

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xospata 40 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de gilteritinib (como fumarato).  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).  
Comprimido recubierto con película de aproximadamente 7,1 mm, redondo, de color amarillo claro, marcado con el logotipo de la compañía y “235” en la misma cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Xospata está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con mutación FLT3 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Xospata debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Antes de tomar gilteritinib, en los pacientes con LMA recidivante o refractaria, se debe confirmar la mutación de la tirosina quinasa 3 tipo FMS (FLT3), duplicación interna en tándem (ITD, por sus siglas en inglés) o en el dominio tirosina quinasa (TKD, por sus siglas en inglés), utilizando un método validado.

Se puede reiniciar Xospata en los pacientes tras el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (ver Tabla 1).

#### Posología

La dosis inicial recomendada es de 120 mg de gilteritinib (tres comprimidos de 40 mg) una vez al día.

Se deben realizar análisis sanguíneos (incluyendo creatinfosfoquinasa) antes de iniciar el tratamiento, el día 15 y mensualmente a lo largo del tratamiento (ver sección 4.4).

Se debe hacer un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con gilteritinib, los días 8 y 15 del ciclo 1 y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se hagan una prueba de embarazo en los siete días previos al inicio del tratamiento con Xospata (ver las secciones 4.4 y 4.6).

El tratamiento con Xospata debe continuar hasta que el paciente ya no obtenga beneficio clínico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable. La respuesta puede ser tardía, por lo tanto, se debe considerar la continuación del tratamiento a la dosis prescrita hasta 6 meses, para dar tiempo a la aparición de la respuesta clínica.

Si no hay respuesta al tratamiento [el paciente no consigue una remisión completa compuesta (RCc)] al cabo de 4 semanas, se puede aumentar la dosis hasta 200 mg (cinco comprimidos de 40 mg) una vez al día si el paciente lo tolera o está clínicamente justificado.

**Tabla 1: Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de Xospata en pacientes con LMA recidivante o refractaria**

| Criterios  | Dosificación de Xospata   |
|--|---|
| Síndrome de diferenciación   | <ul style="list-style-type: none"> <li>En caso de sospecha de síndrome de diferenciación, administrar corticosteroides e iniciar la monitorización hemodinámica (ver sección 4.4).</li> <li>Interrumpir gilteritinib si los signos y/o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la misma dosis de gilteritinib cuando los signos y síntomas mejoren hasta el Grado 2<sup>a</sup> o inferior.</li> </ul> |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de gilteritinib.</li> </ul>  |
| Intervalo QTcF >500 mseg   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de gilteritinib.</li> <li>Reanudar gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg<sup>b</sup>) cuando el intervalo QTcF vuelva a estar dentro de los 30 mseg del nivel basal o ≤480 mseg.</li> </ul>   |
| Aumento del intervalo QTcF >30 mseg en el ECG del día 8 del ciclo 1                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmar mediante ECG el día 9.</li> <li>Si se confirma, considerar una reducción de la dosis a 80 mg.</li> </ul>   |
| Pancreatitis   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir gilteritinib hasta la resolución de la pancreatitis.</li> <li>Reanudar el tratamiento con gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>  |
| Otra toxicidad de Grado 3 <sup>a</sup> o superior que se considere relacionada con el tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir gilteritinib hasta que la toxicidad se resuelva o mejore a Grado 1<sup>a</sup>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>   |
| TCMH programado  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento con gilteritinib una semana antes de la administración del régimen de acondicionamiento para el TCMH.</li> <li>El tratamiento se puede reanudar 30 días después del TCMH si el injerto tiene éxito, el paciente no presenta enfermedad injerto contra huésped aguda de grado ≥2 y presenta RCc<sup>c</sup>.</li> </ul>  |

- a. Grado 1 es leve, Grado 2 es moderada, Grado 3 es grave y Grado 4 es potencialmente mortal.
- b. La dosis diaria se puede reducir de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg.
- c. RCc se define como la tasa de remisión de todas las RC (ver la definición de RC en la sección 5.1), RCp [RC alcanzada excepto por la recuperación plaquetaria incompleta ( $<100 \times 10^9/l$ )] y RCi (alcanzados todos los criterios para RC excepto por la recuperación hematológica incompleta con neutropenia residual  $<1 \times 10^9/l$ , con o sin recuperación plaquetaria completa).

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥65 años (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se recomienda el uso de Xospata en pacientes con insuficiencia

hepática grave (clase C de Child-Pugh), ya que no se ha evaluado la seguridad y la eficacia en esta población (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Xospata en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos. Considerando la unión *in vitro* a 5HT<sub>2B</sub> (ver sección 4.5), cabe la posibilidad de que afecte al desarrollo cardíaco en pacientes menores de 6 meses.

#### Forma de administración

Xospata se administra por vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Se deben tragar enteros con agua y no se deben partir ni triturar.

Xospata se debe administrar a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis o no se toma a la hora habitual, se debe administrar lo antes posible el mismo día, y los pacientes deben volver al horario normal al día siguiente. Si el paciente vomita después de la administración de la dosis, no debe tomar otra dosis, sino continuar con el horario normal al día siguiente.

### **4.3      Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4      Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Síndrome de diferenciación

El uso de gilteritinib se ha asociado con el síndrome de diferenciación (ver sección 4.8). El síndrome de diferenciación está asociado a una rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides y si no se trata puede poner en riesgo la vida o ser mortal. Entre los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación se incluyen fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, aumento rápido de peso, edema periférico, erupción y disfunción renal.

Si se sospecha de síndrome de diferenciación, se debe iniciar terapia con corticosteroides junto a monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas. Si los signos y/o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides, gilteritinib se debe interrumpir hasta que los signos y síntomas dejen de ser graves (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Tras la resolución de los síntomas se pueden ir reduciendo los corticosteroides gradualmente y se deben administrar como mínimo 3 días. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer en caso de interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo gilteritinib (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico raro, reversible, que se puede presentar con síntomas de evolución rápida, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión y alteración del estado mental asociadas. Si se sospecha de SEPR, se debe confirmar mediante prueba de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender el tratamiento con gilteritinib en los pacientes que desarrollen SEPR (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### Prolongación del intervalo QT

Gilteritinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT) (ver las secciones 4.8 y 5.1). La prolongación del intervalo QT se puede observar en los primeros tres meses de tratamiento con gilteritinib. Por lo tanto, se debe hacer un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento, los días 8 y 15 del ciclo 1 y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento. Se recomienda tener precaución en pacientes con historial cardíaco relevante. La hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, por lo que se deben corregir antes y durante el tratamiento con gilteritinib.

