

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 17,7 mg кизартиниб (quizartinib) (като дихидрохлорид).

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 26,5 mg кизартиниб (quizartinib) (като дихидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки

Бели, с кръгла форма филмирани таблетки с диаметър 8,9 mm и с вдлъбнато релефно обозначение „DSC 511“ от едната страна.

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки

Жълти, с кръгла форма филмирани таблетки с диаметър 10,2 mm и с вдлъбнато релефно обозначение „DSC 512“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

VANFLYTA е показан в комбинация със стандартна индукционна терапия с цитарабин и антрациклин и стандартна консолидираща химиотерапия с цитарабин, последвани от поддържаща терапия с VANFLYTA прилаган самостоятелно, при възрастни пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (ОМЛ), която е положителна за FLT3-ITD (вътрешна тандемна дупликация [internal tandem duplication - ITD]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с VANFLYTA трябва да се започне от лекар с опит в употребата на противоракови терапии.

Преди да приемат VANFLYTA пациентите с ОМЛ трябва да имат потвърждение, че ОМЛ е положителна за FLT3-ITD, направено с помощта на медицинско изделие за *in vitro* диагностика

(*in vitro* diagnostic, IVD) с маркировка CE със съответно предназначение. Ако няма налично IVD с маркировка CE, потвърждението за ОМЛ, положителна за FLT3-ITD, трябва да бъде оценено с помощта на алтернативен валидиран тест.

Преди започване на лечението трябва да се направи ЕКГ и да се коригират отклоненията в електролитите (вж. точка 4.4).

Дозировка

VANFLYTA трябва да се прилага в комбинация със стандартна химиотерапия в доза 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) веднъж дневно в продължение на две седмици при всеки индукционен цикъл. За пациенти, които постигат пълна ремисия (complete remission, CR) или пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване (complete remission with incomplete haematologic recovery, CRi), VANFLYTA трябва да се прилага в доза 35,4 mg веднъж дневно в продължение на две седмици при всеки цикъл на консолидираща терапия, последвано от поддържаща терапия с VANFLYTA прилаган самостоятелно, която се започва с доза 26,5 mg веднъж дневно. След две седмици поддържащата доза трябва да се повиши до 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) веднъж дневно, ако QT интервалът, коригиран по формулата на Fridericia (QTcF), е ≤ 450 ms (вж. Таблица 2 и точка 4.4). Поддържащата терапия със самостоятелно средство може да бъде продължена за максимум 36 цикъла.

За допълнителна информация относно дозите за приложение вижте Таблицы 1 до 3.

Таблица 1: Схема на приложение

Започване на VANFLYTA	Индукция ^a	Консолидация ^b	Поддържане
	Начало в ден 8 (За схема на приложение 7 + 3) ^b	Начало в ден 6	Първи ден на поддържащата терапия
Доза	35,4 mg веднъж дневно.	35,4 mg веднъж дневно.	<ul style="list-style-type: none"> Начална доза 26,5 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, ако QTcF е ≤ 450 ms. След две седмици, ако QTcF е ≤ 450 ms, дозата трябва да се повиши на 53 mg веднъж дневно.
Продължителност (28-дневни цикли)	Две седмици във всеки цикъл	Две седмици във всеки цикъл	Веднъж дневно без прекъсване между циклите в продължение на 36 цикъла.

^a Пациентите могат да получат до 2 цикъла индукция.

^b Пациентите могат да получат до 4 цикъла консолидация.

^b При схемата 5 + 2 като втори индукционен цикъл VANFLYTA ще започне в ден 6.

Трансплантация на хематопоеични стволови клетки

При пациенти, които преминават към трансплантация на хематопоеични стволови клетки (ТХСК), VANFLYTA трябва да бъде спряна 7 дни преди началото на схема за кондициониране. VANFLYTA може да бъде подновен след завършване на трансплантацията в зависимост от броя на белите кръвни клетки и по усмотрение на лекуващия лекар при пациентите с достатъчно хематологично възстановяване и с реакция, наречена болест на присадката срещу реципиента (graft versus host disease, GVHD) \leq степен 2, които не изискват започване на нова системна терапия за GVHD в рамките на 21 дни, според описаните по-горе препоръки за дозиране.

Промени на дозата

VANFLYTA трябва да се започне само ако QTcF е ≤ 450 ms (вж. точка 4.4).

За промени на препоръчителната доза поради нежелани реакции вижте Таблица 2. За корекции на дозата поради нежелани реакции и/или съпътстваща употреба със силни инхибитори на СУРЗА вижте Таблица 3.

Таблица 2: Промени на препоръчителната доза при нежелани реакции

Нежелана реакция	Препоръчително действие
QTcF 450-480 ms (Степен 1)	<ul style="list-style-type: none"> Продължете с дозата VANFLYTA.
QTcF 481-500 ms (Степен 2)	<ul style="list-style-type: none"> Намалете дозата VANFLYTA (вж. Таблица 3) без прекъсване. Подновете VANFLYTA с предишната доза в следващия цикъл, ако QTcF е понижен до < 450 ms. Наблюдавайте внимателно пациента за удължаване на QT интервала през първия цикъл с повишената доза.
QTcF ≥ 501 ms (Степен 3)	<ul style="list-style-type: none"> Прекъснете VANFLYTA. Подновете VANFLYTA при намалена доза (вж. Таблица 3), когато QTcF се върне до < 450 ms. Не повишавайте до 53 mg веднъж дневно при поддържането, ако по време на индукционната терапия и/или консолидацията се е наблюдавал QTcF > 500 ms и ако се подозира, че това има връзка с VANFLYTA. Поддържайте дозата 26,5 mg веднъж дневно.
Рекурентен QTcF ≥ 501 m ^a (Степен 3)	<ul style="list-style-type: none"> Спрете окончателно VANFLYTA, ако QTcF > 500 ms се повтори въпреки подходящото понижаване на дозата и коригирането/елиминиранието на други рискови фактори (напр. отклонения в серумните електролити, съпътстващи лекарствени продукти, които удължават QT интервала).
Torsade de pointes, полиморфна вентрикуларна тахикардия; признаци/симптоми на сериозна аритмия (Степен 4)	<ul style="list-style-type: none"> Спрете окончателно VANFLYTA.
Степен 3 или 4 нехематологични нежелани реакции	<ul style="list-style-type: none"> Прекъснете VANFLYTA. Подновете лечението с предишната доза, ако нежеланата реакция се подобри до ≤ степен 1. Подновете лечението при намалена доза (вж. Таблица 3), ако нежеланата реакция се подобри до < степен 3. Спрете окончателно, ако нежеланата реакция степен 3 или 4 персистира и след 28 дни и ако се подозира, че това има връзка с VANFLYTA.
Персистираща неутропения или тромбоцитопения от степен 4 без активно заболяване на костния мозък	<ul style="list-style-type: none"> Намалете дозата (вж. Таблица 3).

Степените съответстват на критериите за обща терминология за нежелани събития на Националния институт за рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) версия 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Корекции на дозата при нежелани реакции и/или съпътстваща употреба със силни инхибитори на СУРЗА

Таблица 3: Корекции на дозата по фази при нежелани реакции и/или съпътстваща употреба със силни инхибитори на СУРЗА по време на лечението с VANFLYTA

Фаза на лечение	Пълна доза	Намаляване на дозата		
		Нежелана реакция	Съпътстващ и силни инхибитори на СУРЗА	Нежелана реакция и съпътстващи силни инхибитори на СУРЗА
Индукция или консолидация	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Прекъсване
Поддържане (първите две седмици)	26,5 mg	Прекъсване	17,7 mg	Прекъсване
Поддържане (след две седмици)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Пропусната доза или повръщане

Ако се пропусне или не се приеме в обичайното време доза VANFLYTA, пациентът трябва да приеме дозата веднага, щом е възможно, на същия ден и да се върне към обичайната схема на следващия ден. Пациентът не трябва да приема две дози в един и същ ден.

