

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1 NOME DO MEDICAMENTO

Xospata 40 mg comprimidos revestidos por película

## 2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de gilteritinib (como fumarato).  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3 FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).  
Comprimido revestido por película, amarelo claro, redondo de aproximadamente 7,1 mm, gravado com o logótipo da companhia e “235” no mesmo lado.

## 4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Xospata está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) em recaída ou refratária com uma mutação FLT3 (ver secções 4.2 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Xospata deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Antes de tomar gilteritinib, os doentes com LMA em recaída ou refratária devem ter a confirmação da mutação da tirosina quinase 3 tipo FMS (FLT3) (*internal tandem duplication* [ITD] ou *tyrosine kinase domain* [TKD]) através de um teste validado.

Xospata pode ser reiniciado em doentes após transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) (ver Tabela 1).

#### Posologia

A dose inicial recomendada é de 120 mg de gilteritinib (três comprimidos de 40 mg) uma vez por dia.

Deverão ser realizadas análises sanguíneas, incluindo a creatina fosfoquinase, antes do início do tratamento, no dia 15 e mensalmente ao longo de todo o tratamento (ver secção 4.4).

Deverá ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento com gilteritinib, no dia 8 e 15 do ciclo 1 e antes do início dos três meses subsequentes de tratamento (ver secções 4.4 e 4.8).

As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a realizarem um teste de gravidez sete dias antes do início do tratamento com Xospata (ver secções 4.4 e 4.6).

O tratamento deve ser continuado até que o doente já não beneficie clinicamente de Xospata ou até serem atingidos níveis de toxicidade inaceitáveis. A resposta pode ser retardada; portanto, deve ser considerada a continuação do tratamento na dose prescrita até um período de 6 meses, para permitir a obtenção de uma resposta clínica.

Na ausência de resposta [o doente não atingiu a remissão completa composta (RCc)] após 4 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 200 mg (cinco comprimidos de 40 mg) uma vez por dia, se tolerado ou clinicamente justificado.

### Modificações da dose

**Tabela 1: Recomendações relacionadas com a interrupção, redução de dose e descontinuação da toma de Xospata, em doentes com LMA em recaída ou refratária**

Critérios	Posologia de Xospata
Síndrome de diferenciação	<ul style="list-style-type: none"> <li>No caso de suspeita de síndrome de diferenciação, proceder à administração de corticosteroides e iniciar monitorização hemodinâmica (ver secção 4.4).</li> <li>Interromper a toma de gilteritinib caso persistam sinais e/ou sintomas graves por mais de 48 horas após o início de corticosteroides.</li> <li>Retomar a toma de gilteritinib na mesma dose quando os sinais e sintomas melhorarem para Grau 2<sup>a</sup> ou inferior.</li> </ul>
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar a toma de gilteritinib.</li> </ul>
Intervalo QTcF > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper a toma de gilteritinib.</li> <li>Retomar o tratamento com gilteritinib numa dose reduzida (80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>) quando o intervalo QTcF retornar a 30 msec da linha de base ou ≤ 480 msec.</li> </ul>
Intervalo QTcF aumentou por > 30 msec no ECG no dia 8 do ciclo 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmar com o ECG no dia 9.</li> <li>Se confirmado, considerar uma redução da dose para 80 mg.</li> </ul>
Pancreatite	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper a toma de gilteritinib até que a pancreatite esteja resolvida.</li> <li>Retomar o tratamento com gilteritinib numa dose reduzida (80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Outra toxicidade de Grau 3 <sup>a</sup> ou superior considerada como relacionada com o tratamento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper a toma de gilteritinib até que a toxicidade esteja resolvida ou melhore para Grau 1<sup>a</sup>.</li> <li>O tratamento com gilteritinib poderá ser retomado numa dose reduzida (80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) planeado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper o tratamento com gilteritinib uma semana antes da administração do regime de condicionamento do TCEH.</li> <li>O tratamento poderá ser retomado 30 dias após o TCEH, caso o enxerto tenha sido bem-sucedido, o doente não apresentou doença de enxerto contra hospedeiro aguda de grau ≥2 e estava em RCc<sup>c</sup>.</li> </ul>

a. Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 representa perigo de vida.

b. A dose diária pode ser reduzida de 120 mg para 80 mg ou de 200 mg para 120 mg.

- c. A RCc é definida como a taxa de remissão de todas as RC (ver secção 5.1 para definição de RC), RCp [RC alcançada, exceto recuperação incompleta de plaquetas ( $<100 \times 10^9/L$ )] e RCi (alcançou todos os critérios para RC, exceto recuperação hematológica incompleta com neutropenia residual  $<1 \times 10^9/L$ , com ou sem recuperação completa das plaquetas).

#### *Idosos*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade  $\geq 65$  anos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) ou moderado (Child-Pugh Classe B). Xospata não está recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C), dado que a segurança e a eficácia do tratamento não foram avaliadas neste grupo de doentes (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Xospata ainda não foram estabelecidas em crianças com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis. Devido à ligação *in vitro* ao 5HT<sub>2B</sub> (ver secção 4.5), existe um potencial impacto no desenvolvimento cardíaco nos doentes com idade inferior a 6 meses de idade.

#### Modo de administração

Xospata destina-se a utilização oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser partidos ou esmagados.

Xospata deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. No caso de omissão de uma dose à hora habitual, a dose deve ser administrada assim que possível no mesmo dia, e os doentes devem regressar ao esquema normal no dia seguinte. Se ocorrerem vômitos após a toma, os doentes não deverão tomar outra dose, devendo regressar ao esquema normal no dia seguinte.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Síndrome de diferenciação

Gilteritinib foi associado a síndrome de diferenciação (ver secção 4.8). A síndrome de diferenciação está associada a rápida proliferação e diferenciação das células mieloides e pode ser potencialmente fatal ou fatal se não for tratada. Os sinais e sintomas da síndrome de diferenciação incluem febre, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensão, aumento rápido de peso, edema periférico, erupção cutânea e disfunção renal.

No caso de suspeita de síndrome de diferenciação, o tratamento com corticosteroides deverá ser iniciado juntamente com monitorização hemodinâmica até à resolução dos sintomas. Se os sinais e/ou sintomas graves persistirem por mais de 48 horas após o início dos corticosteroides, gilteritinib deve ser interrompido até que os sinais e sintomas deixem de ser graves (ver secções 4.2 e 4.8).

Os corticosteroides podem ser gradualmente reduzidos após a resolução dos sintomas e deverão ser administrados durante, no mínimo, 3 dias. Os sintomas da síndrome de diferenciação podem reaparecer com a descontinuação prematura do tratamento com corticosteroides.

### Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Foram notificados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes a receber gilteritinib (ver secção 4.8). A SEPR é uma perturbação neurológica rara e reversível que se pode apresentar com sintomas de evolução rápida, incluindo convulsão, cefaleia, confusão, perturbações visuais e neurológicas, com ou sem hipertensão associada e alteração do estado mental. No caso de suspeita de SEPR, esta deverá ser confirmada por imagiologia cerebral, de preferência imagiologia de ressonância magnética (RMI). É recomendada a descontinuação de gilteritinib em doentes que desenvolvam SEPR (ver secções 4.2 e 4.8).

### Intervalo QT prolongado

Gilteritinib foi associado a repolarização ventricular cardíaca prolongada (intervalo QT) (ver secções 4.8 e 5.1). O prolongamento do intervalo QT pode ser observado nos primeiros três meses de tratamento com gilteritinib. Consequentemente, deverá ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento, no dia 8 e 15 do ciclo 1 e antes do início dos três meses subsequentes de tratamento. É recomendada precaução em doentes com história cardíaca relevante. A hipocaliemia ou hipomagnesemia podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Assim, a hipocaliemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes e durante o tratamento com gilteritinib.

Gilteritinib deverá ser interrompido nos doentes com um QTcF >500 mseg (ver secção 4.2).

A decisão de reintroduzir o tratamento com gilteritinib após um evento de um prolongamento do intervalo QT deve ser baseada numa cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos. Se gilteritinib for reintroduzido numa dose reduzida, o ECG deve ser realizado após 15 dias da dose e antes do início dos três meses subsequentes de tratamento. Em ensaios clínicos, 12 doentes apresentaram QTcF > 500 mseg. Três doentes interromperam e reiniciaram o tratamento sem recorrência do prolongamento do intervalo QT.

### Pancreatite

Foram notificados casos de pancreatite. Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas que sugiram pancreatite devem ser avaliados e monitorizados. Gilteritinib deverá ser interrompido e poderá ser retomado numa dose reduzida após a resolução dos sinais e sintomas de pancreatite (ver secção 4.2).

### Compromisso renal grave

A exposição ao gilteritinib pode ser aumentada em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a toxicidades durante a administração de gilteritinib (ver secção 5.2).

### Interações

A coadministração de indutores do CYP3A/gp-P poderá levar a uma diminuição da exposição ao gilteritinib e, consequentemente, a risco de falta de eficácia. Assim, a utilização concomitante de gilteritinib com indutores fortes do CYP3A4/gp-P deve ser evitada (ver secção 4.5).

É necessária precaução quando gilteritinib é prescrito concomitantemente com medicamentos que são inibidores fortes do CYP3A, da gp-P e/ou da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), uma vez que podem aumentar a exposição ao gilteritinib. Deverão ser considerados medicamentos alternativos que não sejam inibidores fortes do CYP3A, da atividade da gp-P e/ou da BCRP. Em situações em que não existam alternativas terapêuticas satisfatórias, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a toxicidades durante a administração de gilteritinib (ver secção 4.5).

Gilteritinib pode reduzir os efeitos dos medicamentos dirigidos ao recetor 5HT<sub>2B</sub> ou recetores sigma não específicos. Consequentemente, a utilização concomitante de gilteritinib com estes medicamentos deve ser evitada, salvo se a sua utilização for considerada essencial para o cuidado do doente (ver secção 4.5).

#### Toxicidade embriofetal e contraceção

As mulheres grávidas devem ser informadas do potencial risco para o feto (ver secções 4.6 e 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a realizar um teste de gravidez nos sete dias anteriores ao início do tratamento com gilteritinib e usar contraceção eficaz durante o tratamento com gilteritinib e até pelo menos 6 meses após a interrupção do tratamento. Mulheres que se encontrem a utilizar contraceção hormonal devem adicionar um método de contraceção de barreira. Os homens cujas parceiras tenham potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar contraceção eficaz durante o tratamento e até pelo menos 4 meses após a última dose de gilteritinib.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Gilteritinib é principalmente metabolizado pelas enzimas do CYP3A, que podem ser induzidas ou inibidas por diversos medicamentos concomitantes.

#### Efeitos de outros medicamentos no Xospata

##### *Indutores do CYP3A/gp-P*

A utilização concomitante de Xospata com indutores fortes do CYP3A/gp-P (por ex., fenitoína, rifampicina e hipericão) deve ser evitada uma vez que estes podem diminuir as concentrações plasmáticas de gilteritinib. Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de rifampicina (600 mg), um indutor forte do CYP3A/gp-P, para o estado estacionário com uma dose única de 20 mg de gilteritinib, diminuiu a C<sub>max</sub> média de gilteritinib em 27% e a AUC<sub>inf</sub> média em 70%, respetivamente, em comparação com os indivíduos a quem foi administrada uma única dose de gilteritinib isolado (ver secção 4.4).

##### *Inibidores do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP*

Os inibidores fortes do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP (por ex., voriconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, ritonavir, azitromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas de gilteritinib. A administração concomitante de uma dose única de 10 mg de gilteritinib e itraconazol (200 mg uma vez por dia durante 28 dias), um inibidor forte do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP, em indivíduos saudáveis resultou num aumento aproximado de 20% da C<sub>max</sub> média e num aumento de 2,2 vezes da AUC<sub>inf</sub> média em comparação com os indivíduos que receberam uma única dose de gilteritinib isolado. A exposição ao gilteritinib aumentou aproximadamente 1,5 vezes nos doentes com LMA em recaída ou refratária quando administrado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A, da gp-P e/ou da BCRP (ver secção 4.4).

#### Efeitos de Xospata noutros medicamentos

##### *Gilteritinib enquanto indutor ou inibidor*

Gilteritinib não é um inibidor ou indutor do CYP3A4 ou um inibidor do MATE1 *in vivo*. A farmacocinética de midazolam (um substrato sensível do CYP3A4) não foi significativamente afetada (C<sub>max</sub> e AUC aumentaram aproximadamente 10%) após a administração única diária de gilteritinib (300 mg) durante 15 dias em doentes com LMA em recaída ou refratária com mutação FLT3. Adicionalmente, a farmacocinética de cefalexina (um substrato sensível do MATE1) não foi significativamente afetada (C<sub>max</sub> e AUC diminuíram menos de 10%) após a administração única diária

de gilteritinib (200 mg) durante 15 dias em doentes com LMA em recaída ou refratária com mutação FLT3.

Gilteritinib é um inibidor *in vitro* da gp-P, da BCRP e da OCT1. Uma vez que não existem dados clínicos disponíveis, não pode ser excluída a possibilidade de gilteritinib inibir estes transportadores numa dose terapêutica. Recomenda-se precaução aquando da coadministração de gilteritinib com substratos da gp-P (por ex., digoxina, dabigatrano etexilato), da BCRP (por ex., mitoxantrona, metotrexato, rosuvastatina) e da OCT1 (por ex., metformina).

