární farmakokinetiku úměrnou dávce po podání jedné a vícero dávek, které se pohybovaly v rozmezí od 20 do 450 mg u pacientů s relabující nebo refrakterní AML.

Zvláštní populace

Byla provedena farmakokinetická analýza populace pro vyhodnocení dopadu vnitřních a vnějších proměnných predikované expozice gilteritinibu u pacientů s relabující nebo refrakterní AML. Analýza proměnných ukázala statistickou významnost věku (20 let až 90 let) a tělesné hmotnosti (36 kg až 157 kg); avšak predikovaná změna expozice gilteritinibu byla méně než 2násobná.

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku gilteritinibu byl studován u subjektů s lehkou (třída Child-Pugh A) a středně těžkou (třída Child-Pugh B) poruchou funkce jater. Výsledky ukazují, že expozice volného gilteritinibu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je srovnatelná s expozicí pozorovanou u subjektů s normální funkcí jater. Účinek lehké poruchy jater [dle definice NCI-ODWG] na expozici gilteritinibu byl rovněž hodnocen pomocí populačního FK

modelu a výsledky ukazují malý rozdíl v predikované expozici gilteritinibu v ustáleném stavu v porovnání s typickým pacientem s relabující nebo refrakterní AML a normální jaterní funkcí.

Gilteritinib nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika gilteritinibu byla sledována u 5 subjektů s těžkým poškozením ledvin (CrCL 15 - <30 ml/min) a 4 subjektů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (CrCL <15 ml/min). Při porovnání subjektů s těžkým poškozením ledvin a v terminálním stadiu onemocnění ledvin se subjekty s normální funkcí ledvin (n=8) bylo pozorováno 1,4 násobné zvýšení střední hodnoty C_{max} a 1,5 násobné zvýšení střední hodnoty AUC_{inf} gilteritinibu (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech (bezpečnostní farmakologie/toxicita po opakovaných dávkách) při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Bezpečnostní farmakologie

U potkanů bylo pozorováno snížení močení při dávce 30 mg/kg a vyšší a snížení defekace při dávce 100 mg/kg. U psů bylo pozorováno pozitivní okultní krvácení do stolice při dávce 10 mg/kg a vyšší, snížení koncentrace kalcia v krvi při dávce 30 mg/kg a salivace a zvýšení následované snížením koncentrace kalcia v krvi při dávce 100 mg/kg. Tyto změny byly pozorovány při plazmatických expozicích podobných nebo nižších než klinické expozice. Možný klinický význam těchto nálezů není znám.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů a psů byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt (krvácení u psů), lymfohematopoetický systém (nekróza lymfocytů a hypocelularita kostní dřeně se změnami hematologických parametrů), oko (zánět a neprůhlednost čočky u potkanů, změna barvy očního pozadí u psů, retinální vakuolizace), plíce (intersticiální pneumonie u potkanů a zánět u psů), ledviny (změny ledvinných kanálků s pozitivní reakcí na okultní krvácení v moči) a játra (vakuolizace hepatocytů), močový měchýř (epiteliální vakuolizace), epitheliální tkáň (vřed a zánět) a fosfolipidóza (plíce a ledviny u potkanů). Tyto změny byly pozorovány při plazmatických expozicích podobných nebo nižších než klinické expozice. Do konce 4týdenního období zotavování se ukázala reverzibilita většiny změn. Možný klinický význam těchto nálezů není znám.

Genotoxicita

Gilteritinib nenavodil genovou mutaci ani chromozomové aberace *in vitro*. Test na mikrojádra *in vivo* ukázal, že gilteritinib má schopnost navodit vznik mikrojader u myši.

Reprodukční toxicita

Gilteritinib vykazoval potlačení růstu plodu a vyvolal úmrtí plodu nebo embrya a teratogenitu v embryofetálních vývojových studiích u potkanů při hladinách expozice podobných hodnotám klinické expozice. U potkanů byl prokázán placentární přenos gilteritinibu, což vedlo k přenosu radioaktivity na plod podobně, jak bylo pozorováno v mateřské plazmě.