Ако пациентът повръща след приемане на VANFLYTA, той не трябва да приема допълнителна доза на този ден, а да приеме следващата доза на следващия ден в обичайното време.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

VANFLYTA не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане, тъй като безопасността и ефикасността не са оценени при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

VANFLYTA не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CLCr < 30 ml/min, изчислена по Cockcroft-Gault), тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази популация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на VANFLYTA при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.

Начин на приложение

VANFLYTA е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат приблизително по едно и също време всеки ден със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Вроден синдром на удължен QT интервал (вж. точка 4.4).
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Удължаване на QTc интервала

Кизартиниб се асоциира с удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8). Удължаването на QTc интервала може да повиши риска от вентрикуларни аритмии или torsade de pointes. Пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал и/или минала анамнеза за torsade de pointes са изключени от програмата за разработване на кизартиниб. VANFLYTA не трябва да се употребява при пациенти с вроден синдром на удължен QT.

VANFLYTA трябва да се използва предпазливо при пациенти, които са със значителен риск да получат удължаване на QTc интервала. Те включват пациенти с неконтролирано или значително сърдечно-съдово заболяване (напр. анамнеза за сърдечен блок от втора или трета степен (без пейсмейкър), инфаркт на миокарда в рамките на 6 месеца, неконтролирана ангина пекторис, неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за клинично значими вентрикуларни аритмии или torsade de pointes) и пациенти, получаващи съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала. Електролитите трябва да се поддържат в нормалния диапазон (вж. точка 4.2).

Не започвайте лечение с VANFLYTA, ако QTcF интервалът е по-голям от 450 ms.

По време на индукцията и консолидацията ЕКГ трябва да се прави преди започване и след това веднъж седмично по време на лечението с кизартиниб или по-често, както е клинично показано.

По време на поддържащата терапия трябва да се прави ЕКГ преди започване и след това веднъж седмично за първия месец след започване на приложението и увеличаване на дозата и след това както е клинично показано. Поддържащата начална доза не трябва да се увеличава, ако QTcF интервалът е по-голям от 450 ms (вж. Таблица 1).

Спрете окончателно VANFLYTA при пациенти, които получат удължаване на QTc интервала с признаци или симптоми на животозастрашаваща аритмия (вж. точка 4.2).

ЕКГ наблюдение на QT интервала трябва да се извършва по-често при пациенти, които са в значителен риск да получат удължаване на QTc интервала и torsade de pointes.

Преди и по време на лечението с VANFLYTA трябва да се извършва наблюдение и корекция на хипокалиемията и хипомагнезиемията. Необходимо е по-често наблюдение на електролитите и ЕКГ при пациенти, които получават диария или повръщане.

Наблюдение чрез ЕКГ при лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Пациентите трябва да се наблюдават по-често с ЕКГ, ако се налага едновременно приложение на VANFLYTA с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A

Дозата VANFLYTA трябва да се намали, когато се използва едновременно със силни инхибитори на CYP3A, тъй като те могат да увеличат експозицията на кизартиниб (вж. точка 4.2 и 4.5).

Инфекции при пациенти в старческа възраст

Инфекции с летален изход възникват по-често с кизартиниб при пациенти в старческа възраст (т.е. по-възрастни от 65 години) в сравнение с по-младите пациенти, особено в ранния период на лечение. Пациентите, по-възрастни от 65 години, трябва да се наблюдават внимателно за възникване на тежки инфекции по време на индукцията.

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

На базата на находките при животни кизартиниб може да причини ембрио-фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена. На жените с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението с VANFLYTA. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с VANFLYTA и за най-малко 7 месеца след последната доза. Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с VANFLYTA и за най-малко 4 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с VANFLYTA. На пациента ще бъде предоставена с всяка рецепта карта на пациента (включена в опаковката на лекарствения продукт).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Кизартиниб и неговият активен метаболит AC886 се метаболизират основно от CYP3A *in vitro*.

Ефект на други лекарствени продукти върху VANFLYTA

Силни инхибитори на CYP3A/P-гликопротеин (P-gp)

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg два пъти дневно в продължение на 28 дни), силен инхибитор на CYP3A/P-gp, с единична доза VANFLYTA повишава максималната плазмена концентрация на кизартиниб (C_{max}) и площта под кривата (AUC_{inf}) съответно с 1,17 пъти и 1,94 пъти и намалява AC886 C_{max} и AUC_{inf} съответно с 2,5 пъти и 1,18 пъти в сравнение само с VANFLYTA. В стационарно състояние е изчислено, че експозицията на кизартиниб (C_{max} и AUC_{0-24h}) се повишава съответно с 1,86 пъти и 1,96 пъти, а експозицията на AC886 (C_{max} и AUC_{0-24h}) се понижава съответно с 1,22 пъти и 1,17 пъти. Повишената експозиция на кизартиниб може да увеличи риска от токсичност.

Дозата VANFLYTA трябва да се понижи, както е показано в таблицата по-долу, ако не може да се избегне съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP3A. За повече информация относно корекции на дозата вижте Таблица 3 в точка 4.2.

Пълна доза	Понижаване на дозата при съпътстваща употреба със силни инхибитори на CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Примери за силни инхибитори на CYP3A/P-gp са итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазодон, телитромицин и антиретровирусни лекарствени продукти (някои

лекарства, използвани за лечение на HIV, могат или да повишат риска от нежелани реакции (напр. ритонавир), или да намалят ефективността (напр. ефавиренц или етравирин) на VANFLYTA).

Умерени инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на флуконазол (200 mg два пъти дневно в продължение на 28 дни), умерен инхибитор на CYP3A, с единична доза VANFLYTA повишава C_{max} на кизартиниб и AC886 съответно 1,11 пъти и 1,02 пъти, а AUC_{inf} съответно 1,20 пъти и 1,14 пъти. Тази промяна не се счита за клинично значима. Не се препоръчва промяна на дозата.

Силни или умерени индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на ефавиренц (въвеждащо лечение с 600 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни), умерен индуктор на CYP3A, с единична доза VANFLYTA понижава C_{max} и AUC_{inf} на кизартиниб съответно приблизително 1,18 пъти и 9,7 пъти в сравнение с VANFLYTA, прилаган самостоятелно. C_{max} и AUC_{inf} на AC886 намаляват съответно приблизително 3,1 пъти и 26 пъти (вж. точка 5.2).

Понижената експозиция на кизартиниб може да доведе до намалена ефикасност. Едновременното приложение на VANFLYTA със силни или умерени индуктори на CYP3A трябва да се избягва.

Примери за силни индуктори на CYP3A4 са апалутамид, карбамазепин, ензалутамид, митотан, фенитоин, рифампицин и някои билкови лекарствени продукти като жълт кантарион (познат също като *Hypericum perforatum*). Примери за умерени индуктори на CYP3A4 са ефавиренц, босентан, етравирин, фенобарбитал и примидон.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Едновременното приложение на VANFLYTA с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала, може допълнително да увеличи честотата на удължаване на QT интервала. Примерите на лекарствени продукти, които удължават QT интервала, включват, но без да се ограничават, противогъбични азоли, ондансетрон, гранисетрон, азитромицин, пентамидин, доксициклин, моксифлоксацин, атоваквион, прохлорперазин и такролимус. Трябва да се подхожда предпазливо, когато едновременно с VANFLYTA се прилагат лекарствени продукти, които удължават QT интервала (вж. точка 4.4).