#### *Recetor 5HT<sub>2B</sub> ou recetor sigma não específico*

Com base nos dados *in vitro*, gilteritinib pode reduzir os efeitos dos medicamentos dirigidos ao recetor 5HT<sub>2B</sub> ou recetores sigma não específicos (inibidores seletivos da recaptção de serotonina por ex., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evitar a utilização concomitante destes medicamentos com gilteritinib salvo se a utilização for considerada essencial para o cuidado do doente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção feminina e masculina

É recomendada a realização de um teste de gravidez às mulheres com potencial reprodutivo sete dias antes do início do tratamento com gilteritinib. É recomendado que as mulheres com potencial para engravidar usem contraceção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante e até 6 meses após o tratamento. É desconhecido se gilteritinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais e portanto, as mulheres que usem contraceptivos hormonais devem adicionar um método contraceptivo de barreira. Os homens com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a usar contraceção eficaz durante o tratamento e ao longo de pelo menos 4 meses após a última dose de gilteritinib (ver secção 4.4).

### Gravidez

Gilteritinib pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de gilteritinib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos reprodutivos em ratos demonstraram que gilteritinib causou supressão do crescimento fetal, mortalidade embriofetal e teratogenicidade (ver secção 5.3). Gilteritinib não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção eficaz.

### Amamentação

Desconhece-se se gilteritinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados em animais disponíveis mostram a excreção de gilteritinib e dos seus metabolitos no leite de ratos fêmea lactantes e a distribuição nos tecidos de ratos recém-nascidos através do leite (ver secção 5.3).

O risco para crianças amamentadas não pode ser excluído. A amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com gilteritinib e durante pelo menos dois meses após a última dose.

### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de gilteritinib na fertilidade humana.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de gilteritinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas tonturas em doentes a tomar gilteritinib e devem ser tidas em consideração ao avaliar a capacidade do doente para conduzir ou usar máquinas (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

A segurança de Xospata foi avaliada em 319 doentes com LMA em recaída ou refratária que receberam pelo menos uma dose de 120 mg de gilteritinib.

As reações adversas mais frequentes com gilteritinib foram o aumento da alanina aminotransferase (ALT) (82,1%), aumento da aspartato aminotransferase (AST) (80,6%), aumento da fosfatase alcalina no sangue (68,7%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (53,9%), diarreia (35,1%), fadiga (30,4%), náuseas (29,8%), obstipação (28,2%), tosse (28,2%), edema periférico (24,1%), dispneia (24,1%), tonturas (20,4%), hipotensão (17,2%), dor nas extremidades (14,7%), astenia (13,8%), artralgia (12,5%) e mialgia (12,5%).

As reações adversas graves mais frequentes incluíram lesão renal aguda (6,6%), diarreia (4,7%), ALT aumentada (4,1%), dispneia (3,4%), AST aumentada (3,1%) e hipotensão (2,8%). Outras reações adversas graves clinicamente significativas incluíram síndrome de diferenciação (2,2%), intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (0,9%) e síndrome de encefalopatia posterior reversível (0,6%).

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas durante estudos clínicos encontram-se listadas em baixo, pelas Classes de sistemas de órgãos MedDRA e por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 2: Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b> Termos preferidos	<b>Todos os Graus %</b>	<b>Graus <math>\geq 3</math> %</b>	<b>Categoria de frequência</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Reação anafilática	1,3	1,3	Frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Tonturas	20,4	0,3	Muito frequentes
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	0,6	0,6	Pouco frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma	8,8	2,5	Frequentes
Derrame Pericárdico	4,1	0,9	Frequentes
Pericardite	1,6	0	Frequentes
Insuficiência cardíaca	1,3	1,3	Frequentes
<b>Vasculopatias</b>			
Hipotensão	17,2	7,2	Muito frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Tosse	28,2	0,3	Muito frequentes
Dispneia	24,1	4,4	Muito frequentes
Síndrome de diferenciação	3,4	2,2	Frequentes
<b>Doenças Gastrointestinais</b>			

Diarreia	35,1	4,1	Muito frequentes
Náuseas	29,8	1,9	Muito frequentes
Obstipação	28,2	0,6	Muito frequentes
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Alanina aminotransferase aumentada*	82,1	12,9	Muito frequentes
Aspartato aminotransferase aumentada*	80,6	10,3	Muito frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Creatina fosfoquinase no sangue aumentada*	53,9	6,3	Muito frequentes
Fosfatase alcalina no sangue aumentada*	68,7	1,6	Muito frequentes
Dor nas extremidades	14,7	0,6	Muito frequentes
Artralgia	12,5	1,3	Muito frequentes
Mialgia	12,5	0,3	Muito frequentes
Dor musculoesquelética	4,1	0,3	Frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Lesão renal aguda	6,6	2,2	Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Fadiga	30,4	3,1	Muito frequentes
Edema periférico	24,1	0,3	Muito frequentes
Astenia	13,8	2,5	Muito frequentes
Mal-estar geral	4,4	0	Frequentes

\*Frequência baseada em valores laboratoriais centrais.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Síndrome de diferenciação*

Dos 319 doentes tratados com Xospata nos ensaios clínicos, 11 (3%) apresentaram síndrome de diferenciação. A síndrome de diferenciação está associada a rápida proliferação e diferenciação das células mieloides e pode ser potencialmente fatal ou fatal se não for tratada. Os sintomas e observações clínicas da síndrome de diferenciação nos doentes tratados com Xospata incluíram febre, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensão, aumento rápido de peso, edema periférico, erupção cutânea e disfunção renal. Alguns casos apresentaram dermatose neutrofílica febril aguda concomitante. A síndrome de diferenciação ocorreu logo no primeiro dia e até 82 dias após o início do tratamento com Xospata e foi observado com ou sem leucocitose concomitante. Dos 11 doentes que apresentaram síndrome de diferenciação, 9 (82%) recuperaram após o tratamento ou após a interrupção da toma de Xospata. Para recomendações no caso de suspeita de síndrome de diferenciação, ver secções 4.2 e 4.4.

##### *SEPR*

Dos 319 doentes tratados com Xospata nos ensaios clínicos, 0,6% apresentaram síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). A SEPR é uma perturbação neurológica rara e reversível que se pode apresentar com sintomas de evolução rápida incluindo convulsões, cefaleias, confusão, perturbações visuais e neurológicas, com ou sem hipertensão associada. Os sintomas ficaram resolvidos após a descontinuação do tratamento (ver secções 4.2 e 4.4).