Se debe interrumpir el tratamiento con gilteritinib en los pacientes con un QTcF >500 mseg (ver sección 4.2).

La decisión de reinstaurar el tratamiento con gilteritinib después de un evento de prolongación del intervalo QT se debe basar en una cuidadosa consideración de los beneficios y los riesgos. Si se reinstaura gilteritinib a una dosis menor, se debe hacer un ECG después de 15 días de administración y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento. En los ensayos clínicos, 12 pacientes presentaron un QTcF >500 mseg. Tres pacientes interrumpieron y reiniciaron el tratamiento sin recurrencia de la prolongación del intervalo QT.

### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis. Los pacientes que desarrollan signos y síntomas indicativos de pancreatitis deben ser evaluados y supervisados. Se debe interrumpir el tratamiento con gilteritinib, pudiendo reanudar a una dosis menor cuando se hayan resuelto los signos y síntomas de pancreatitis (ver sección 4.2).

### Insuficiencia renal grave

La exposición a gilteritinib puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal. Durante la administración de gilteritinib se debe monitorizar cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes (ver sección 5.2).

### Interacciones

La administración simultánea de inductores de CYP3A/gp-P puede reducir la exposición a gilteritinib y, por tanto, dar lugar a un riesgo de falta de eficacia. Así pues, se debe evitar el uso concomitante de gilteritinib con inductores potentes de CYP3A4/gp-P (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente gilteritinib con medicamentos que sean inhibidores potentes de CYP3A, gp-P y/o la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), ya que pueden aumentar la exposición a gilteritinib. Se deben considerar otros medicamentos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A, gp-P y/o BCRP. En situaciones donde no existan alternativas terapéuticas adecuadas, durante la administración de gilteritinib se debe monitorizar cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes (ver sección 4.5).

Gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos cuyas dianas son el receptor 5HT<sub>2B</sub> o receptores sigma inespecíficos. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de gilteritinib y dichos medicamentos, a no ser que su uso se considere esencial para la atención médica del paciente (ver sección 4.5).

### Toxicidad embriofetal y anticoncepción

Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto (ver las secciones 4.6 y 5.3). Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se hagan una prueba de embarazo en los siete

días previos al inicio del tratamiento con gilteritinib y que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con gilteritinib y al menos durante 6 meses después de finalizar el tratamiento. Las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben añadir un método anticonceptivo de barrera. Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis de gilteritinib.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Gilteritinib es metabolizado principalmente por las enzimas CYP3A, que pueden presentar inducción o inhibición por medicamentos que se administren de forma concomitante.

##### Efectos de otros medicamentos sobre Xospata

###### *Inductores de CYP3A/gp-P*

Se debe evitar el uso concomitante de Xospata con inductores potentes de CYP3A/gp-P (p. ej., fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan), ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gilteritinib. En sujetos sanos, la administración de rifampicina (600 mg), un potente inductor de CYP3A/gp-P, hasta estado estacionario junto a una dosis única de 20 mg de gilteritinib disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  media de gilteritinib en un 27% y la media del  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  en un 70%, en comparación con los sujetos que solo recibieron una dosis única de gilteritinib (ver sección 4.4).

###### *Inhibidores de CYP3A, gp-P y/o BCRP*

Los inhibidores potentes de CYP3A, gp-P y/o BCRP (p. ej., voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de gilteritinib. En sujetos sanos, una única dosis de 10 mg de gilteritinib administrada junto con itraconazol (200 mg una vez al día durante 28 días), un inhibidor potente de CYP3A, gp-P y BCRP, dio lugar a un aumento aproximado del 20% en la  $C_{\text{máx}}$  media y a un aumento de 2,2 veces en la media del  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ , en comparación con los sujetos a los que solo se administró una dosis única de gilteritinib. La exposición a gilteritinib aumentó aproximadamente 1,5 veces en pacientes con LMA recidivante o refractaria cuando se administró junto con un inhibidor potente de CYP3A, gp-P y/o BCRP (ver sección 4.4).

##### Efectos de Xospata en otros medicamentos

###### *Gilteritinib como inhibidor o inductor*

Gilteritinib no es inhibidor ni inductor de CYP3A4, ni es inhibidor de MATE1 *in vivo*. La farmacocinética de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) no se vio afectada significativamente (la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC aumentaron aproximadamente en un 10%) después de la administración de gilteritinib (300 mg) una vez al día durante 15 días en pacientes con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3. Además, la farmacocinética de cefalexina (un sustrato sensible de MATE1) no se vio afectada significativamente (la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC disminuyeron menos del 10%) tras la administración de gilteritinib (200 mg) una vez al día durante 15 días en pacientes con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3.

Gilteritinib es un inhibidor *in vitro* de gp-P, BCRP y OCT1. Como no se dispone de datos clínicos, no se puede excluir que gilteritinib inhiba a estos transportadores a dosis terapéutica. Se aconseja tener precaución durante la administración simultánea de gilteritinib con sustratos de gp-P (p. ej., digoxina, dabigatrán etexilato), BCRP (p. ej., mitoxantrona, metotrexato, rosuvastatina) y OCT1 (p.ej., metformina).

###### *Receptor 5HT<sub>2B</sub> o receptor sigma inespecífico*

Según los datos *in vitro*, gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos cuyas dianas son el receptor 5HT<sub>2B</sub> o el receptor sigma inespecífico (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina p. ej., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Se debe evitar el uso concomitante de estos medicamentos y gilteritinib, a no ser que su uso se considere esencial para la atención médica del paciente.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se recomienda hacer una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil siete días antes de iniciar el tratamiento con gilteritinib. A las mujeres en edad fértil se les recomienda que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (métodos con tasas de embarazo inferiores al 1%) durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se desconoce si gilteritinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben añadir un método anticonceptivo de barrera. Se debe aconsejar a los hombres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de gilteritinib (ver sección 4.4).

### Embarazo

Gilteritinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados en relación con el uso de gilteritinib en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas han mostrado que gilteritinib causa supresión del crecimiento fetal, muerte embrionaria y teratogenicidad (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar gilteritinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces.