Средства, намаляващи стомашната киселина

Инхибиторът на протонната помпа лансопризол понижава C_{max} на кизартиниб 1,16 пъти и AUC_{inf} - 1,05 пъти. Това понижение на абсорбцията на кизартиниб не се счита клинично значимо. Не се препоръчва промяна на дозата.

Ефект на VANFLYTA върху други лекарствени продукти

Субстрати на P-гликопротеин (P-gp)

Едновременното приложение на кизартиниб и дабигатран етексилат (субстрат на P-gp) повишава C_{max} на общия и свободния дабигатран съответно 1,12 пъти и 1,13 пъти и повишава AUC_{inf} на общия и свободния дабигатран съответно 1,13 пъти и 1,11 пъти (вж. точка 5.2). Кизартиниб е слаб инхибитор на P-gp и не се препоръчва промяна на дозата, когато субстратите на P-gp се прилагат едновременно с VANFLYTA.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция за мъжете и жените

На жените с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението с VANFLYTA.

Кизартиниб може да причини ембрио-фетално увреждане, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 5.3), затова жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с VANFLYTA и за най-малко 7 месеца след последната доза.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с VANFLYTA и за най-малко 4 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на кизартиниб при бременни жени. На базата на находките при животни кизартиниб може да причини ембрио-фетална токсичност, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 5.3).

VANFLYTA не трябва да се прилага по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение. Бременните жени трябва да бъдат уведомяти за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали кизартиниб или неговите активни метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции при кърмачетата жените не трябва да кърмят по време на лечението с VANFLYTA и за най-малко 5 седмици след последната доза (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват данни при хората за ефекта на кизартиниб върху фертилитета. На базата на находките при животни мъжкият и женският фертилитет могат да бъдат увредени от лечението с VANFLYTA (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VANFLYTA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са повишена аланин аминотрансфераза (58,9%), понижен брой тромбоцити (40,0%), понижен хемоглобин (37,4%), диария (37,0%), гадене (34,0%), коремна болка (29,4%), главоболие (27,5%), повръщане (24,5%) и понижен брой неутрофили (21,9%).

Най-честите нежелани реакции степен 3 или 4 са понижен брой тромбоцити (40%), понижен хемоглобин (35,5%), понижен брой неутрофили (21,5%), повишена аланин аминотрансфераза (12,1%), бактериемия (7,2%) и гъбични инфекции (5,7%). Най-честите сериозни нежелани реакции в рамките на VANFLYTA са неутропения (3,0%), гъбични инфекции (2,3%) и херпесни инфекции (2,3%). Нежелани реакции с летален изход са гъбични инфекции (0,8%) и сърдечен арест (0,4%).

Най-честите нежелани реакции, свързани с прекъсване на приема на VANFLYTA, са неутропения (10,6%), тромбоцитопения (4,5%) и удължен QT интервал при електрокардиограма (2,6%). Най-честите нежелани реакции, свързани с понижаване на дозата, са неутропения (9,1%), тромбоцитопения (4,5%) и удължен QT интервал при електрокардиограма (3,8%).

Най-честата нежелана реакция, свързана с окончателно спиране на VANFLYTA, е тромбоцитопения (1,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на VANFLYTA е проучена в QuANTUM-First, едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, положителна за FLT3-ITD.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) в съответствие с MedDRA. В рамките на всеки СОК нежеланите реакции са подредени по честота, като най-напред са най-честите реакции, и е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 4: Нежелана реакция

Нежелана реакция	Всички степени %	Степен 3 или 4 %	Категория за честота (Всички степенни)
Инфекции и инфестации			
Инфекция на горните дихателни пътища ^a	18,1	1,9	Много чести
Гъбични инфекции ^b	15,1	5,7	Много чести
Херпесни инфекции ^b	14,0	3,0	Много чести
Бактериемия ^г	11,3	7,2	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Тромбоцитопения ^д	40,0	40,0	Много чести
Анемия ^д	37,4	35,5	Много чести
Неутропения ^д	21,9	21,5	Много чести
Панцитопения	2,6	2,3	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижен апетит	17,4	4,9	Много чести
Нарушения на нервната система			
Главоболие ^е	27,5	0	Много чести
Сърдечни нарушения			
Сърдечен арест ^ж	0,8	0,4	Нечести
Вентрикуларна фибрилация ^ж	0,4	0,4	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	15,1	1,1	Много чести
Стомашно-чревни нарушения			
Диария ^з	37,0	3,8	Много чести
Гадене	34,0	1,5	Много чести
Коремна болка ^и	29,4	2,3	Много чести
Повръщане	24,5	0	Много чести
Диспепсия	11,3	0,4	Много чести
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена ALT ^л	58,9	12,1	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Едем ^и	18,9	0,4	Много чести
Изследвания			
Удължен QT при електрокардиограма ^к	14,0	3,0	Много чести

Стандартна химиотерапия = цитарабин (цитозин арабинозид) и антрациклин (даунорубицин или идарубицин).

- ^a Инфекциите на горните дихателни пътища включват инфекция на горните дихателни пътища, назофаринит, синусит, ринит, тонзилит, ларингофарингит, бактериален фарингит, фаринготонзилит, вирусен фарингит и остър синусит.
- ^b Гъбичните инфекции включват орална кандидоза, бронхопулмонална аспергилоза, гъбична инфекция, кандидоза на вулвата и вагината, аспергилоза, гъбична инфекция на долните дихателни пътища, орална гъбична инфекция, кандидозна инфекция, гъбична инфекция на кожата, мукормикоза, ороларингеална кандидоза, орална аспергилоза, чернодробна гъбична инфекция, хепатоспленична кандидоза, онихомикоза, фунгемия, системна кандидоза и системна микоза.
- ^b Херпесните инфекции включват орален херпес, херпес зостер, херпес-вирусни инфекции, херпес симплекс, инфекция с човешки херпесвирус 6, генитален херпес и херпес-вирусен дерматит.
- ^f Бактериемия включва бактериемия, бактериемия, причинена от *Klebsiella*, стафилококова бактериемия, ентерококова бактериемия, стрептококова бактериемия, бактериемия, свързана с изделие/устройство, бактериемия, причинена от *Escherichia*, бактериемия причинена от *Corynebacterium* и псевдомонасна бактериемия.
- ^d Термини, основани на лабораторни данни.
- ^c Главоболие включва главоболие, тензионно главоболие и мигрена.
- ^ж Един участник получава две събития (вентрикуларна фибриляция и сърдечен арест).
- ^з Диария включва диария и хеморагична диария.
- ^и Коремна болка включва коремна болка, болка в горната част на стомаха, дискомфорт в корема, болка в долната част на корема и болка в стомашно-чревния тракт
- ⁱⁱ Едем включва периферен едем, лицев едем, едем, претоварване с течности, генерализиран едем, периферен оток, локализиран едем и оток на лицето.
- ^к Удължен QT при електрокардиограмата включва удължен QT интервал при електрокардиограмата и отклонения в QT интервала при електрокардиограмата.