##### *Prolongamento do intervalo QT*

Dos 317 doentes tratados com Xospata com uma dose de 120 mg com um valor QTc após a linha de base nos ensaios clínicos, 4 doentes (1%) apresentaram um QTcF >500 msec. Adicionalmente, considerando todas as doses, 12 doentes (2,3%) com LMA em recaída/refratária apresentavam um intervalo QTcF máximo após a linha de base >500 msec (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto conhecido específico para Xospata. No caso de sobredosagem, o tratamento com Xospata deve ser interrompido. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais ou sintomas de reações adversas, devendo ser iniciado tratamento sintomático e de suporte adequado, tendo em consideração a semivida longa estimada em 113 horas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01XE13

#### Mecanismo de ação

O fumarato de gilteritinib é um inibidor FLT3 e AXL.

O gilteritinib inibe o recetor de sinalização da FLT3 e a proliferação nas células que expressam de forma exógena a FLT3 incluindo FLT3-ITD, FLT3-D835Y e FLT3-ITD-D835Y, e induz a apoptose nas células leucémicas que expressam FLT3-ITD.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com LMA em recaída ou refratária a receber gilteritinib 120 mg, a inibição substancial (> 90%) da fosforilação da FLT3 foi rápida (num período de 24 horas após a primeira dose) e sustentada, tal como caracterizado por um teste *ex vivo* da atividade plasmática inibitória (PIA).

#### Intervalo QT prolongado

Foi observado um aumento, associado à concentração, na alteração do QTcF desde a linha de base com todas as doses de gilteritinib, de 20 a 450 mg. A alteração média prevista do QTcF desde a linha de base na  $C_{max}$  média (282,0 ng/mL) no estado estacionário com a dose de 120 mg por dia foi de 4,96 mseg com um IC unilateral superior de 95% = 6,20 mseg.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *LMA em recaída ou refratária*

A eficácia e a segurança foram avaliadas no estudo ativo controlado de Fase 3 (2215-CL-0301).

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

O estudo ADMIRAL é um ensaio clínico de Fase 3, aberto, multicêntrico, aleatorizado de doentes adultos com LMA em recaída ou refratária com mutação FLT3, determinada pelo Ensaio de Mutação LeukoStrat® CDx FLT3. Neste estudo, 371 doentes foram aleatorizados numa relação 2:1 para receber gilteritinib ou uma das seguintes quimioterapias de resgate (247 no braço gilteritinib e 124 no braço de quimioterapia de resgate):

- citarabina 20 mg duas vezes por dia, por injeção subcutânea (SC) ou perfusão intravenosa (IV), durante 10 dias (dias 1 a 10) (LoDAC)
- azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, por via SC ou IV, durante 7 dias (dias 1 a 7)
- mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup>, etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> e citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, por via IV, durante 5 dias (dias 1 a 5) (MEC)
- fator de estimulação das colónias de granulócitos 300 mcg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, por via SC, durante 5 dias (dias 1 a 5), fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, por via IV, durante 5 dias (dias 2 a 6), citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, por via IV, durante 5 dias (dias 2 a 6), idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, por via IV, durante 3 dias (dias 2 a 4) (FLAG-Ida).

Os doentes incluídos estavam em recaída ou eram refratários após o tratamento de primeira linha para a LMA e foram estratificados por resposta ao tratamento prévio para a LMA e quimioterapia pré-selecionada, isto é, alta ou baixa intensidade. Enquanto o estudo incluiu doentes com várias alterações citogenéticas relacionadas com a LMA, doentes com leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA relacionada com terapêutica foram excluídos.

Dezasseis doentes foram aleatorizados, mas não tratados no estudo (1 doente no braço de gilteritinib e 15 doentes no braço de quimioterapia). Gilteritinib foi administrado por via oral na dose inicial de 120 mg por dia até ocorrer toxicidade inaceitável ou ausência de benefício clínico. Foram permitidas reduções da dose para gerir reações adversas e aumentos da dose para os doentes que não responderam à dose inicial de 120 mg.

Dos doentes que foram pré-selecionados para receber quimioterapia de resgate, 60,5% foram aleatorizados para alta intensidade e 39,5% para baixa intensidade. Foram administrados MEC e FLAG-Ida durante até dois ciclos, dependendo da resposta ao primeiro ciclo. Foram administrados LoDAC e azacitidina em ciclos contínuos de 4 semanas até ocorrer toxicidade inaceitável ou ausência de benefício clínico.

As características demográficas na linha de base estavam bem equilibradas nos dois braços de tratamento. A idade mediana no momento da aleatorização era de 62 anos (intervalo de 20 a 84 anos) no braço gilteritinib e de 62 anos (intervalo 19 a 85 anos) no braço de quimioterapia de resgate. No estudo, 42% dos doentes tinham 65 anos ou mais e 12% tinham 75 anos ou mais. Cinquenta e quatro por cento dos doentes eram do sexo feminino. A maioria dos doentes no estudo era caucasiana (59,3%); 27,5% asiática, 5,7% negra, 4% outras raças e 3,5% desconhecida. A maioria dos doentes (83,8%) apresentava uma pontuação do índice de desempenho ECOG de 0 ou 1. Os doentes apresentavam as seguintes mutações confirmadas: FLT3-ITD isolada (88,4%), FLT3-TKD isolada (8,4%) ou ambas FLT3-ITD e FLT3-TKD (1,9%). Doze por cento dos doentes receberam tratamento prévio com outro inibidor da FLT3. A maioria dos doentes apresentava LMA com risco citogenético intermédio (73%), 10% desfavorável, 1,3% favorável e 15,6% citogenética não classificada.

Antes do tratamento com gilteritinib, 39,4% dos doentes apresentavam LMA refratária primária e a maior parte destes doentes foram classificados como refratários após o ciclo 1 do tratamento de indução com quimioterapia, 19,7% com LMA em recaída após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) e 41% com LMA em recaída sem TCEH alogénico.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia para a análise final foi a OS na população com intenção de tratar (ITT), medida a partir da data de aleatorização até à morte por qualquer causa (número de eventos analisados foi de 261). Os doentes aleatorizados para o braço gilteritinib apresentavam uma sobrevivência significativamente mais longa em comparação com o braço da quimioterapia (HR 0,637; IC 95% 0,490 – 0,830; valor p unilateral: 0,0004). A OS mediana foi de 9,3 meses para os doentes a receber gilteritinib e de 5,6 meses para os doentes a receber quimioterapia. A eficácia foi suportada adicionalmente pela taxa de remissão completa (RC)/remissão completa com recuperação hematológica parcial (RCh) (Tabela 3, Figura 1).