### Lactancia

Se desconoce si gilteritinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que gilteritinib y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes, y se distribuyen a los tejidos en ratas recién nacidas a través de la leche materna (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gilteritinib y al menos hasta dos meses después de la última dosis.

### Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de gilteritinib sobre la fertilidad en humanos.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de gilteritinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado casos de mareo en pacientes que toman gilteritinib, y se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Xospata se evaluó en 319 pacientes con LMA recidivante o refractaria que habían recibido al menos una dosis de 120 mg de gilteritinib.

Las reacciones adversas más frecuentes con gilteritinib fueron alanina aminotransferasa (ALT) elevada (82,1%), aspartato aminotransferasa (AST) elevada (80,6%), fosfatasa alcalina elevada en sangre (68,7%), creatinfosfoquinasa elevada en sangre (53,9%), diarrea (35,1%), fatiga (30,4%), náuseas (29,8%), estreñimiento (28,2%), tos (28,2%), edema periférico (24,1%), disnea (24,1%), mareo (20,4%), hipotensión (17,2%), dolor en una extremidad (14,7%), astenia (13,8%), artralgia (12,5%) y mialgia (12,5%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron lesión renal aguda (6,6%), diarrea (4,7%), ALT elevada (4,1%), disnea (3,4%), AST elevada (3,1%) e hipotensión (2,8%). Otras reacciones adversas graves clínicamente significativas fueron: síndrome de diferenciación (2,2%), intervalo QT de electrocardiografía prolongado (0,9%) y síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,6%).

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 2: Reacciones adversas**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b><br>Término Preferente | <b>Todos los grados %</b> | <b>Grados <math>\geq 3</math> %</b> | <b>Categoría de frecuencia</b> |
|---|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                                  |                           |                                     |                                |
| Reacción anafiláctica   | 1,3                       | 1,3                                 | Frecuente                      |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                      |                           |                                     |                                |
| Mareo   | 20,4                      | 0,3                                 | Muy frecuente                  |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible                              | 0,6                       | 0,6                                 | Poco frecuente                 |
| <b>Trastornos cardiacos</b>   |                           |                                     |                                |
| Intervalo QT de electrocardiografía prolongado                              | 8,8                       | 2,5                                 | Frecuente                      |
| Derrame pericárdico   | 4,1                       | 0,9                                 | Frecuente                      |
| Pericarditis  | 1,6                       | 0                                   | Frecuente                      |
| Insuficiencia cardiaca  | 1,3                       | 1,3                                 | Frecuente                      |
| <b>Trastornos vasculares</b>  |                           |                                     |                                |
| Hipotensión   | 17,2                      | 7,2                                 | Muy frecuente                  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                  |                           |                                     |                                |
| Tos   | 28,2                      | 0,3                                 | Muy frecuente                  |
| Disnea  | 24,1                      | 4,4                                 | Muy frecuente                  |
| Síndrome de diferenciación  | 3,4                       | 2,2                                 | Frecuente                      |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |                           |                                     |                                |
| Diarrea   | 35,1                      | 4,1                                 | Muy frecuente                  |
| Náuseas   | 29,8                      | 1,9                                 | Muy frecuente                  |
| Estreñimiento   | 28,2                      | 0,6                                 | Muy frecuente                  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>  |                           |                                     |                                |
| Alanina aminotransferasa elevada*   | 82,1                      | 12,9                                | Muy frecuente                  |
| Aspartato aminotransferasa elevada*   | 80,6                      | 10,3                                | Muy frecuente                  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>               |                           |                                     |                                |
| Creatinfosfoquinasa elevada en sangre*                                      | 53,9                      | 6,3                                 | Muy frecuente                  |
| Fosfatasa alcalina elevada en sangre*                                       | 68,7                      | 1,6                                 | Muy frecuente                  |
| Dolor en una extremidad   | 14,7                      | 0,6                                 | Muy frecuente                  |
| Artralgia   | 12,5                      | 1,3                                 | Muy frecuente                  |
| Mialgia   | 12,5                      | 0,3                                 | Muy frecuente                  |
| Dolor musculoesquelético  | 4,1                       | 0,3                                 | Frecuente                      |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                       |                           |                                     |                                |
| Lesión renal aguda  | 6,6                       | 2,2                                 | Frecuente                      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>    |                           |                                     |                                |
| Fatiga  | 30,4                      | 3,1                                 | Muy frecuente                  |
| Edema periférico  | 24,1                      | 0,3                                 | Muy frecuente                  |
| Astenia   | 13,8                      | 2,5                                 | Muy frecuente                  |
| Malestar  | 4,4                       | 0                                   | Frecuente                      |



\* La frecuencia se basa en valores analíticos centralizados.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Síndrome de diferenciación*

De los 319 pacientes tratados con Xospata en los ensayos clínicos, 11 (3%) presentaron síndrome de diferenciación. El síndrome de diferenciación está asociado a una rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides y si no se trata puede poner en riesgo la vida o ser mortal. Los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación en pacientes tratados con Xospata fueron fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, aumento rápido de peso, edema periférico, erupción y disfunción renal. Algunos casos presentaron dermatosis neutrofílica aguda febril concomitante. El síndrome de diferenciación apareció desde 1 hasta 82 días después del inicio de Xospata y se ha observado con o sin leucocitosis concomitante. De los 11 pacientes que presentaron síndrome de diferenciación, 9 (82%) se recuperaron después del tratamiento o después de la interrupción de la dosis de Xospata. En caso de sospecha de síndrome de diferenciación, ver las recomendaciones incluidas en las secciones 4.2 y 4.4.

#### *SEPR*

De los 319 pacientes tratados con Xospata en los ensayos clínicos, el 0,6% presentó síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). SEPR es un trastorno neurológico raro, reversible, que se puede presentar con síntomas de evolución rápida, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Los síntomas se resolvieron tras la suspensión del tratamiento (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Prolongación del intervalo QT*

De los 317 pacientes tratados en los ensayos clínicos con Xospata a dosis de 120 mg y con un valor QTc posbasal disponible, 4 pacientes (1%) mostraron un QTcF >500 mseg. Además, entre todas las dosis, 12 pacientes (2,3%) con LMA recidivante/refractaria presentaron un intervalo QTcF máximo posbasal >500 mseg (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se conoce un antídoto específico de Xospata. En el caso de una sobredosis, el tratamiento con Xospata se debe interrumpir. Se deben controlar estrechamente los signos y síntomas de reacciones adversas de los pacientes y se debe iniciar el tratamiento sintomático y de soporte oportuno, teniendo en cuenta la semivida prolongada, estimada en 113 horas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EX13

#### Mecanismo de acción

El fumarato de gilteritinib es un inhibidor de FLT3 y AXL.