Gilteritinib byl vylučován do mléka laktujících potkanů s koncentrací větší než v mateřské plazmě, Gilteritinib byl u kojených mláďat potkanů distribuován mateřským mlékem do rozličných tkání, s výjimkou mozku.

Studie toxicity u juvenilních zvířat

Ve studii toxicity u juvenilních zvířat provedené na potkanech minimální letální dávka (2,5 mg/kg/den) byla mnohem nižší, než minimální letální dávka u dospělých potkanů (20 mg/kg/den).

Gastrointestinální trakt byl identifikován jako jeden z cílových orgánů podobně jako u dospělých potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)

Hyprolosa

Částečně substituovaná hyprolosa

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa

Mastek

Makrogol

Oxid titaničitý

Žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistry obsahující 21 potahovaných tablet.

Jedno balení obsahuje 84 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1399/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. října 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Xospata na trh se musí MAH v každém členském státě dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů pro lékaře, včetně komunikačních prostředků, distribučních postupů a dalších aspektů tohoto programu. Výstražná karta pacienta bude součástí balení přípravku a její obsah bude schválen jako součást označení na obalu (Příloha III).

Edukační materiál je určen pro hematology, kteří léčí pacienty s leukemií, včetně AML, a pacienty s AML, kterým byl předepsán přípravek Xospata, jako poskytnutí dalších informací předepisujícím lékařům a pacientům o významném identifikovaném riziku diferenciačního syndromu.

MAH zajistí, že ve všech členských státech, kde je přípravek Xospata uveden na trh, budou hematologům, u kterých se očekává předepisování přípravku Xospata, a pacientům, kteří budou přípravek Xospata užívat, poskytnuty následující edukační materiály:

- Edukační materiál pro lékaře

- Výstražná karta pacienta

Edukační materiál pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku
- Edukační nástroj určený pro předepisující lékaře:
 - Edukační nástroj určený pro předepisující lékaře:
 - Informace o přípravku Xospata, včetně schválené indikace podle SmPC
 - Popis známek a příznaků diferenciačního syndromu
 - Léčba diferenciačního syndromu

Informační balíček pro pacienta:

- Příbalová informace pro pacienta
- Výstražná karta pacienta
 - Výstražná karta pacienta:
 - Informace pro pacienty, že léčba přípravkem Xospata může způsobit diferenciační syndrom
 - Popis známek či příznaků tohoto bezpečnostního problému a informace o tom, kdy vyhledat lékařskou pomoc v případě podezření na diferenciační syndrom
 - Výstražné upozornění pro jakékoli zdravotnické pracovníky, kteří mohou pacienta léčit, a to i za emergentních podmínek, o tom, že pacient užívá přípravek Xospata
 - Kontaktní údaje na lékaře, který předepsal přípravek Xospata
 - Nutnost nosit kartu vždy při sobě a vždy ji ukázat každému zdravotnickému pracovníkovi, se kterým přijde pacient do kontaktu

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA S „BLUE BOXEM”****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xospata 40 mg potahované tablety
gilteritinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tablety nelámejte ani nedrťte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1399/001 84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xospata 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xospata 40 mg tablety
gilteritinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

OBSAH VÝSTRAŽNÉ KARTY PACIENTA

VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

XOSPATA (gilteritinibum)

- Tuto kartu noste **vždy** při sobě, zejména pokud cestujete nebo navštívíte-li jiného lékaře.
- Tuto kartu předložte každému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře při každém lékařském ošetření nebo při jakékoli návštěvě nemocnice nebo kliniky.
- Objeví-li se u Vás jakékoli nežádoucí účinky, zejména ty, které jsou uvedeny na této kartě, **neprodleně** se obraťte na svého lékaře.