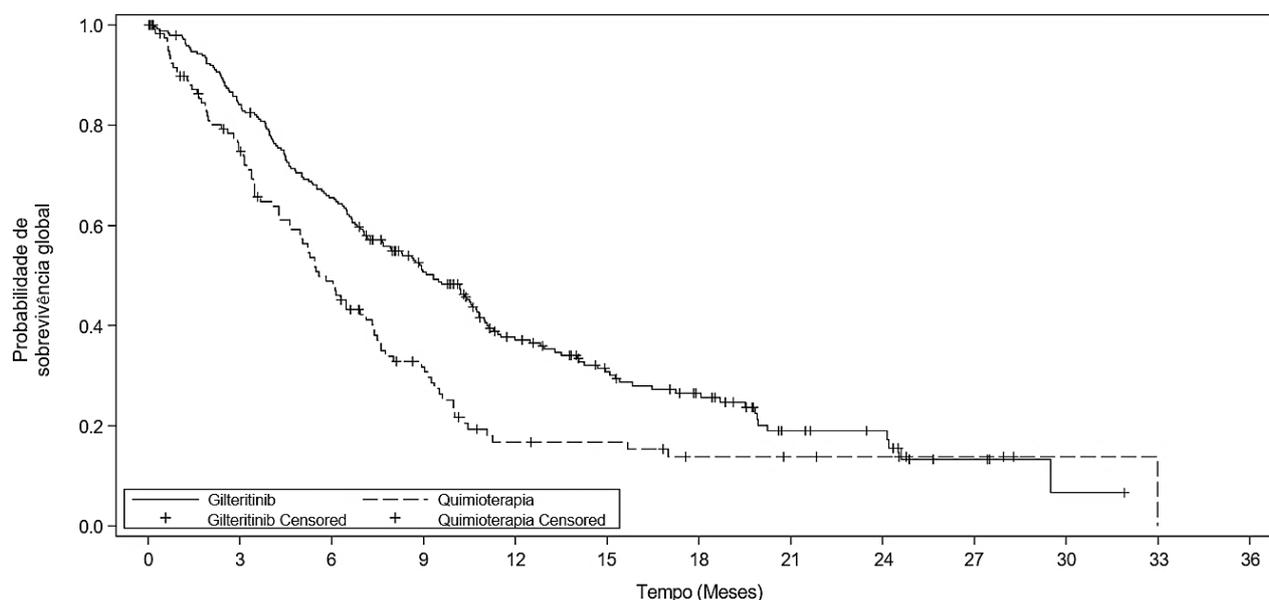
**Tabela 3: Sobrevivência global e remissão completa no estudo ADMIRAL, em doentes com LMA em recaída ou refratária.**

	<b>Gilteritinib (N=247)</b>	<b>Quimioterapia (N=124)</b>
<b>Sobrevivência Global</b>		
Mortes, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana em meses (IC 95%)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Taxa de risco (IC 95%)	0,637 (0,490; 0,830)	
Valor P (unilateral)	0,0004	
Taxa de sobrevivência a 1 ano, % (IC 95%)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
<b>Remissão 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 confiança

- RC foi definida como uma contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , diferencial da medula normal com  $< 5\%$  de blastos, tinham que ser independentes da transfusão de plaquetas e eritrócitos e sem evidência de leucemia extramedular.
- A taxa de IC 95% foi calculada usando o método exato com base na distribuição binomial.
- RCh foi definida como blastos da medula  $< 5\%$ , recuperação hematológica parcial, contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  e plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ , sem evidência de leucemia extramedular e não podia ter sido classificada como RC.

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier sobre a sobrevivência global no estudo ADMIRAL**



Número de doentes em risco

Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Quimioterapia	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

Para os doentes que atingiram uma RC/RCh, o tempo mediano até à primeira resposta foi de 3,7 meses (intervalo, 0,9 a 10,6 meses) no braço gilteritinib e 1,2 meses (intervalo: 1 a 2,6 meses) no braço da quimioterapia de resgate. O tempo mediano até à melhor resposta da RC/RCh foi de 3,8 meses (intervalo, 0,9 a 16 meses) no braço gilteritinib e 1,2 meses (intervalo: 1 a 2,6 meses) no braço da quimioterapia de resgate.

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

O estudo de suporte de escalonamento de dose de Fase 1/2 2215-CL-0101, incluiu 157 doentes com LMA com mutação FLT3 tratados com 1 ou > 1 linhas de tratamento anteriores no grupo da dose combinada (isto é, 80 mg, 120 mg ou 200 mg); 31,2% receberam 1 linha de tratamento prévia e 68,8% receberam > 1 linha de tratamento prévia.

A taxa de resposta (RC/RCh) observada no estudo 2215-CL-0101 nos doentes que receberam mais de 1 linha de tratamento anterior foi de 21,4% e 15,7% para a dose de 120 mg e para níveis de dose combinados, respetivamente. A OS mediana foi de 7,2 meses e 7,1 meses para a dose de 120 mg e para níveis de dose combinados, respetivamente.

### *População pediátrica*

A Agência Europeia de Medicamentos prorrogou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xospata em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da leucemia mieloide aguda (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral de gilteritinib, as concentrações plasmáticas máximas são observadas num  $t_{max}$  mediano de aproximadamente entre 4 e 6 horas em voluntários saudáveis e doentes com LMA em recaída ou refratária. Gilteritinib sofre absorção de primeira ordem com uma taxa de absorção estimada ( $k_a$ ) de  $0,43\text{ h}^{-1}$  com um desfaseamento de 0,34 horas com base no modelo farmacocinético da população. A concentração máxima mediana no estado estacionário ( $C_{max}$ ) é de  $282,0\text{ ng/mL}$  ( $CV\% = 50,8$ ), e a área sob a curva da concentração plasmática durante o intervalo entre doses de 24 horas ( $AUC_{0-24}$ ) é de  $6180\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$  ( $CV\% = 46,4$ ) após uma dose diária única de 120 mg de gilteritinib. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos num período de 15 dias após a dosagem única diária com uma acumulação aproximada de 10 vezes.

### *Efeito dos alimentos*

Em adultos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de gilteritinib diminuíram em aproximadamente 26% e menos de 10%, respetivamente, com a administração de uma dose única de 40 mg de gilteritinib com uma refeição rica em gordura, em comparação com a exposição a gilteritinib em jejum. O  $t_{max}$  mediano foi adiado 2 horas quando gilteritinib foi administrado com uma refeição rica em gordura.

### Distribuição

A estimativa do volume de distribuição central e periférico na população foi de 1092 L e 1100 L, respetivamente. Estes dados indicam que gilteritinib distribui-se extensamente fora do plasma, o que pode indicar uma distribuição extensa nos tecidos. A ligação *in vivo* às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 90% e gilteritinib liga-se principalmente à albumina.

### Biotransformação

Com base nos dados *in vitro*, gilteritinib é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Os metabolitos primários em humanos incluem M17 (formado via N-desalquilação e oxidação), M16 e M10 (ambos formados via N-desalquilação) e foram observados em animais. Nenhum destes três metabolitos ultrapassa os 10% da exposição global do fármaco. A atividade farmacológica dos metabolitos em relação aos recetores FLT3 e AXL é desconhecida.