Gilteritinib inhibe la señalización y proliferación del receptor FLT3 en células que expresan FLT3 de forma exógena (incluyendo las mutaciones FLT3-ITD, FLT3-D835Y y FLT3-ITD-D835Y) e induce apoptosis en células leucémicas que expresan FLT3-ITD.

#### Efectos farmacodinámicos

En pacientes con LMA recidivante o refractaria que recibían 120 mg de gilteritinib, la inhibición considerable (> 90%) de la fosforilación de FLT3 fue rápida (dentro de las 24 horas siguientes a la primera dosis) y mantenida, caracterizada mediante una prueba *ex vivo* de la actividad inhibidora del plasma (PIA, por sus siglas en inglés).

#### Prolongación del intervalo QT

Se observó un aumento relacionado con la concentración de gilteritinib (en el intervalo de dosis de 20 mg a 450 mg) para el cambio respecto al QTcF basal. El cambio medio previsto respecto al QTcF basal con la C<sub>máx</sub> media en estado estacionario (282,0 ng/ml), utilizando la dosis de 120 mg diarios, fue de 4,96 mseg, con un límite superior del IC 95% unilateral de 6,20 mseg.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *LMA recidivante o refractaria*

La eficacia y la seguridad se evaluaron en un estudio fase III controlado con tratamiento activo (2215-CL-0301).

##### *Estudio ADMIRAL (2215-CL-0301)*

El estudio ADMIRAL es un ensayo clínico de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, en adultos con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3 determinada mediante la prueba LeukoStrat<sup>®</sup> CDx FLT3 Mutation Assay. En este estudio, 371 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir gilteritinib o una de las siguientes quimioterapias de rescate (247 en el grupo de gilteritinib y 124 en el grupo de quimioterapia de rescate):

- Citarabina 20 mg dos veces al día por inyección subcutánea (SC) o perfusión intravenosa (IV) durante 10 días (días 1 a 10) (LoDAC)
- Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía SC o IV durante 7 días (días 1 a 7)
- Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup>, etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 5 días (días 1 a 5) (MEC)
- Factor estimulante de colonias de granulocitos 300 µg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía SC durante 5 días (días 1 a 5), fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 5 días (días 2 a 6), citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 5 días (días 2 a 6), e idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 3 días (días 2 a 4) (FLAG-Ida).

Los pacientes incluidos presentaban enfermedad recidivante o refractaria después del tratamiento de primera línea para la LMA y se estratificaron según la respuesta al tratamiento previo para la LMA y la quimioterapia preseleccionada, es decir, de alta o baja intensidad. Aunque el estudio incluyó pacientes con diversas anomalías genéticas relacionadas con la LMA, los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) o LMA relacionada con el tratamiento fueron excluidos del estudio.

En el estudio, 16 pacientes fueron aleatorizados pero no tratados (1 paciente en el grupo de gilteritinib y 15 pacientes en el grupo de quimioterapia). Gilteritinib se administró por vía oral a una dosis inicial de 120 mg diarios, hasta toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico. Estaba permitido reducir la dosis para controlar las reacciones adversas y aumentarla en los pacientes que no respondiesen a la dosis inicial de 120 mg.

De los pacientes preseleccionados para recibir quimioterapia de rescate, el 60,5% fueron aleatorizados al grupo de alta intensidad y el 39,5% al grupo de baja intensidad. MEC y FLAG-Ida se administraron hasta dos ciclos, dependiendo de la respuesta al primer ciclo. LoDAC y azacitidina se administraron en ciclos continuados de 4 semanas, hasta toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico.

Las características demográficas y basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización fue de 62 años (intervalo de 20 a 84 años) en el grupo de gilteritinib y de 62 años (intervalo de 19 a 85 años) en el grupo de quimioterapia de rescate. El 42% de los pacientes del estudio tenían 65 años o más y el 12% tenían 75 años o más. El 54% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes del estudio eran de raza caucásica (59,3%), el 27,5% eran asiáticos, el 5,7% de raza negra, el 4% de otras razas y en el 3,5% se desconocía la raza. La mayoría de los pacientes (83,8%) presentaban una puntuación de estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes presentaban las siguientes mutaciones confirmadas: solo FLT3-ITD (88,4%), solo FLT3-TKD (8,4%) y tanto FLT3-ITD como FLT3-TKD (1,9%). El 12% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con otro inhibidor de FLT3. La mayoría de los pacientes presentaban LMA con citogenética de riesgo intermedio (73%), el 10% presentaba citogenética adversa, el 1,3% presentaba citogenética favorable y el 15,6% se registró como citogenética sin clasificar.

Antes del tratamiento con gilteritinib, el 39,4% de los pacientes presentaban LMA primaria refractaria al tratamiento y la mayoría de estos pacientes estaban clasificados como resistentes después de 1 ciclo de tratamiento con quimioterapia de inducción, el 19,7% presentaba LMA recidivante después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico y el 41% presentaba LMA recidivante sin TCMH alogénico.

La variable primaria de eficacia para el análisis final fue la SG en la población del análisis por intención de tratar (ITT), medida desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa (el número de eventos analizados fue 261). Los pacientes aleatorizados al grupo de gilteritinib mostraron una supervivencia significativamente mayor que los del grupo de quimioterapia (HR: 0,637; IC 95%: 0,490-0,830; valor p unilateral: 0,0004). La mediana de SG fue de 9,3 meses para los pacientes tratados con gilteritinib y de 5,6 meses para los que recibieron quimioterapia. La eficacia quedó respaldada por la tasa de remisión completa (RC)/remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh) (Tabla 3, Figura 1).