DŮLEŽITÉ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE PRO PACIENTY

Přípravek Xospata může způsobovat závažné nežádoucí účinky včetně diferenciačního syndromu.

Diferenciační syndrom je stav, který ovlivňuje krvinky a může být život ohrožující nebo smrtelný, není-li včas léčen.

Vyskytnou-li se u Vás některé z níže uvedených příznaků, **neprodleně** se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:

- horečka
- dýchací potíže
- vyrážka
- závrať nebo malátnost
- rychlý přírůstek hmotnosti
- otoky paží nebo nohou.

Diferenciační syndrom se může vyskytnout kdykoli během prvních 3 měsíců léčby již 1 den po jejím zahájení. Včasné nasazení léčby může zabránit zhoršení problému.

Lékař může sledovat Váš zdravotní stav, přerušit Vaši léčbu a/nebo Vám podat lék k léčbě Vašich obtíží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se Vaší léčby, obraťte se na svého lékaře.

DŮLEŽITÉ INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

- Tento pacient je léčen přípravkem Xospata (gilteritinibum), který může způsobit diferenciační syndrom.
- Příznaky diferenciačního syndromu zahrnují horečku, dyspnoi, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci.
- Existuje-li podezření na diferenciační syndrom, je nutné zahájit terapii kortikosteroidy spolu s hemodynamickým monitorováním, dokud příznaky neodezní.
- Přetrvávají-li závažné známky a/nebo příznaky déle než 48 hodin od zahájení podávání kortikosteroidů, je nutné přerušit léčbu přípravkem Xospata až do zmírnění známek a/nebo příznaků.

Požádejte hematologa/onkologa pacienta o další informace a přečtěte si informace o gilteritinibu, které jsou k dispozici na adrese <https://www.ema.europa.eu/>.

Mé jméno: _____

Mé telefonní číslo: _____

Kontakt pro případ nouze: _____

Telefonní číslo pro případ nouze: _____

Jméno hematologa / onkologa / sestry na onkologii : _____

Telefonní číslo: _____

Telefonní číslo mimo ordinace hodiny: _____

Název mé nemocnice: _____

Telefonní číslo na moji nemocnici: _____

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xospata 40 mg potahované tablety gilteritinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Xospata a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xospata užívat.
3. Jak se Xospata užívá.
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xospata uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Xospata a k čemu se používá

Co je Xospata

Xospata patří do skupiny protinádorových léků zvaných inhibitory proteinkináz. Obsahuje léčivou látku gilteritinib.

K čemu se Xospata používá

Xospata se používá k léčbě dospělých s akutní myeloidní leukemií (AML), rakovinou určitého typu bílých krvinek. Xospata se používá v případě, že AML souvisí se změnou genu zvaného FLT3, a je podáván pacientům, jejichž onemocnění se vrátilo nebo se nezlepšilo po předchozí léčbě.

Jak Xospata působí

V případě AML se u pacientů vyvíjí velké množství abnormálních bílých krvinek. Gilteritinib působí tak, že blokuje činnost určitých enzymů (kináz) umožňujících množení a růst abnormálních buněk, a tak zabraňuje růstu rakoviny.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xospata užívat.

Neužívejte přípravek Xospata

- jestliže jste alergický(á) na gilteritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:

- jestliže máte kterýkoli z těchto příznaků: horečka, dechové potíže, vyrážka, závrat' nebo pocit na omdlení, rychlý přírůstek hmotnosti, otok paží nebo nohou. Může se jednat o známky stavu zvaného diferenciacní syndrom (viz bod 4 – Možné nežádoucí účinky). K diferenciacnímu syndromu může dojít kdykoli během prvních 3 měsíců léčby přípravkem Xospata, již 1 den po

zahájení léčby. Pokud k němu dojde, lékař Vás bude kontrolovat a podá Vám lék k léčbě Vašich obtíží. Lékař může přerušit léčbu přípravkem Xospata, dokud se příznaky nezmírní. Tyto informace naleznete také ve Výstražné kartě pacienta, která je součástí balení přípravku. Je důležité, abyste tuto kartu nosil(a) vždy s sebou a předložil(a) ji každému zdravotnickému pracovníkovi, kterého navštívíte.