## Interações medicamentosas com o transportador

As experiências *in vitro* demonstraram que gilteritinib é um substrato da gp-P e da BCRP. O gilteritinib pode potencialmente inibir a BCRP, a gp-P e a OCT1 em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.5).

## Eliminação

Após uma dose única de [<sup>14</sup>C]-gilteritinib, gilteritinib é principalmente excretado nas fezes com 64,5% da dose total administrada recuperada nas fezes. Aproximadamente 16,4% da dose total foi excretada na urina como fármaco inalterado e metabolitos. As concentrações plasmáticas de gilteritinib diminuíram de forma bi-exponencial, com uma semivida média estimada na população de 113 horas. A depuração aparente estimada (CL/F) com base no modelo farmacocinético da população é de 14,85 L/h.

## Linearidade/não linearidade

De um modo geral, gilteritinib apresentou uma farmacocinética linear e proporcional à dose após a administração em dose única ou doses múltiplas, em doses entre 20 e 450 mg em doentes com LMA em recaída ou refratária.

## Populações Especiais

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada para avaliar o impacto de covariáveis intrínsecas e extrínsecas na exposição prevista ao gilteritinib em doentes com LMA em recaída ou refratária. A análise de covariância indicou que a idade (20 a 90 anos), e o peso corporal (36 kg a 157 kg) foram estatisticamente significativos; no entanto, a alteração prevista na exposição ao gilteritinib foi inferior a duas vezes.

### *Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de gilteritinib foi estudado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) e moderado (Child-Pugh Classe B). Os resultados indicam uma exposição ao gilteritinib livre nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado comparável à observada nos indivíduos com função hepática normal. O efeito do compromisso hepático ligeiro [como definido pelo NCI-ODWG] na exposição ao gilteritinib também foi avaliado no modelo farmacocinético da população e os resultados demonstraram pouca diferença em termos da exposição ao gilteritinib prevista no estado estacionário em comparação com o doente típico com LMA em recaída ou refratária e função hepática normal.

Gilteritinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C).

### *Compromisso renal*

A farmacocinética de gilteritinib foi avaliada em cinco indivíduos com compromisso renal grave (CrCL 15 - <30 ml/min) e em quatro indivíduos com doença renal em fase terminal (CrCL <15 ml/min). Foi observado um aumento de 1,4 vezes na C<sub>max</sub> média e um aumento de 1,5 vezes na AUC<sub>inf</sub> média de gilteritinib em indivíduos com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal em comparação com indivíduos com função renal normal (n=8) (ver secções 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas em animais (farmacologia de segurança/toxicidade de dose repetida) sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

### Farmacologia de segurança

Em ratos, foram observadas uma diminuição da micção com doses de 30 mg/kg e superiores e uma diminuição da defecação com 100 mg/kg. Em cães, o resultado positivo de sangue oculto nas fezes foi observado com doses de 10 mg/kg e superiores, uma diminuição da concentração de cálcio no sangue com 30 mg/kg, e salivação e um aumento seguido de uma diminuição da concentração de cálcio no sangue com 100 mg/kg. Estas alterações foram observadas em níveis de exposição plasmática semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica. A possível relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

### Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os órgãos alvo de toxicidade foram o trato gastrointestinal (hemorragia em cães), sistema linfático e hematopoiético (necrose de linfócitos e hipocelularidade da medula óssea com alterações dos parâmetros hematológicos), visão (inflamação e opacidade da lente em ratos, alteração da cor do fundo do olho em cães, vacuolização da retina), pulmão (pneumonia intersticial em ratos e inflamação em cães), rins (alterações dos túbulos renais com uma reação positiva de sangue oculto na urina) e fígado (vacuolização de hepatócitos), bexiga (vacuolização epitelial), tecido epitelial (úlceras e inflamação), e fosfolipidose (pulmão e rins em ratos). Estas alterações foram observadas em níveis de exposição plasmática semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica. A reversibilidade da maioria das alterações foi indicada no final do período de recuperação de 4 semanas. A possível relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

### Genotoxicidade

Gilteritinib não induziu mutações genéticas ou anomalias cromossômicas *in vitro*. O teste do micronúcleo *in vivo* mostrou que gilteritinib tem potencial para induzir micronúcleos em ratinhos.

### Toxicidade reprodutiva

Gilteritinib mostrou supressão do crescimento fetal, e induziu morte embriofetal e teratogenicidade em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica. Foi verificado que gilteritinib atravessa a barreira placentária nos ratos, resultando na transferência de radioatividade para o feto semelhante ao observado no plasma materno.

Gilteritinib foi excretado no leite de ratos lactantes com concentrações superiores às do plasma materno. Gilteritinib foi distribuído através do leite materno para os diferentes tecidos em ratos lactantes, exceto o cérebro.

### Estudo de toxicidade em animais juvenis

No estudo de toxicidade em animais juvenis realizado em ratos, a dose letal mínima (2,5 mg/kg por dia) foi muito menor do que a de ratos adultos (20 mg/kg por dia). O trato gastrointestinal foi identificado como um dos órgãos alvo, tal como nos ratos adultos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Manitol (E421)  
Hidroxipropilcelulose  
Hidroxipropilcelulose, de baixa substituição  
Estearato de magnésio

#### Revestimento da película

Hipromelose  
Talco  
Macrogol  
Dióxido de titânio  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de condições de temperatura especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem ao abrigo da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

OPA/alumínio/PVC/blisters de alumínio contendo 21 comprimidos revestidos por película.

Cada embalagem contém 84 comprimidos revestidos por película.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1399/001

## **9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de outubro de 2019

Data da última renovação:

## **10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Anteriormente ao lançamento de Xospata cada Estado Membro Titular de AIM tem de acordar com a Autoridade Competente Nacional, o conteúdo e formato do material educacional para o médico, incluindo a comunicação nos media, modalidades de distribuição e outros aspetos do programa. O cartão de alerta ao doente irá estar integrado na rotulagem e o conteúdo será acordado como parte integrante da rotulagem (Anexo III).

O material educacional é destinado aos hematologistas que tratam doentes com leucemias incluindo LMA e doentes com LMA prescritos com Xospata para informar os prescritores e doentes relativamente à importância de identificar os riscos do síndrome de diferenciação.

O Titular de AIM deverá assegurar que em cada Estado Membro onde Xospata é comercializado, os hematologistas que potencialmente poderão prescrever Xospata e os doentes onde é expectável a utilização de Xospata são fornecidos com os seguintes materiais educacionais:

- Material educacional para o médico
- Cartão de alerta para o doente

Material educacional para o médico:

- Resumo das Características do Medicamento
- Material educacional para médicos prescritores:
  - Material educacional para médicos prescritores:
    - Informação sobre Xospata, incluindo a indicação aprovada de acordo com o RCM.
    - Descrição dos sinais e sintomas da síndrome de diferenciação.
    - Gestão da síndrome de diferenciação.