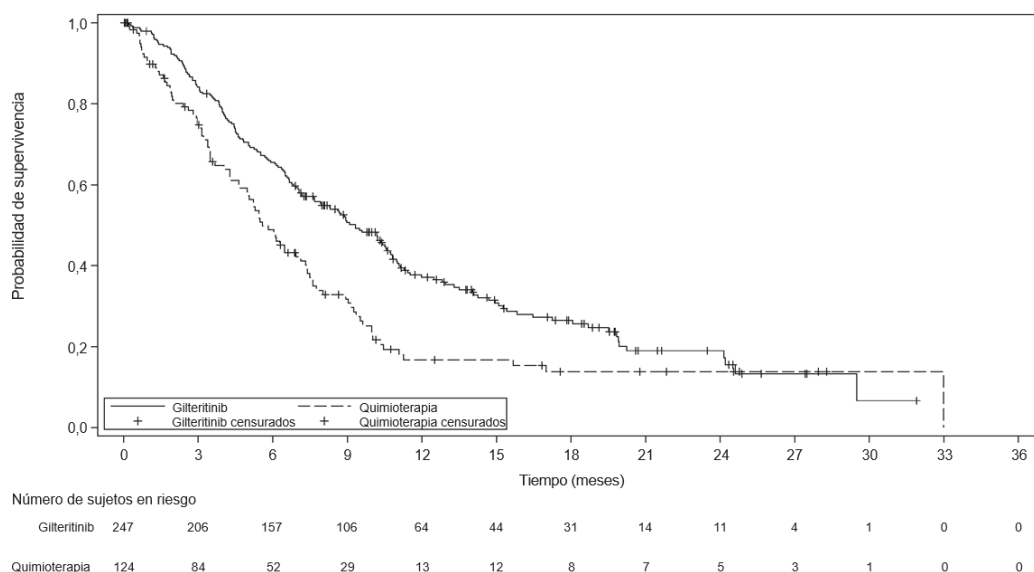
**Tabla 3: Supervivencia global y remisión completa en pacientes con LMA recidivante o refractaria en el estudio ADMIRAL**

|   | <b>Gilteritinib<br/>(N=247)</b> | <b>Quimioterapia<br/>(N=124)</b> |
|---|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>Supervivencia global</b>               |                                 |                                  |
| Muertes, n (%)                            | 171 (69,2)                      | 90 (72,6)                        |
| Mediana en meses (IC 95%)                 | 9,3 (7,7-10,7)                  | 5,6 (4,7-7,3)                    |
| Hazard ratio (IC 95%)                     | 0,637 (0,490-0,830)             |                                  |
| Valor p (unilateral)                      | 0,0004                          |                                  |
| Tasa de supervivencia a 1 año, % (IC 95%) | 37,1 (30,7-43,6)                | 16,7 (9,9-25)                    |
| <b>Remisión completa</b>                  |                                 |                                  |
| RC <sup>a</sup> (IC 95% <sup>b</sup> )    | 21,1% (16,1-26,7)               | 10,5% (5,7-17,3)                 |
| RCh <sup>c</sup> (IC 95% <sup>b</sup> )   | 13% (9-17,8)                    | 4,8% (1,8-10,2)                  |
| RC/RCh (IC 95% <sup>b</sup> )             | 34% (28,1-40,3)                 | 15,3% (9,5-22,9)                 |

IC: intervalo de confianza

- RC se definió como un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , leucocitos normales en médula ósea con  $<5\%$  de blastos, independencia transfusional de hemáties y plaquetas, sin evidencia de leucemia extramedular.
- La tasa con IC 95% se calculó utilizando el método exacto de la distribución binomial.
- RCh se definió como  $<5\%$  de blastos en médula ósea, recuperación hematológica parcial con recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , sin evidencia de leucemia extramedular e imposible de clasificar como RC.

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio ADMIRAL**



En los pacientes que alcanzaron la RC/RCh, la mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 3,7 meses (intervalo de 0,9 a 10,6 meses) en el grupo de gilteritinib y de 1,2 meses (intervalo de 1 a 2,6 meses) en el grupo de quimioterapia de rescate. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta de RC/RCh fue de 3,8 meses (intervalo de 0,9 a 16 meses) en el grupo de gilteritinib y de 1,2 meses (intervalo de 1 a 2,6 meses) en el grupo de quimioterapia de rescate.

#### *Estudio CHRYSALIS (2215-CL-0101)*

El estudio de soporte en fase I/II de escalada de dosis 2215-CL-0101 incluyó 157 pacientes con LMA y mutación FLT3 tratados con 1 o >1 línea de tratamiento previo en el grupo de dosis combinada (es decir, 80 mg, 120 mg o 200 mg); el 31,2% de los pacientes recibieron 1 línea de tratamiento previo y el 68,8% recibieron >1 línea de tratamiento previo.

La tasa de respuesta (RC/RCh) observada en el estudio 2215-CL-0101 entre los pacientes que recibieron más de 1 línea de tratamiento previo fue del 21,4% para la dosis de 120 mg y del 15,7% para los niveles de dosis combinada. La mediana de la SG fue de 7,2 meses para la dosis de 120 mg y de 7,1 meses para los niveles de dosis combinada.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xospata en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral de gilteritinib, la concentración plasmática máxima se observó después de una mediana de  $t_{\text{máx}}$  de 4 a 6 horas aproximadamente, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con LMA recidivante o refractaria. Gilteritinib se absorbe siguiendo una cinética de primer orden, con una velocidad de absorción estimada ( $k_a$ ) de  $0,43 \text{ h}^{-1}$  y con un retardo de absorción (*lag time*) de 0,34 horas, de acuerdo con un modelo FC poblacional. La mediana de la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) en estado estacionario es de  $282,0 \text{ ng/ml}$  ( $\text{CV}\% = 50,8$ ) y el área bajo la curva de concentración plasmática durante un intervalo de administración de 24 horas ( $\text{AUC}_{0-24}$ ) es de  $6180 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  ( $\text{CV}\% = 46,4$ ) después de la administración de 120 mg de gilteritinib una vez al día. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan en el plazo de 15 días tras la administración diaria, acumulándose aproximadamente unas 10 veces.

### *Efecto de los alimentos*

En adultos sanos, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de gilteritinib disminuyeron aproximadamente un 26% y menos del 10%, respectivamente, cuando se administró una dosis única de 40 mg de gilteritinib junto con una comida rica en grasas, en comparación con la exposición a gilteritinib en ayunas. La mediana del  $t_{\text{máx}}$  se retrasó 2 horas cuando gilteritinib se administró junto con una comida rica en grasas.

### Distribución

El valor poblacional estimado del volumen de distribución central y periférico fue de 1092 l y 1100 l, respectivamente. Estos datos indican que gilteritinib se distribuye de forma extensa fuera del plasma, lo cual podría indicar una amplia distribución tisular. La unión a proteínas plasmáticas en humanos *in vivo* es de aproximadamente el 90% y gilteritinib se une principalmente a albúmina.