Описание на подбрани нежелани реакции

Сърдечни нарушения

Кизартиниб удължава QT интервала при ЕКГ. Възникващи при лечението нежелани реакции на удължаване на QT интервала от всяка степен се съобщават при 14,0% от лекуваните с VANFLYTA пациенти, а 3,0% от пациентите получават реакции степен 3 или по-тежки. Удължаването на QT интервала се свързва с понижаване на дозата при 10 (3,8%) пациенти, прекъсване на приема при 7 (2,6%) пациенти и спиране при 2 (0,8%) пациенти. QTcF > 500 ms се среща при 2,3% от пациентите въз основа на централен преглед на данните от ЕКГ. Двама (0,8%) пациенти, лекувани с VANFLYTA, получават сърдечен арест със записана вентрикуларна фибриляция, единият с летален изход, и двамата с тежка хипокалиемия. Преди и по време на лечението с VANFLYTA трябва да се правят електрокардиограми, да се извършва наблюдение и корекция на хипокалиемията и хипомагниемията. За корекция на дозата при пациенти с удължаване на QT интервала вижте точка 4.2.

Други специални популации

Старческа възраст

Летални инфекции възникват по-често с кизартиниб при възрастни пациенти (т.е. над 65 години) в сравнение с по-млади пациенти (13% спрямо 5,7%), особено в ранната фаза на лечението.

Пациентите, по-възрастни от 65 години, трябва да се наблюдават внимателно за възникване на тежки инфекции по време на индукцията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма известен антидот за предозирането на VANFLYTA. При значително предозиране трябва да се осигурят подкрепящи мерки според случая, като се прекъсне лечението и се извърши оценка на хематологията и наблюдение чрез ЕКГ, а така също се обърне внимание на серумните електролити и съпътстващи лекарствени продукти, които могат да предразположат пациентите към удължаване на QT интервала и/или torsade de pointes. На пациентите трябва да бъдат оказани симптоматични и поддържащи грижи (вж. точка 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EX11

Механизъм на действие

Кизартиниб е инхибитор на рецептора на FLT3 тирозин киназа. Кизартиниб и неговият основен метаболит AC886 се свързват конкурентно към свързващия аденозин трифосфат (АТФ) джоб на FLT3 с висок афинитет. Кизартиниб и AC886 потискат активността на FLT3 киназата, като предотвратяват автофосфорилирането на рецептора, като по този начин инхибират допълнително низходящото сигнализиране на FLT3 рецептора и блокират FLT3-ITD-зависимата пролиферация на клетките.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Анализът експозиция-отговор в QuANTUM-First прогнозира зависимо от концентрацията удължаване на QTcF интервала с 24,1 ms [горна граница на двустранен 90% доверителен интервал (ДИ): 26,6 ms] при C_{max} на кизартиниб в стационарно състояние (53 mg) по време на поддържащата терапия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на кизартиниб спрямо плацебо са проучени в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване QuANTUM-First. В проучването са включени 539 възрастни пациенти на възраст между 18 и 75 години (25% са на 65 или повече години), които са новодиагностицирани с ОМЛ положителна за FLT3-ITD, определени проспективно от анализа за клиничното проучване. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават VANFLYTA 35,4 mg веднъж дневно (n = 268) или плацебо (n = 271) в продължение на две седмици във всеки цикъл в комбинация със стандартна химиотерапия (индукция, последвана от консолидация за повлияли се пациенти), последвано от поддържаща терапия с VANFLYTA прилаган самостоятелно (26,5 mg веднъж дневно в продължение на две седмици и 53 mg веднъж дневно след това) или плацебо за максимум 36 цикъла (28 дни/цикъл).

Пациентите получават до 2 цикъла индукционна химиотерапия или с даунорубин на дни 1, 2 и 3, или идарубин на дни 1, 2 и 3 и цитарабин в продължение на 7 дни, последвано от пост-ремисионна терапия, която се състои от максимум 4 цикъла консолидираща химиотерапия и/или ТХСК. Консолидиращата химиотерапия се състои от цитарабин на дни 1, 3 и 5. Пациентите, които продължават с ТХСК, спират да получават лечението по проучването 7 дни преди началото на схема за кондициониране. За препоръки за дозите вижте Кратката характеристика на продукта за даунорубин, идарубин и цитарабин.

Двете групи, рандомизирани за лечение, са добре балансирани по отношение на демографските характеристики на изходното ниво, характеристиките на заболяването и факторите за стратификация. За 539 пациенти медианата на възрастта е 56 години (диапазон 20-75 години), 26,1% от пациентите в рамото на кизартиниб и 24% от пациентите в групата на плацебо са на 65 и повече години; 54,5% са жени, а 45,5% са мъже; 59,7% са от бялата раса, 29,3% са азиатци, 1,3% са чернокожи или афро-американци, а 9,7% са от други раси. Осемдесет и четири процента от пациентите имат функционален статус на изходното ниво по скалата на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 или 1. Мнозинството от пациентите (72,4%) имат умерен цитогенетичен рисков статус на изходното ниво. Алелната честота на варианта FLT3-ITD (variant allele frequency, (VAF) е 3-25% при 35,6% от пациентите, по-голяма от 25-50% при 52,1% от пациентите и по-голяма от 50% при 12,1% от пациентите.

Първичният измерител за ефикасност е общата преживяемост (ОП), дефиниран като времето от рандомизацията до смърт по всякаква причина.

Проучването показва статистически значимо подобрение на ОП за рамото на кизартиниб (вж. Таблица 5 и Фигура 1). Медианата на времето за проследяване на проучването е 39,2 месеца.

Наблюдавана е разлика между рамото на кизартиниб спрямо рамото на плацебо при изчисленията на степените на преживяемост (95% ДИ) в основните времеви точки на 12, 24, 36 и 48 месеца (вж. Таблица 5).

Пълната ремисия (complete remission, CR) [95% ДИ] при кизартиниб е 54,9% (147/268) [48,7; 60,9] спрямо 55,4% (150/271) [49,2; 61,4] за плацебо.

Таблица 5: Резултати за ефикасност от QuANTUM-First (популация intent-to-treat)