Pack de informação para o doente:

- Folheto informativo
- Cartão de alerta para o doente
  - Cartão de alerta para o doente:
    - Informação aos doentes que o tratamento com Xospata pode causar a síndrome de diferenciação.
    - Descrição dos sinais ou sintomas da preocupação de segurança e quando procurar atendimento médico em caso de suspeita de síndrome de diferenciação
    - Uma mensagem de alerta para profissionais de saúde que tratam o doente a qualquer momento, incluindo condições de emergência, informando que o doente está a usar o Xospata.
    - Detalhes de contacto do médico assistente que prescreveu Xospata.
    - A necessidade de ter o cartão o tempo todo e mostrar a qualquer profissional de saúde.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR COM *BLUE BOX*****1 NOME DO MEDICAMENTO**

Xospata 40 mg comprimidos revestidos por película  
gilteritinib

**2 DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de gilteritinib (como fumarato).

**3 LISTA DOS EXCIPIENTES****4 FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película.  
84 comprimidos revestidos por película

**5 MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração oral  
Não partir nem esmagar os comprimidos.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6 ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7 OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8 PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9 CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem original ao abrigo da luz.

**10 CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11 NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1399/001 84 comprimidos revestidos por película

**13 NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15 INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16 INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xospata 40 mg

**17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com um identificador único incluído.

**18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1 NOME DO MEDICAMENTO**

Xospata 40 mg comprimidos  
gilteritinib

**2 NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas

**3 PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4 NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5 OUTRAS**

## CONTEÚDO DO CARTÃO DE ALERTA AO DOENTE

### CARTÃO DE ALERTA AO DOENTE

#### XOSPATA (gilteritinib)

- Mantenha este cartão **sempre consigo**, principalmente quando viajar ou quando consultar outro médico.
- Certifique-se de mostrar este cartão a qualquer médico, farmacêutico ou enfermeiro para qualquer tratamento médico ou em qualquer visita ao hospital ou clínica.
- Entre em contacto com seu médico **imediatamente**, se desenvolver quaisquer efeitos indesejáveis, em particular os listados neste cartão.

### INFORMAÇÕES IMPORTANTES DE SEGURANÇA PARA O DOENTE

#### **Xospata pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo síndrome de diferenciação.**

A síndrome de diferenciação é uma condição que afeta as células sanguíneas e pode colocar a vida em risco ou levar à morte se não for tratada em tempo útil.

Fale **imediatamente** com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Febre
- Dificuldade respiratória
- Erupção cutânea
- Tonturas ou vertigens
- Aumento rápido de peso
- Inchaço dos braços ou pernas

A síndrome de diferenciação pode ocorrer em qualquer momento durante os primeiros 3 meses de tratamento ou logo no primeiro dia após o início do tratamento. A obtenção de tratamento médico precoce pode impedir que o problema se torne mais grave.

O seu médico irá monitorizá-lo, poderá interromper o tratamento e/ou poderá prescrever-lhe um medicamento para tratar essa condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, entre em contacto com seu médico.

### INFORMAÇÕES IMPORTANTES PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

- Este doente está a ser tratado com Xospata (gilteritinib), que pode causar síndrome de diferenciação.
- Os sintomas incluem febre, dispneia, derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipotensão, aumento rápido de peso, edema periférico, erupção cutânea e disfunção renal.
- Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, a terapêutica com corticosteroides deve ser iniciada juntamente com o monitorização hemodinâmica até resolução dos sintomas.
- Se persistirem sinais e/ou sintomas graves por mais de 48 horas após o início dos corticosteroides, Xospata deve ser interrompido até que os sinais e sintomas deixem de ser graves.

Por favor contacte o Hematologista/Oncologista do doente para obter mais informações e consulte as Informações do Medicamento gilteritinib disponíveis em <https://www.ema.europa.eu/>.

**O meu nome:** \_\_\_\_\_

**O meu número de contacto:** \_\_\_\_\_

**Contacto de emergência:** \_\_\_\_\_

**Número do contacto de emergência:** \_\_\_\_\_

**Nome do Hematologista/Oncologista/Enfermeiro de Oncologia:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto fora do horário de trabalho:** \_\_\_\_\_

**Nome do meu Hospital:** \_\_\_\_\_

**Número de contacto do meu Hospital:** \_\_\_\_\_

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o doente**  
**Xospata 40 mg comprimidos revestidos por película**  
gilteritinib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Xospata e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xospata
3. Como tomar Xospata
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xospata
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Xospata e para que é utilizado**

**O que é Xospata**

Xospata pertence a uma classe de medicamentos para o cancro designada inibidores da proteína quinase. Contém a substância ativa gilteritinib.

**Para que é utilizado Xospata**

Xospata é usado para tratar adultos com leucemia mieloide aguda (LMA), uma forma de cancro de determinados glóbulos brancos. Xospata é usado se a LMA apresentar uma alteração num gene chamado FLT3 e é administrado nos doentes quando a doença reaparece ou não melhorou após o tratamento prévio.

**Como atua Xospata**

Na LMA, os doentes desenvolvem um elevado número de glóbulos brancos anormais. Gilteritinib bloqueia a ação de determinadas enzimas (quinases) necessárias para que as células anormais se multipliquem e cresçam, impedindo o crescimento do cancro.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Xospata**

**Não tome Xospata**

- se tem alergia ao gilteritinib ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Advertências e precauções**

Fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

- se tiver algum dos seguintes sintomas: febre, dificuldade em respirar, erupção cutânea, tonturas ou vertigens, aumento rápido de peso, inchaço dos braços ou pernas. Estes poderão ser sinais de uma condição chamada síndrome de diferenciação (ver secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis). A síndrome de diferenciação pode ocorrer a qualquer momento durante os primeiros 3 meses de tratamento com Xospata e logo no primeiro dia após o início do tratamento. Se isso acontecer, o seu médico irá monitorizá-lo(a) e poderá dar-lhe algum medicamento para tratar a sua condição. O seu médico poderá interromper o tratamento com Xospata até que os sintomas tenham diminuído. Também encontrará estas informações no Cartão de Alerta ao Doente incluído na

embalagem. É importante que mantenha este Cartão de Alerta consigo e o mostre a qualquer profissional de saúde que consultar.

- se tiver convulsões ou se sentir um agravamento rápido dos sintomas, tais como dores de cabeça, diminuição da atenção, confusão, visão turva ou outros problemas de visão. Estes poderão ser sinais de uma condição chamada SERP (ver secção 4. - Efeitos indesejáveis possíveis). O seu médico poderá fazer-lhe um exame para verificar se desenvolveu SERP e irá interromper o tratamento com Xospata se se confirmar que tem SERP.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Xospata:

- se tiver uma perturbação do ritmo cardíaco, como batimento irregular ou uma condição chamada prolongamento do intervalo QT (ver secção 4. - Efeitos indesejáveis possíveis).
- se tiver história de níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue, uma vez que poderão aumentar o risco de ritmo cardíaco anormal.
- se tiver dor na região superior do abdómen e costas, náuseas e vômitos. Estes poderão ser sinal de uma inflamação do pâncreas (pancreatite).