### Biotransformación

De acuerdo con los datos *in vitro*, gilteritinib es metabolizado principalmente a través de CYP3A4. Los principales metabolitos en humanos son M17 (formado por N-dealquilación y oxidación), M16 y M10 (ambos formados por N-dealquilación) y fueron observados en animales. Ninguno de estos tres metabolitos superó el 10% de la exposición global a la sustancia original. No se conoce la actividad farmacológica de los metabolitos frente a los receptores de FLT3 y AXL.

### Interacciones farmacológicas a través de transportadores

Los experimentos *in vitro* han demostrado que gilteritinib es un sustrato de la gp-P y BCRP. Gilteritinib podría inhibir a BCRP, gp-P y a OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 4.5).

### Eliminación

Después de una única dosis de [ $^{14}\text{C}$ ]-gilteritinib, gilteritinib se elimina principalmente en las heces, recuperándose en ellas un 64,5% de la dosis total administrada. Se excretó en orina aproximadamente un 16,4% de la dosis total, como fármaco sin modificar y metabolitos. Las concentraciones plasmáticas de gilteritinib disminuyeron de forma biexponencial con una semivida media estimada poblacional de 113 horas. El aclaramiento aparente (CL/F) estimado basado en el modelo FC poblacional es de 14,85 l/h.

### Linealidad/No linealidad

Por lo general, gilteritinib mostró una farmacocinética lineal proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas o múltiples de 20 a 450 mg en pacientes con LMA recidivante o refractaria.

### Poblaciones especiales

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar el impacto de covariables intrínsecas y extrínsecas sobre la exposición prevista de gilteritinib en pacientes con LMA recidivante o refractaria. El análisis de las covariables indicó que la edad (de 20 a 90 años) y el peso corporal (de 36 kg a 157 kg) eran estadísticamente significativos, aunque el cambio previsto en la exposición a gilteritinib fue inferior al doble.

### *Insuficiencia hepática*

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de gilteritinib se estudió en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh). Los resultados indican que la exposición a gilteritinib libre en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada es comparable a la observada en sujetos con función hepática normal. El efecto de la insuficiencia hepática leve (según la definición del NCI-ODWG) sobre la exposición a gilteritinib también se evaluó utilizando el modelo de FC poblacional y los resultados demuestran poca diferencia

en la exposición prevista de gilteritinib en estado estacionario en comparación con un paciente tipo con LMA recidivante o refractaria y función hepática normal.

Gilteritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Insuficiencia renal*

Se evaluó la farmacocinética de gilteritinib en cinco sujetos con insuficiencia renal grave (CrCL 15 - <30 ml/min) y en cuatro sujetos con enfermedad renal terminal (CrCL <15 ml/min). Se observó un aumento de 1,4 veces en la  $C_{\text{máx}}$  media y un aumento de 1,5 veces en la media del  $AUC_{\text{inf}}$  de gilteritinib en sujetos con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal en comparación con los sujetos con función renal normal (n=8) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales (seguridad farmacológica/toxicidad a dosis repetidas) con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

#### Seguridad farmacológica

En ratas se observó reducción de la micción a dosis de 30 mg/kg y superiores, y reducción de la defecación a dosis de 100 mg/kg. En perros, con dosis de 10 mg/kg y superiores se observó sangre oculta en heces, con dosis de 30 mg/kg se observó una disminución de la concentración de calcio en sangre y con dosis de 100 mg/kg se observó salivación y un aumento de la concentración de calcio en sangre seguido de una reducción posterior. Estos cambios se observaron en niveles de exposición plasmáticos similares o menores que los niveles de exposición clínica. Se desconoce la posible relevancia clínica de estos hallazgos.

#### Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, los órganos diana fueron el tracto gastrointestinal (hemorragia en perros), el sistema linfohematopoyético (necrosis linfocítica e hipocelularidad en médula ósea con cambios en los parámetros hematológicos), el ojo (inflamación y opacidad del cristalino en ratas, cambios en el color del fondo en perros, vacuolización de la retina), el pulmón (neumonía intersticial en ratas e inflamación en perros), el riñón (cambios en los túbulos renales con reacción de sangre oculta en orina positiva), el hígado (vacuolización de los hepatocitos), la vejiga urinaria (vacuolización epitelial), el tejido epitelial (úlceras e inflamación) y la fosfolipidosis (en pulmón y riñón de ratas). Estos cambios se observaron en niveles de exposición plasmática similares o menores que los niveles de exposición clínica. La mayoría de los cambios mostraron su reversibilidad al final del periodo de recuperación de 4 semanas. Se desconoce la posible relevancia clínica de estos hallazgos.

#### Genotoxicidad

Gilteritinib no indujo mutación genética ni aberraciones cromosómicas *in vitro*. El análisis de micronúcleos *in vivo* mostró que gilteritinib tiene potencial para inducir micronúcleos en ratones.

#### Toxicidad para la reproducción

Gilteritinib mostró supresión del crecimiento fetal e indujo muertes embriofetales y teratogenicidad en los estudios de desarrollo embriofetal en ratas, a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínicos. En ratas, se observó transferencia de gilteritinib a través de la placenta, lo que dio lugar a una transferencia de radioactividad al feto similar a la observada en el plasma materno.

Gilteritinib se excretó en la leche de ratas lactantes a una concentración mayor que la observada en el plasma materno. Gilteritinib se distribuyó a través de la leche materna a diferentes tejidos de ratas lactantes, excepto al cerebro.

#### Estudios de toxicidad en crías de animales

En el estudio de toxicidad en crías de ratas, la dosis letal mínima (2,5 mg/kg/día) fue muy inferior a la de ratas adultas (20 mg/kg/día). El tracto gastrointestinal se identificó como uno de los órganos diana, de forma similar a las ratas adultas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Manitol (E421)  
Hidroxipropilcelulosa  
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución  
Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular

Hipromelosa  
Talco  
Macrogol  
Dióxido de titanio  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de OPA/aluminio/PVC/aluminio que contienen 21 comprimidos recubiertos con película.

Cada envase contiene 84 comprimidos recubiertos con película.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1399/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 24/Octubre/2019  
Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Países Bajos

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Xospata en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del material informativo de seguridad para el médico, lo que incluye los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa. La tarjeta de información para el paciente irá incluida en el embalaje y su contenido será acordado como parte del etiquetado (Anexo III).