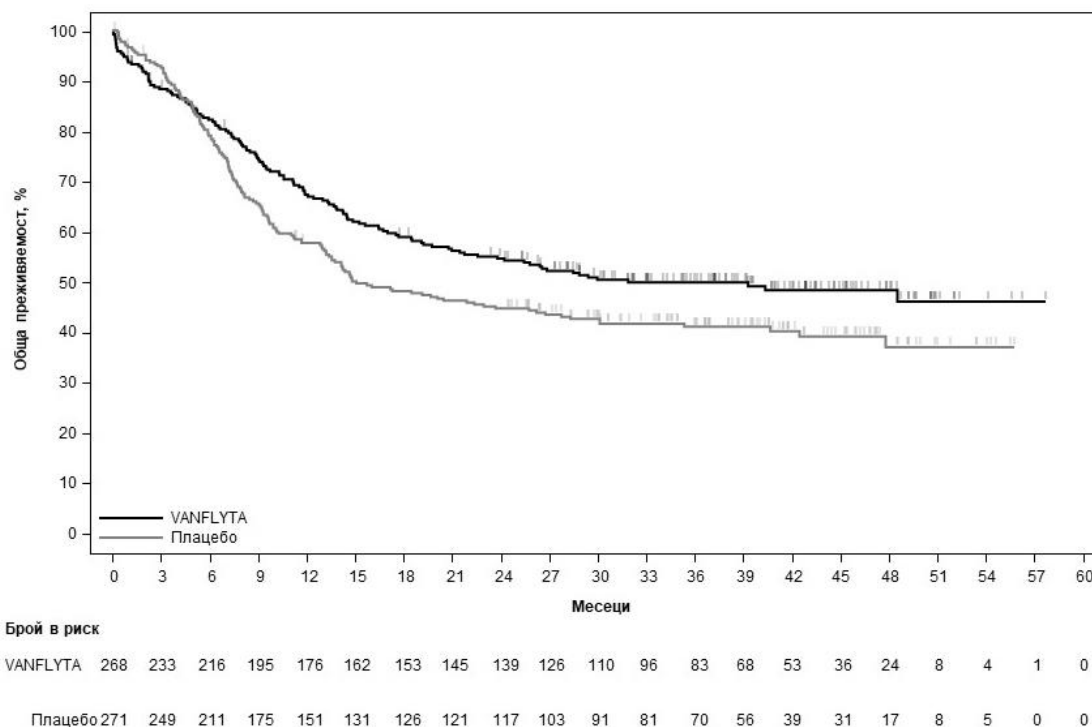
	Кизартиниб N = 268	Плацебо N = 271
ОП (месеци)		
Медиана (95% ДИ) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR ^б по отношение на плацебо (95% ДИ)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-стойност (двустранен стратифициран log-rank тест)	0,0324	
Степен на ОП (%) (95% ДИ)^a		
12 месеца	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 месеца	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 месеца	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 месеца	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

ДИ = доверителен интервал; NE = не може да бъде изчислено

^a Оценка по Kaplan-Meier

^б Коэффициентът на риска (HR) е на базата на стратифицирания регресионен модел на Cox.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в QuANTUM-First



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с VANFLYTA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на остра миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на кизартиниб и неговият активен метаболит AC886 са оценени при здрави възрастни доброволци (единична доза) и при пациенти с ОМЛ (стационарно състояние).

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на кизартиниб в таблетна форма е 71%. След перорално приложение на гладно времето за постигане на пиковата концентрация (медиана T_{max}) на кизартиниб и AC886, измерени след дозата, е съответно приблизително 4 часа (диапазон от 2 до 8 часа) и 5 до 6 часа (диапазон от 4 до 120 часа).

Приложението на кизартиниб с храна при здрави участници понижава C_{max} на кизартиниб с 1,09 пъти, повишава AUC_{inf} с 1,08 пъти, а t_{max} се забавя с два часа. Тези промени в експозицията не се считат за клинично значими. VANFLYTA може да се прилага със или без храна.

На базата на популационно фармакокинетично моделиране при новодиагностицирани пациенти с ОМЛ при 35,4 mg/ден в стационарно състояние по време на индукционната терапия средната геометрична стойност (%CV) на C_{max} за кизартиниб и AC886 е изчислена съответно на 140 ng/ml (71%) и 163 ng/ml (52%), а средната геометрична стойност (%CV) на AUC_{0-24h} е съответно 2 680 ng•h/ml (85%) и 3 590 ng•h/ml (51%).

По време на консолидиращата терапия с 35,4 mg/ден в стационарно състояние средната геометрична стойност (%CV) на C_{max} на кизартиниб и AC886 е изчислена съответно на

204 ng/ml (64%) и 172 ng/ml (47%), а средната геометрична стойност (%CV) на AUC_{0-24h} е съответно 3 930 ng•h/ml (78%) и 3 800 ng•h/ml (46%).

По време на поддържащата терапия с 53 mg/ден в стационарно състояние средната геометрична стойност (%CV) на C_{max} на кизартиниб и АС886 е изчислена съответно на 529 ng/ml (60%) и 262 ng/ml (48%), а средната геометрична стойност (%CV) на AUC_{0-24h} е съответно 10 200 ng•h/ml (75%) и 5 790 ng•h/ml (46%).

Разпределение

In vitro свързването на кизартиниб и АС886 с човешките плазмени протеини е по-голямо или равно на 99%.

Съотношението кръв-плазма за кизартиниб и АС886 зависи от концентрацията, показвайки сатурация на разпределението на еритроцитите. При клинично значими плазмени концентрации съотношението кръв-плазма е приблизително 1,3 за кизартиниб и приблизително 2,8 за АС886. Съотношението кръв-плазма за АС886 зависи също от хематокрита с тенденция за повишаване при по-високи нива на хематокрита.

Средногеометричният (%CV) обем на разпределение на кизартиниб при здрави доброволци се изчислява на 275 l (17%).

Биотрансформация

Кизартиниб се метаболизира основно от CYP3A4 и CYP3A5 *in vitro* чрез оксидативни пътища, при което се получава активният метаболит АС886, който след това се метаболизира от CYP3A4 и CYP3A5. Съотношението на AUC_{0-24h} на АС886 към кизартиниб в стационарно състояние по време на поддържащата терапия е 0,57.

Елиминиране

Средният (SD) ефективен полуживот ($t_{1/2}$) на кизартиниб и АС886 е съответно 81 часа (73) и 136 часа (113) при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ. Средните (SD) съотношения на кумулиране (AUC_{0-24h}) за кизартиниб и АС886 са съответно 5,4 (4,4) и 8,7 (6,8).

Кизартиниб и неговите метаболити се елиминират основно чрез хепатобилиарния път чрез екскреция главно с фецеса (76,3% от перорално приложената радиоактивна доза). Непромененият кизартиниб представлява приблизително 4% перорално приложената радиоактивна доза във фецеса. Бъбречната екскреция е незначителен път на елиминиране на приложената радиоактивна доза (< 2%).

Средногеометричният (%CV) общ телесен клирънс (CL) на кизартиниб при здрави доброволци се изчислява на 2,23 l/час (29%).

Линейност/нелинейност

Кизартиниб и АС886 демонстрират линейна кинетика в дозовия диапазон от 26,5 mg до 79,5 mg при здрави доброволци и 17,7 mg до 53 mg при пациенти с ОМЛ.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Възрастта (от 18 до 91 години), расовата принадлежност, полът, телесното тегло или бъбречното увреждане (CL_{cr} 30 до 89 ml/min, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault) нямат клинично значим ефект върху експозицията на кизартиниб и АС886 въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ.

Проучвания за взаимодействия с други лекарствени продукти

Транспортери

In vitro проучванията показват, че кизартиниб е субстрат за P-гр, но не и за BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 или MRP2. AC886 е субстрат за BCRP, но не и за OATP1B1, OATP1B3, MATE1 или MRP2. Но приложението на единична доза кизартиниб с кетоконазол, силен инхибитор и на CYP3A и на P-гр, повишава C_{max} на кизартиниб приблизително с 1,17 пъти, което предполага, че ефектът на P-гр е минимален. Докато корекция на дозата е необходима за съпътстващи силни инхибитори на CYP3A, много от които инхибират също и P-гр, не е необходима конкретна корекция на дозата за инхибитори на P-гр.

Субстрати на уридин дифосфат глюкуронозилтрансферази (UGT)1A1

Кизартиниб инхибира UGT1A1 при изчислен *in vitro* K_i 0,78 μ M. Въз основа на физиологично базиран фармакокинетичен (PBPK) анализ се прогнозира, че кизартиниб повишава C_{max} и AUC_{inf} на ралтегравир (субстрат на UGT1A1) с 1,03 пъти, което не се смята за клинично значимо.