### **Monitorização adicional durante o tratamento com Xospata**

O seu médico irá solicitar que realize regularmente análises ao sangue antes e durante o tratamento com Xospata. O seu médico também irá verificar regularmente a sua função cardíaca antes e durante o tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê Xospata a crianças e adolescentes com menos de 18 anos uma vez que não se sabe se é seguro e efetivo nesse grupo etário.

### **Outros medicamentos e Xospata**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Xospata pode afetar a forma como estes medicamentos atuam e estes medicamentos podem afetar a forma como Xospata atua.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos medicamentos que se seguem:

- medicamentos usados para tratar certos tipos de cancro tais como mitoxantrona ou metotrexato;
- medicamentos usados para tratar a tuberculose, como a rifampicina;
- medicamentos usados para tratar a epilepsia, como a fenitoína;
- medicamentos usados para tratar infeções fúngicas tais como voriconazol, posaconazol ou itraconazol;
- medicamentos usados para tratar infeções bacterianas tais como eritromicina, claritromicina ou azitromicina;
- medicamentos usados para tratar a pressão arterial elevada (hipertensão), tais como captopril ou carvedilol;
- medicamentos usados para tratar níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia) tais como metformina;
- medicamentos usados para reduzir os níveis de colesterol tais como rosuvastatina;
- medicamentos usados para tratar infeções com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), como ritonavir;
- medicamentos usados para tratar a depressão como o escitalopram, a fluoxetina ou a sertralina;
- medicamentos usados para tratar problemas cardíacos, como a digoxina;
- medicamentos usados para prevenir coágulos sanguíneos, como o dabigatrano etexilato;
- Hipericão (também chamado *Hypericum perforatum*), uma planta medicinal usada para tratar a depressão.

Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu médico poderá alterá-lo e prescrever-lhe um medicamento diferente durante o seu tratamento com Xospata.

### **Gravidez e amamentação**

Xospata pode causar danos no seu bebé em gestação pelo que não deverá ser usado durante a gravidez. Mulheres que estejam a tomar Xospata e que possam engravidar devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Xospata e ao longo de pelo menos 6 meses após a interrupção de Xospata. Se estiver a usar um método de contraceção hormonal, também tem de usar um método de barreira, como preservativo ou diafragma. Homens que estejam a tomar Xospata e cujas parceiras possam engravidar deverão usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Xospata e ao longo de pelo menos 4 meses após a interrupção do tratamento.

Desconhece-se se Xospata passa para o leite materno e possa causar danos no seu bebé. Não deverá amamentar durante o tratamento com Xospata e ao longo de pelo menos 2 meses após a interrupção do tratamento.

Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Poderá sentir tonturas depois de tomar Xospata. Se isso acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

## **3. Como tomar Xospata**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Xospata é tomado por via oral na forma de comprimidos.

O seu médico dir-lhe-á qual a dose de Xospata a tomar. A dose recomendada é de 120 mg (três comprimidos) uma vez por dia. O seu médico poderá decidir aumentar ou diminuir a sua dose ou interromper temporariamente o tratamento. Mantenha o tratamento na dose prescrita pelo seu médico.

### **Tomar Xospata**

- Tome Xospata uma vez por dia, sempre à mesma hora.
- Engula os comprimidos inteiros com água.
- Não parta nem esmague os comprimidos.
- Xospata pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Continue a tomar Xospata enquanto o seu médico lhe disser.

### **Se tomar mais Xospata do que deveria**

Se tomar mais comprimidos do que deveria, pare de tomar Xospata e contacte o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Xospata**

Se se esquecer de tomar Xospata à hora habitual, tome a sua dose habitual assim que se lembrar no mesmo dia e tome a dose seguinte, no dia seguinte, no horário habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Xospata**

Não pare de tomar este medicamento sem que o seu médico lhe diga para o fazer. A resposta pode demorar; portanto, continue a tomar Xospata enquanto o seu médico lhe indicar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Alguns efeitos indesejáveis possíveis poderão ser graves:**

- **Síndrome de diferenciação.** Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas: febre, dificuldade em respirar, erupção cutânea, tonturas ou vertigens, aumento rápido de peso, inchaço dos braços ou pernas. Estes poderão ser sinais de uma condição chamada síndrome de diferenciação (poderá afetar 1 em cada 10 pessoas).
- **Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SERP).** Contacte imediatamente o seu médico se tiver convulsões, rápido agravamento de dores de cabeça, confusão, ou outros problemas de visão. Foram notificados casos pouco frequentes de uma condição que envolve o cérebro, em doentes tratados com Xospata, chamada SERP (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- **Problemas com o ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT).** Contacte imediatamente o seu médico se sentir alterações do batimento cardíaco ou se tiver tonturas, vertigens ou desmaiar. Xospata pode causar um problema cardíaco chamado prolongamento do intervalo QT (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).

##### **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

##### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- diarreia
- náuseas
- obstipação
- cansaço
- inchaço devido a retenção de líquidos (edema)
- perda de energia, fraqueza (astenia)
- resultados anormais das análises sanguíneas: níveis elevados de creatina fosfoquinase no sangue (indicativo da função muscular ou cardíaca), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e/ou fosfatase alcalina no sangue (indicativo de função hepática)
- dor nos membros
- dor nas articulações (artralgia)
- dor muscular (mialgia)
- tosse
- falta de ar (dispneia)
- tonturas
- pressão arterial baixa (hipotensão)

##### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- acumulação de líquido em redor do coração, que, se for grave, pode diminuir a capacidade do coração bombear sangue (derrame pericárdico)
- uma sensação vaga de desconforto, de mal-estar (indisposição)
- uma reação alérgica potencialmente fatal, por ex.; inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária (reação anafilática)
- rigidez muscular
- menor volume de urina, inchaço nas pernas (sinais de lesão renal súbita)
- inflamação do coração (pericardite)
- insuficiência cardíaca

##### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Xospata

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na lamela, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem original ao abrigo da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Xospata

- A substância ativa é o gilteritinib. Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de gilteritinib (como fumarato).
- Os outros componentes são: manitol (E421), hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, estearato de magnésio, hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Xospata e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película (comprimidos) de Xospata 40 mg são redondos, amarelos claros, com o logótipo da companhia e '235' gravados num dos lados do comprimido.

Os comprimidos são disponibilizados em blisters e encontram-se disponíveis em embalagens com 84 comprimidos revestidos por película (4 blisters com 21 comprimidos revestidos por película cada).

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Dinamarca**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvia**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>