El material informativo de seguridad está dirigido a hematólogos que tratan a pacientes con leucemias, incluida la LMA, y a pacientes con LMA a quienes se ha prescrito Xospata; el objetivo es informar a médicos prescriptores y pacientes acerca del importante riesgo identificado de síndrome de diferenciación.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice Xospata, los hematólogos que se espera que prescriban Xospata y los pacientes que se espera que utilicen Xospata, reciban los siguientes materiales informativos de seguridad:

- Material informativo de seguridad para el médico
- Tarjeta de información para el paciente

Material informativo de seguridad para el médico:

- Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto
- Herramienta de información para médicos prescriptores
  - Herramienta de información para médicos prescriptores:
    - Información sobre Xospata, incluida la indicación aprobada de acuerdo con la Ficha técnica.
    - Descripción de los signos y síntomas del síndrome de diferenciación.
    - Manejo del síndrome de diferenciación.

Paquete de información para el paciente:

- Prospecto
- Tarjeta de información para el paciente
  - Tarjeta de información para el paciente:
    - Información para los pacientes acerca de que el tratamiento con Xospata puede causar síndrome de diferenciación.
    - Descripción de los signos o síntomas del problema de seguridad y cuándo solicitar atención médica si se sospecha la aparición del síndrome de diferenciación.
    - Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que puedan tratar al paciente en algún momento, incluso en situaciones de emergencia, indicando que el paciente está utilizando Xospata.
    - Datos de contacto del médico que ha prescrito Xospata.
    - Necesidad de llevarla en todo momento y presentarla a cualquier profesional sanitario.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR CON BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xospata 40 mg comprimidos recubiertos con película  
gilteritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de gilteritinib (como fumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película  
84 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
No partir ni triturar los comprimidos.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1399/001 84 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xospata 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|--|

|                |
|----------------|
| <b>BLÍSTER</b> |
|----------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Xospata 40 mg comprimidos  
gilteritinib

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Astellas

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

CAD

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lote

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|



## CONTENIDO DE LA TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

#### XOSPATA

##### (gilteritinib)

- Lleve **siempre** consigo esta tarjeta, especialmente cuando viaje o cuando acuda a otro médico.
- Asegúrese de mostrar esta tarjeta a cualquier médico, farmacéutico o enfermero que le preste atención sanitaria o en cualquier visita al hospital o clínica.
- Consulte a su médico **inmediatamente** si observa cualquier efecto adverso, especialmente los indicados en esta tarjeta.

### INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE PARA LOS PACIENTES

#### **Xospata puede causar efectos adversos graves, incluido el síndrome de diferenciación.**

El síndrome de diferenciación es una complicación que afecta a las células de la sangre y puede poner en riesgo su vida o causar la muerte si no se trata a tiempo.

Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero **inmediatamente** si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- Fiebre
- Dificultad para respirar
- Erupción
- Mareo o vómito
- Aumento rápido de peso
- Hinchazón de los brazos o las piernas

El síndrome de diferenciación puede ocurrir a partir del primer día después del inicio del tratamiento y en cualquier momento durante los 3 primeros meses de tratamiento. Iniciar pronto un tratamiento médico puede evitar que el problema se agrave.

Su médico le hará un seguimiento, puede que interrumpa su tratamiento y/o puede que le administre un medicamento para tratar el problema.

Si tiene cualquier otra duda sobre el tratamiento, consulte a su médico.

### INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- Este paciente está recibiendo tratamiento con Xospata (gilteritinib), que puede causar síndrome de diferenciación.
- Los síntomas incluyen fiebre, disnea, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensión, aumento rápido de peso, edema periférico, erupción y disfunción renal.
- Si se sospecha de síndrome de diferenciación se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides junto con monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas.
- Si los signos y/o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides, se debe interrumpir la administración de Xospata hasta que los signos y síntomas dejen de ser graves.

Para más información, contacte con el hematólogo/oncólogo del paciente y consulte la información de producto de gilteritinib, disponible en <https://www.ema.europa.eu/>.

**Mi nombre:** \_\_\_\_\_

**Mi número de contacto:** \_\_\_\_\_

**Contacto en caso de urgencia:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto en caso de urgencia:** \_\_\_\_\_

**Nombre del hematólogo/oncólogo/enfermero de oncología:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto fuera de las horas de trabajo:** \_\_\_\_\_

**Nombre de mi hospital:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto de mi hospital:** \_\_\_\_\_

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Xospata 40 mg comprimidos recubiertos con película gilteritinib**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Xospata y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xospata
3. Cómo tomar Xospata
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xospata
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Xospata y para qué se utiliza**

##### **Qué es Xospata**

Xospata pertenece a una clase de medicamentos para el cáncer denominada inhibidores de la proteína quinasa. El principio activo que contiene es gilteritinib.

##### **Para qué se utiliza Xospata**

Xospata se utiliza para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (LMA), un cáncer que afecta a determinados glóbulos blancos. Xospata se utiliza si la LMA está relacionada con una alteración de un gen llamado FLT3 y se administra a pacientes cuya enfermedad ha reaparecido o no ha mejorado con el tratamiento previo.

##### **Cómo funciona Xospata**

En la LMA, los pacientes desarrollan un número elevado de glóbulos blancos anómalos. Gilteritinib bloquea la acción de ciertas enzimas (quinasas) que las células anómalas necesitan para multiplicarse y crecer, lo que impide el crecimiento del cáncer.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xospata**

##### **No tome Xospata**

- Si es alérgico a gilteritinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente:

- Si tiene cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad para respirar, erupción, mareo o vahído, aumento rápido de peso, hinchazón de los brazos o las piernas. Estos pueden ser signos de una complicación llamada síndrome de diferenciación (ver sección 4 - Posibles efectos adversos). El síndrome de diferenciación puede ocurrir a partir del primer día después del inicio del tratamiento con Xospata y en cualquier momento durante los 3 primeros meses de tratamiento. Si esto ocurre, su médico hará un seguimiento de su salud y puede que le dé un medicamento para tratar esta complicación. Es posible que también le interrumpa el tratamiento con Xospata hasta que los síntomas hayan disminuido. También puede encontrar esta

información en la tarjeta de información para el paciente que se incluye en el envase. Es importante que lleve consigo esta tarjeta de información y que la muestre a cualquier profesional sanitario que le atienda.