- jestliže máte epileptický záchvat nebo rychle se zhoršující příznaky, jako je bolest hlavy, snížená bdělost, zmatenost, rozmazané vidění nebo jiné problémy se zrakem. Může se jednat o známky stavu zvaného PRES syndrom (viz bod 4. – Možné nežádoucí účinky). Lékař provede vyšetření, aby zjistil, zda se u Vás nerozvinul PRES syndrom, a ukončí léčbu přípravkem Xospata, jestliže se potvrdí, že máte PRES syndrom.

Před užitím přípravku Xospata se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte poruchu srdečního rytmu, jako je nepravidelný srdeční rytmus nebo stav zvaný syndrom dlouhého QT intervalu (viz bod 4 – Možné nežádoucí účinky).
- jestliže máte nízkou hladinu solí draslíku nebo hořčiku, neboť to může zvyšovat riziko abnormálního srdečního rytmu.
- jestliže máte silnou bolest v horní části břicha a v zádech, pocit na zvracení nebo zvracíte. Může se jednat o známky zánětu slinivky břišní (pankreatitida).

Další sledování během léčby přípravkem Xospata

Váš lékař bude provádět pravidelné krevní testy před léčbou a během léčby přípravkem Xospata. Lékař Vám rovněž bude před léčbou a během léčby pravidelně kontrolovat srdeční funkci.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Xospata dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože není známo, zda je u této věkové skupiny bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a Xospata

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Xospata může ovlivnit způsob, jakým tyto léky působí, nebo tyto léky mohou ovlivnit působení přípravku Xospata.

Zejména svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru informujte, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků:

- léky používané k léčbě tuberkulózy, jako je rifampicin
- léky používané k léčbě epilepsie, jako je fenytoin
- léky používané k léčbě plísnových infekcí, jako je vorikonazol, posakonazol nebo itraconazol
- léky používané k léčbě bakteriálních infekcí, jako je erythromycin, klarithromycin nebo azithromycin
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze), jako je kaptopril nebo karvedilol
- léky používané k léčbě infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV), jako je ritonavir
- léky používané k léčbě deprese, jako je escitalopram, fluoxetin nebo sertralin
- léky používané k léčbě srdečních obtíží, jako je digoxin
- léky užívané ke snížení krevní srážlivosti, jako je dabigatran etexilát
- třezalka tečkovaná (rovněž známa jako *Hypericum perforatum*), rostlinný lék používaný k léčbě deprese.

Jestliže běžně užíváte kterýkoli z těchto léků, může Vám ho lékař během léčby přípravkem Xospata změnit a předepsat jiný lék.

Těhotenství a kojení

Xospata může poškodit Vaše nenarozené dítě a nemá se během těhotenství užívat. Ženy užívající přípravek Xospata, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepční metodu. Užíváte-li hormonální antikoncepci, můžete také použít bariérovou metodu, např. kondom nebo pesar. Muži užívající přípravek Xospata s partnerkami, které mohou otěhotnět, mají používat účinnou metodu antikoncepce během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně 4 měsíců po ukončení léčby.

Není známo, zda Xospata přechází do mateřského mléka a zda může poškodit Vaše dítě. Během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně 2 měsíců po ukončení léčby nesmíte kojit.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku Xospata můžete pociťovat závrat'. Pokud k tomu dojde, neříd'te dopravní prostředky, ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se Xospata užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Xospata se užívá ústy ve formě tablet.