Специални популации

Чернодробно увреждане

В едно проучване фаза 1 с единична доза (26,5 mg) е оценена фармакокинетиката на кизартиниб и AC886 при участници с лека (клас А по Child-Pugh А) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане и е направено сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Експозициите (C_{max} и AUC_{inf}) на кизартиниб и AC886 са подобни ($\leq 30\%$ разлика) във всички групи. Свързването с протеините на кизартиниб и AC886 не се повлиява от увредената чернодробна функция. Следователно, чернодробното увреждане няма клинично значим ефект върху експозицията на кизартиниб и AC886.

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не са включени в клиничните проучвания и поради това VANFLYTA не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Един популационен фармакокинетичен анализ на пациенти с ОМЛ с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (CL_{Cr} 30 до 89 ml/min) показва, че бъбречната функция не повлиява клирънса на кизартиниб и AC886. Следователно лека и умерена степен на бъбречно увреждане нямат клинично значим ефект върху експозицията на кизартиниб и AC886. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) не са включени в клиничните проучвания и поради това VANFLYTA не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията за генотоксичност кизартиниб е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации, но не и при тест за мутации на клетки от бозайник (тимидин киназа при миши лимфом) или при тест за мутация *in vivo* при трансгенни гризачи. Кизартиниб не е кластогенен и не индуцира полиплоидия при тест за хромозомна аберация и не е кластогенен или анеугенен при костно-мозъчен микронуклеарен тест с единична доза при плъхове. *In vivo* костно-мозъчен микронуклеарен тест при плъхове е неясен след 28 дни многократно приложение. След еднократна по-висока доза резултатът е отрицателен.

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с кизартиниб. Но в проучвания на токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни се наблюдават нежелани резултати. При женски плъхове се наблюдават овариални кисти и изменения на вагиналната лигавица при дози приблизително 10 пъти препоръчителната доза за хора (recommended human dose, RHD) на базата на AUC. Резултатите при женски маймуни включват атрофия на матката, яйчниците и влагалището, наблюдавани при дози приблизително 0,3 пъти RHD на базата на AUC. Съответните нива без наблюдавани нежелани ефекти (no observed adverse effect levels, NOAEL) за тези промени са съответно 1,5 пъти и 0,1 пъти RHD на базата на AUC. При мъжките плъхове се наблюдава дегенерация на семенните каналчета в тестиса и липса на сперма при приблизително 8 пъти RHD на базата на AUC. Резултатите при мъжки маймуни включват изчерпване на половите клетки в тестисите, наблюдавано при приблизително 0,5 пъти RHD на базата на AUC. Съответните NOAEL за тези промени са съответно 1,4 пъти и 0,1 пъти RHD на базата на AUC. След четириседмичен период на възстановяване всички тези резултати са обратими с изключение на измененията на вагиналната мукоза при женските плъхове.

В проучвания на ембрио-феталната токсичност се наблюдават ембрио-фетална смъртност и повишени постимплантационни загуби при дози, токсични за майката. Фетотоксичност (по-ниско тегло на фетусите, ефекти върху осификацията на скелета) и тератогенност (фетални аномалии, включително едем) се наблюдават при дози приблизително 3 пъти RHD на базата на AUC. NOAEL е 0,5 пъти RHD на базата на AUC. Смята се, че кизартиниб има тератогенен потенциал.

Токсикологични проучвания при животни

В проучвания за токсичност при многократно прилагане се наблюдава токсичност по отношение на хематопоеичните и лимфните органи, включително понижена хипоцелуларност на периферните кръвни клетки и костния мозък, чернодробна токсичност, включително повишени аминотрансферази, хепатоцелуларна некроза и отлагане на бирефрингентни кристали (кучета); и бъбречна токсичност, включително тубулна базофилия и отлагане на бирефрингентни кристали (мъжки плъхове). Промените са констатирани при приблизително съответно 0,4 пъти, 0,4 пъти и 9 пъти RHD на базата на AUC. Съответните NOAEL са съответно приблизително 0,1 пъти, 0,1 пъти и 1,5 пъти RHD на базата на AUC.

In vitro проучвания и проучвания за безопасност при животни

Във фармакологични проучвания за сърдечносъдова безопасност при маймуни-макаци кизартиниб довежда до удължаване на QT интервала при дози приблизително 2 пъти RHD от 53 mg/ден на базата на C_{max} . NOAEL е приблизително 0,4 пъти RHD на базата на C_{max} . Кизартиниб инхибира основно I_{Ks} с максимално инхибиране 67,5% при 2,9 μ M. Максималното инхибиране на I_{Ks} от AC886 е 26,9% при 2,9 μ M. Кизартиниб и AC886 при 3 μ M инхибират статистически значимо hERG токовете съответно с 16,4% и 12,0%. Нито кизартиниб, нито AC886 не инхибират I_{Na} , I_{Na-L} и I_{Ca-L} в никоя от изпитваните концентрации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Хидроксипропилбетадекс

Микрокристална целулоза (E460)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Триацетин (E1518)
Титанов диоксид (E171)

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката
Хидроксипропилбетадекс
Микрокристална целулоза (E460)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Триацетин (E1518)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий перфорирани блистери с единични дози.

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки

Картонени опаковки, съдържащи или 14 x 1, или 28 x 1 филмирани таблетки.

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки

Картонени опаковки, съдържащи 14 x 1, 28 x 1 или 56 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1768/001-005

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Преди пускането на пазара на VANFLYTA във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение и всички други аспекти от програмата с Националния компетентен орган.

Обучителната програма е предназначена да повиши информираността на предписващия лекар и на пациента/обгрижващото лице относно риска от сериозни НЛР, свързани с удължаване на QTc интервала, и действията, които трябва да се предприемат, за свеждане до минимум на проявата на риска при пациентите, получаващи VANFLYTA.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се пуска на пазара VANFLYTA, всички медицински специалисти и пациенти/обгрижващи лица, от които се очаква да предписват, отпускат и използват VANFLYTA, имат достъп до/са получили следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителен материал за лекаря:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Ръководство за медицинските специалисти ще съдържа следните основни елементи:

- Описание на сериозните НЛР, свързани с удължаване на QTc интервала, възникнали с кизартиниб
- Подробно описание на препоръчителната схема за дозиране на VANFLYTA: начална доза и критерии за увеличаване на дозата
- Подробно описание на прекъсването, намаляването на приема на VANFLYTA и спирането на лечението въз основа на продължителността на QTc интервала
- Промяната на дозата VANFLYTA за съпътстваща употреба със силни инхибитори на СYP3A
- Лечение с други съпътстващи лекарства, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала
- Честота на наблюдението с ЕКГ
- Наблюдение и контрол на серумните електролити

Информационен пакет за пациента:

- Листовка
- Карта на пациента:

Картата на пациента ще съдържа следните основни елементи:

- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, че лечението с VANFLYTA може да повиши риска от сериозни НЛР, свързани с удължаване на QTc интервала
- Важна информация за медицинските специалисти, които не участват в редовните грижи за пациента, относно лечението на пациента, свързано с удължаването на QTc интервала
- Важна информация за пациентите/обгрижващите ги лица за признаците или симптомите на сериозни НЛР, свързани с удължаване на QTc интервала, и кога да се търси помощта на медицински специалист
- Информация за контакт с лекаря, предписал VANFLYTA

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки
кизартиниб

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 17,7 mg кизартиниб (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 x 1 филмирани таблетки

28 x 1 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1768/001 14 x 1 филмирани таблетки
EU/1/23/1768/002 28 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

vanflyta 17,7 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VANFLYTA 17,7 mg таблетки
кизартиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi-Sankyo (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки
кизартиниб

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 26,5 mg кизартиниб (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1768/003 14 x 1 филмирани таблетки
EU/1/23/1768/004 28 x 1 филмирани таблетки
EU/1/23/1768/005 56 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

vanflyta 26,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VANFLYTA 26,5 mg таблетки
Кизартиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi-Sankyo (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

VANFLYTA

кизартиниб

- Моля, носете тази карта със себе си по всяко време.
- Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете, преди да започнете да приемате VANFLYTA и по време на лечението с VANFLYTA.
- Показвайте тази карта на всеки лекар, фармацевт или хирург преди всяка медицинска интервенция или лечение.