- Si tiene una crisis epiléptica o síntomas que empeoran rápidamente, como dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, confusión, visión borrosa u otros problemas de visión. Estos pueden ser signos de una complicación llamada SEPR (ver sección 4. - Posibles efectos adversos). Para comprobar si ha desarrollado SEPR, su médico puede hacerle una prueba y, si se confirma que tiene SEPR, interrumpirá el tratamiento con Xospata.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Xospata:

- Si tiene un trastorno del ritmo cardíaco, como latido del corazón irregular o una complicación llamada prolongación del intervalo QT (ver sección 4. - Posibles efectos adversos).
- Si tiene antecedentes de bajos niveles de sales de potasio o magnesio en su sangre, ya que esto puede aumentar el riesgo de un ritmo cardíaco anómalo.
- Si presenta dolor intenso en la parte superior del abdomen y la espalda, náuseas y vómitos. Estos pueden ser signos de inflamación del páncreas (pancreatitis).

### **Seguimiento adicional durante el tratamiento con Xospata**

Su médico le hará análisis de sangre de forma regular antes y durante el tratamiento con Xospata. Su médico también comprobará el funcionamiento del corazón de forma regular antes y durante el tratamiento.

### **Niños y adolescentes**

No se debe administrar Xospata a niños y adolescentes menores de 18 años porque no se sabe si es seguro y eficaz en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Xospata**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Xospata puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos, o dichos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Xospata.

En particular, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para tratar ciertos tipos de cáncer, como mitoxantrona o metotrexato.
- Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como rifampicina.
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como fenitoína.
- Medicamentos utilizados para tratar las infecciones por hongos, como voriconazol, posaconazol o itraconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar las infecciones bacterianas, como eritromicina, claritromicina o azitromicina.
- Medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión), como captopril o carvedilol.
- Medicamentos utilizados para tratar niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), como metformina.
- Medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol, como rosuvastatina.
- Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como ritonavir.
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión, como escitalopram, fluoxetina o sertralina.
- Medicamentos utilizados para tratar problemas del corazón, como digoxina.
- Medicamentos utilizados para evitar la formación de coágulos de sangre, como dabigatran etexilato.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión.

Si usted suele tomar alguno de estos medicamentos, puede que su médico lo cambie y le recete otro diferente durante el tratamiento con Xospata.

### **Embarazo y lactancia**

Xospata puede dañar al feto y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres que reciben Xospata y puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xospata y al menos durante 6 meses después de finalizar el tratamiento con Xospata. Si utiliza un anticonceptivo hormonal, debe utilizar también un método de barrera, como el preservativo o el diafragma. Los hombres tratados con Xospata cuyas parejas se puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xospata y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Se desconoce si Xospata pasa a la leche materna y si podría dañar a su bebé. No debe amamantarlo durante el tratamiento con Xospata y al menos durante 2 meses después de finalizar el tratamiento.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se puede sentir mareado después de tomar Xospata. Si esto sucede, no conduzca ni utilice máquinas.

## **3. Cómo tomar Xospata**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Xospata se administra por vía oral, en forma de comprimidos.

Su médico le dirá qué dosis de Xospata tomar. La dosis recomendada es de 120 mg (tres comprimidos) una vez al día. Puede que su médico decida aumentar o reducir su dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento. Tome el tratamiento a la dosis recetada por su médico.

### **Cómo tomar Xospata**

- Tome Xospata una vez al día, a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No debe partir ni triturar los comprimidos.
- Xospata se puede tomar con o sin alimentos.
- Tome Xospata durante todo el tiempo que le indique su médico.

### **Si toma más Xospata del que debe**

Si toma más comprimidos de los que debe, deje de tomar Xospata y consulte a su médico.

### **Si olvidó tomar Xospata**

Si olvida tomar Xospata a la hora habitual, tome su dosis habitual el mismo día en cuanto se acuerde y tome la próxima dosis a la hora habitual el día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Xospata**

No deje de tomar este medicamento a no ser que se lo indique su médico. La respuesta puede ser tardía, por tanto, continúe tomando Xospata durante el tiempo que le indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Algunos de los posibles efectos adversos pueden ser graves:**

- **Síndrome de diferenciación.** Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad para respirar, erupción, mareo o vahído, aumento rápido de peso, hinchazón de los brazos o las piernas. Estos pueden ser signos de una complicación llamada síndrome de diferenciación (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas).
- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).** Consulte a su médico inmediatamente si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento rápido del dolor de cabeza, confusión o problemas de visión. En pacientes tratados con Xospata se han comunicado casos poco frecuentes de una complicación que afecta al cerebro, llamada SEPR (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas).
- **Problemas del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT).** Consulte a su médico inmediatamente si presenta cambios en el latido de su corazón, o si se siente mareado, aturdido o se desmaya. Xospata puede causar un problema del corazón llamado prolongación del intervalo QT (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas).

**Otros posibles efectos adversos****Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

- diarrea
- náuseas
- estreñimiento
- cansancio
- hinchazón por retención de líquidos (edema)
- falta de energía, debilidad (astenia)
- resultados analíticos anormales: niveles elevados en sangre de creatinfosfoquinasa (indicador de la función muscular o del corazón), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o fosfatasa alcalina (indicadores de la función del hígado)
- dolor en las extremidades
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- tos
- falta de aire (disnea)
- mareo
- presión arterial baja (hipotensión)

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- acumulación de líquido alrededor del corazón, que si es grave puede reducir la capacidad del corazón para bombear sangre (derrame pericárdico)
- una sensación vaga de malestar, de no sentirse bien (malestar general)
- reacción alérgica grave potencialmente mortal, p. ej., hinchazón de boca, lengua, cara y garganta, picor, habones (reacción anafiláctica)
- rigidez muscular
- reducción de la cantidad de orina, hinchazón de piernas (signos de lesión renal repentina)
- inflamación del corazón (pericarditis)
- insuficiencia cardíaca

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Xospata**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Xospata**

- El principio activo es gilteritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de gilteritinib (como fumarato).
- Los demás componentes son: manitol (E421), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Xospata 40 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película redondos, de color amarillo claro, marcados con el logotipo de la compañía y “235” en la misma cara del comprimido.

Los comprimidos vienen en blísteres y están disponibles en envases de 84 comprimidos recubiertos con película (4 blísteres de 21 comprimidos recubiertos con película).

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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

#### **Lietuva**

Astellas Pharma d.o.o.  
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



**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +371 67 619365

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.