Lékař Vám sdělí, jakou dávku přípravku Xospata máte užívat. Doporučená dávka je 120 mg (tři tablety) jednou denně. Lékař se může rozhodnout zvýšit nebo snížit Vaši dávku nebo dočasně přerušit léčbu. Pokračujte v léčbě dávkou, kterou Vám předepsal lékař.

Užívání přípravku Xospata

- Užívejte přípravek Xospata jednou denně, každý den ve stejnou dobu.
- Tablety spolkněte vcelku a zapijte je vodou.
- Tablety nelámejte ani nedr'te.
- Přípravek Xospata lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Pokračujte v užívání přípravku Xospata tak dlouho, jak Vám řekne Váš lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xospata, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), přestaňte užívat přípravek Xospata a kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xospata

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xospata v obvyklou dobu, vezměte si svou obvyklou dávku v ten samý den, jakmile si na to vzpomenete, a další dávku si vezměte v obvyklou dobu následující den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xospata

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé možné nežádoucí účinky mohou být závažné:

- **Diferenciační syndrom.** Okamžitě kontaktujte svého lékaře, jestliže máte kterýkoli z těchto příznaků: horečka, dechové potíže, vyrážka, závrat' nebo pocit na omdlení, rychlý přírůstek hmotnosti, otok paží nebo nohou. Může se jednat o známky stavu zvaného diferenciační syndrom (může postihnout až 1 osobu z 10).
- **Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES syndrom).** Okamžitě kontaktujte svého lékaře, jestliže máte epileptický záchvat, rychle se zhoršující bolest hlavy, jste

zmatený(á), nebo máte zrakové problémy. U pacientů léčených přípravkem Xospata byl méně často hlášen stav postihující mozek, zvaný PRES syndrom (může postihnout až 1 osobu ze 100).

- **Problémy se srdečním rytmem (QT prodloužení).** Okamžitě kontaktujte svého lékaře, jestliže u Vás došlo ke změně srdečního rytmu nebo jestliže pociťujete závrať, mdloby nebo slabost. Xospata může způsobit srdeční problém zvaný QT prodloužení (může postihnout až 1 osobu z 10).

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- průjem
- pocit na zvracení
- zácpa
- únava
- otok v důsledku zadržování tělesných tekutin (edém)
- ztráta energie, slabost (astenie)
- abnormální výsledky krevních testů: vysoké hladiny kreatinfosfokinázy v krvi (vypovídá o funkci svalů nebo srdce), alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alkalické fosfatázy v krvi (vypovídají o funkci jater)
- bolest v končetinách
- bolest kloubu (artralgie)
- bolest svalů (myalgie)
- kašel
- dušnost (dyspnoe)
- závrať
- nízký krevní tlak (hypotenze).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nahromadění tekutiny okolo srdce, které může, je-li závažné, snížit schopnost srdce pumpovat krev (perikardiální výpotek)
- neurčitý pocit nepohody, pocit, kdy se člověk necítí dobře (malátnost)
- závažná život ohrožující alergická reakce, např. otok úst, jazyka, obličeje a hrdla, svědění, kopřivka (anafylaktická reakce)
- ztuhlost svalů
- menší množství moči, otoky nohou (známky akutního poškození ledvin)
- zánět osrdečníku (perikarditida)
- srdeční selhání.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xospata uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP”. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xospata obsahuje

- Léčivou látkou je gilteritinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras).
- Dalšími složkami jsou: mannitol (E421), hyprolosa, částečně substituovaná hyprolosa, magnesium-stearát, hypromelosa, mastek, makrogol, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý (E172).

Jak Xospata vypadá a co obsahuje toto balení

Xospata 40 mg potahované tablety jsou kulaté, světle žluté potahované tablety s logem společnosti a „235” vyraženými na jedné straně tablety.

Tablety se dodávají v blistrech a jsou k dispozici v baleních obsahujících 84 potahovaných tablet (4 blistry po 21 potahovaných tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

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

Lietuva

Biocodex UAB

Tel.: +370 37 408 681

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.