Информация за пациента

Име на пациента:

Дата на раждане:

При спешен случай, моля, свържете се с:

Име:

Телефонен номер:

Информация за лечението

(Да се попълни от лекаря или от пациента)

VANFLYTA е предписан като доза: mg един път дневно

Започнат на: /(мм/гг)

Информация за предписващия лекар

(Да се попълни от лекаря или от пациента)

За повече информация или при спешен случай, моля, свържете се с:

Име на лекаря:

Телефонен номер:

Листовка: информация за пациента

VANFLYTA може да причини отклонение на електрическата активност на сърцето Ви, наречено „удължен QT интервал“, което може да доведе до животозастрашаващо нарушение на сърдечния ритъм. Затова е много важно редовно да се проверява електрическата активност на сърцето Ви посредством електрокардиограма (ЕКГ).

Свържете се с вашия лекар незабавно, ако:

- се чувствате замаяни, вие Ви се свят или усещате слабост.
- почувствате промяна в сърдечния ритъм, например сърцебиене или отклонение в пулса. Може да усетите, че сърцето Ви бие много учестено, но може да почувствате и по-неспецифична или неясна промяна.
- получите припадък или загубите съзнание, дори и това да е само за много кратък период от време, например секунди.
- получите диария или повръщане или не сте в състояние да приемате достатъчно количество храна или течности.
- почувствате някаква друга внезапна промяна в състоянието Ви.
- Вашите лекарства ще бъдат променени от лекар, различен от лекаря, който Ви е предписал VANFLYTA.

Консултирайте се първо с Вашия лекар, преди да приемате VANFLYTA с всякакви други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта, или хранителни добавки, тъй като те могат да увеличат риска да развиете удължение на QT интервала.

Преди употреба прочетете листовката.

Важна информация за медицински специалисти

VANFLYTA се свързва с удължаване на QTc интервала, което може да повиши риска от вентрикуларни аритмии или torsade de pointes.

- Прекъснете VANFLYTA, ако QTcF е ≥ 501 ms и спрете окончателно, ако се свързва с torsade de pointes, полиморфна вентрикуларна тахикардия или признаци/симптоми на животозастрашаваща аритмия, VANFLYTA е противопоказан при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал.
- По време на лечението с VANFLYTA проверявайте серумните електролити и коригирайте всякаква хипокалиемия и хипомагнезиемия според случая.
- Избягвайте несъществени лекарства, които удължават QT интервала. Ако е неизбежно, следете често чрез ЕКГ.
- Дозата VANFLYTA трябва да се намали, когато се използва съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A.

За повече информация, моля, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП).

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

Daiichi-Sankyo (лого)

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

VANFLYTA 17,7 mg филмирани таблетки VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки кизартиниб (quizartinib)

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява VANFLYTA и за какво се използва

Какво представлява VANFLYTA

VANFLYTA съдържа активното вещество кизартиниб. Това е вид противораково лекарство, наречено „инхибитор на протеин киназата“. Лекарството се използва заедно с химиотерапия за лечение на възрастни, които имат остра миелоидна левкемия (ОМЛ, вид рак на кръвта) с мутация (промяна) на гена FLT3, наречена „FLT3-ITD“. Лечението с VANFLYTA може да бъде продължено и след трансплантация на костен мозък, когато пациентите са се възстановили достатъчно.

Вашият лекар ще изследва раковите Ви клетки за промени на гена FLT3, за да се търсят FLT3-ITD мутации предварително и да се провери дали VANFLYTA е точното лекарство за Вас.

Как действа VANFLYTA

При ОМЛ организмът произвежда голямо количество аномални бели кръвни клетки, които не съзряват, за да се превърнат в здрави клетки. VANFLYTA действа, като блокира действието на някои белтъци, наречени „тирозин кинази“ в тези аномални клетки. Това забавя или спира неконтролируемото делене и растеж на аномалните клетки и помага на незрелите клетки да се развият в нормални клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VANFLYTA

Не приемайте VANFLYTA

- ако сте алергични към кизаргиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако смятате, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.
- Ако сте родени със сърдечен проблем, наречен „синдром на удължен QT интервал" (отклонения в електрическата активност на сърцето, което засяга неговия ритъм).
- ако кърмите (вижте „Бременност, кърмене и фертилитет“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете VANFLYTA:

- ако сте имали или имате проблеми със сърцето, включително аритмия (отклонения в сърдечния ритъм), инфаркт на миокарда (сърдечен удар) в рамките на 6 месеца, застойна сърдечна недостатъчност (сърцето не изпомпва достатъчно добре), неконтролирана гръдна жаба (болка в гръдния кош) или неконтролирана хипертония (твърде високо кръвно налягане).
- ако са Ви казали, че имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта.
- ако приемате лекарства, които могат да удължат QT интервала (неравномерен сърдечен пулс; вижте „Други лекарства и VANFLYTA“).
- ако приемате силни инхибитори на СYP3A (вижте „Други лекарства и VANFLYTA“).
- ако имате или някога сте имали висока температура, кашлица, болка в гръдния кош, задъхване, умора или болка при уриниране.

Наблюдение по време на лечението с VANFLYTA

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще изследва редовно кръвта Ви по време на лечението с VANFLYTA, за да проверява Вашите кръвни клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) и електролити (като натрий, калий, магнезий, калций, хлориди и бикарбонат в кръвта). Вашият лекар ще проверява електролитите Ви по-често, ако имате диария или повръщане.

Електрокардиограма

Преди и по време на лечението Вашият лекар ще проверява сърцето Ви чрез електрокардиограма (ЕКГ), за да провери дали сърцето Ви бие нормално. ЕКГ ще Ви бъде правена отначало всяка седмица, а след това по-рядко по решение на Вашия лекар. Вашият лекар ще проверява сърцето Ви по-често, ако приемате други лекарства, които удължават QT интервала (вижте „Други лекарства и VANFLYTA“).

Инфекции при пациенти по-възрастни от 65 години

Пациентите в старческа възраст са в повишен риск от много сериозни инфекции в сравнение с по-младите пациенти, особено в ранния период на лечението. Ако сте по-възрастни от 65 години, ще бъдете внимателно наблюдавани за възникване на тежки инфекции по време на индукцията.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години, защото няма достатъчно информация за използването му в тази възрастова група.

Други лекарства и VANFLYTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства включително лекарства, отпускани без рецепта, витамини, антиациди (лекарства за киселини и стомашна киселинност) и билкови добавки. Това е така, защото някои лекарства може да повлияят действието на VANFLYTA.

По-специално някои от следните лекарства може да увеличи риска от нежелани реакции на VANFLYTA, като повиши нивата на това лекарство в кръвта.

- някои лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции – като итраконазол, позаконазол или вориконазол;
- някои антибиотици – като кларитромицин или телитромицин;
- нефазодон – лекарство, използвано за лечение на тежка депресия.

Следните лекарства може да понижат ефективността на VANFLYTA:

- някои лекарства, използвани за лечение на туберкулоза – като рифампицин;
- някои лекарства, използвани за лечение на припадъци или епилепсия – като карбамазепин, примидон, фенобарбитал или фенитоин;
- някои лекарства за лечение на рак на простатата – като апалутамид и ензалутамид;
- митотан – лекарство, използвано за лечение на симптомите на тумори на надбъбречните жлези;
- бозентан – лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане в белите дробове (белодробна артериална хипертония);
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билков продукт, използван при тревожност и лека депресия.

Някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ, може или да увеличат риска от нежелани реакции (например ритонавир), или да намалят ефективността (например ефавиренц или етравирин) на VANFLYTA.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Едновременното приложение на VANFLYTA с други лекарствени продукти, които удължават QT интервала, може допълнително да увеличи риска от удължаване на QT интервала.

Примерите за лекарствени продукти, които удължават QT интервала, включват, но без да се ограничават, противогъбични азоли, ондансетрон, гранисетрон, азитромицин, пентамидин, доксициклин, моксифлоксацин, атоваквион, прохлорперазин и такролимус.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Жените Вие не трябва да приемате VANFLYTA по време на бременност. VANFLYTA може да навреди на още нероденото дете. Жените, които са в състояние да забременеят, трябва да направят тест за бременност 7 дни преди да приемат това лекарство.

Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с VANFLYTA и най-малко 7 месеца след спиране на лечението. Мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с VANFLYTA и най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

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

Кърмене

Не кърмете по време на лечението с VANFLYTA, и за най-малко 5 седмици след спиране на лечението, тъй като не е известно дали VANFLYTA не преминава в кърмата (вижте „Не приемайте VANFLYTA“).

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Фертилитет

VANFLYTA може да намали фертилитета при жените и при мъжете. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да започнете лечението.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е VANFLYTA да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате VANFLYTA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество VANFLYTA да приемате

Вашият лекар ще Ви каже колко точно VANFLYTA да приемате. Не променяйте Вашата доза и не спирайте да приемате VANFLYTA без преди това да сте говорили с Вашия лекар.

Обикновено ще започнете да приемате 35,4 mg (две таблетки по 17,7 mg) веднъж дневно за 2 седмици от всеки цикъл химиотерапия. Максималната препоръчителна доза е 53 mg веднъж дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише като начало по-ниска доза една таблетка по 17,7 mg веднъж дневно, ако приемате определени други лекарства.

След като завършите химиотерапията Вашият лекар може да промени дозата на една таблетка по 26,5 mg веднъж дневно за 2 седмици и след това да я увеличи на 53 mg (две таблетки по 26,5 mg) веднъж дневно за по-нататък в зависимост от това как се повлиявате от VANFLYTA.

Вашият лекар може временно да прекъсне лечението или да промени дозата Ви въз основа на кръвни изследвания, нежелани реакции или други лекарства, които може да приемате.

Вашият лекар ще спре лечението Ви, ако Ви предстои трансплантация на стволови клетки. Вашият лекар ще Ви каже кога да спрете да приемате Вашето лекарство и кога да го започнете отново.

Приемане на това лекарство

- Приемайте VANFLYTA през устата – със или без храна.
- Приемайте VANFLYTA приблизително по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да приемате лекарството си.
- Ако повърнете, след като сте приели лекарството, не приемайте повече таблетки до следващата доза по схемата.

Колко дълго да приемате VANFLYTA

Продължете да приемате VANFLYTA дотогава, докато Вашият лекар Ви каже. Вашият лекар редовно ще наблюдава състоянието Ви, за да провери дали лечението продължава да действа.

Ако имате някакви въпроси за това докога да приемате VANFLYTA, говорете с Вашият лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза VANFLYTA

Ако погрешка приемете повече от необходимите таблетки или ако някой друг погрешка приеме Вашето лекарство, говорете незабавно с лекар или идете незабавно в болница и вземете тази листовка с Вас. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете VANFLYTA

Ако пропуснете да приемете VANFLYTA, приемете го колкото е възможно по-бързо на същия ден. Приемете следващата си доза в обичайното време на следващия ден.

Не вземайте двойна доза (две дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на VANFLYTA

Спирането на лечението с VANFLYTA може да причини влошаване на Вашето състояние. Не спирайте приема на Вашето лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако забележите следните нежелани реакции:

- замайване, световъртеж или усещане за слабост. Това може да са признаци на проблем със сърцето, наречен „удължен QT интервал“ (отклонения в електрическата активност на сърцето, които засягат неговия ритъм).
- висока температура, кашлица, болка в гърдите, задъхване, умора или болка при уриниране. Това може да са признаци на инфекция или фебрилна неутропения (нисък брой на белите кръвни клетки с висока температура).

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повишение на аланин аминотрансферазата (отклонения в резултатите за чернодробните ензими)
- Тромбоцитопения (ниски нива на тромбоцити в кръвта)
- Анемия (ниски нива на червени кръвни клетки)
- Неутропения (ниски нива на неутрофилите, вид бели кръвни клетки)
- Диария
- Гадене (повдигане)
- Коремна (стомашна) болка
- Главоболие
- Повръщане
- Едем (отичане на лицето, ръцете и краката)
- Инфекции на горните дихателни пътища (инфекции на носа и гърлото)
- Понижен апетит
- Епистаксис (силен кръвоизлив от носа)
- Гъбични инфекции
- Херпесни инфекции
- Диспепсия (лошо храносмилане)
- Бактериемия (бактерии в кръвта)

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Панцитопения (ниски нива на всички видове кръвни клетки)

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Сърдечен арест (сърцето спира да бие)
- Вентрикуларна фибрилация (опасни, неритмични и некоординирани контракции на камерите на сърцето)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате VANFLYTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакво нарушаване на опаковката или ако има някакви белези на фалшификация.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа VANFLYTA

- Активно вещество: кизартиниб.
VANFLYTA 17,7 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 17,7 mg кизартиниб (quizartinib) (като дихидрохлорид).
VANFLYTA 26,5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 26,5 mg кизартиниб (quizartinib) (като дихидрохлорид).
- Други съставки:
VANFLYTA 17,7 mg:
Ядро на таблетката: хидроксипропилбетадекс, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат
Филмова обвивка: хипромелоза, талк, триацетин, титанов диоксид
VANFLYTA 26,5 mg:
Ядро на таблетката: хидроксипропилбетадекс, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат
Филмова обвивка: хипромелоза, талк, триацетин, титанов диоксид, жълт железен оксид

Как изглежда VANFLYTA и какво съдържа опаковката

VANFLYTA 17, 7 mg филмирани таблетки (таблетки) са бели, с кръгла форма, с обозначение „DSC 511“ от едната страна и са налични в картонени опаковки с 14 x 1 или 28 x 1 филмирани таблетки в алуминий/алуминий перфорирани блистери с единични дози.

VANFLYTA 26,5 mg филмирани таблетки (таблетки) са жълти, с кръгла форма, с обозначение „DSC 512“ от едната страна и са налични в картонени опаковки с 14 x 1, 28 x 1 или 56 x 1 филмирани таблетки в алуминий/алуминий перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Германия

Производител

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

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

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S
Tél: +33-(0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47-(0) 21 09 38 29

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43-(0) 1 4858642 0

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46-(0) 40 699 2524

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.