

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 17,7 mg kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu).

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 26,5 mg kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety

Bílé potahované tablety kulatého tvaru, o průměru 8,9 mm a s vyraženým označením „DSC 511“ na jedné straně.

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety

Žluté potahované tablety kulatého tvaru, o průměru 10,2 mm a s vyraženým označením „DSC 512“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek VANFLYTA je indikován u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou FLT3-ITD pozitivní akutní myeloidní leukémií (*acute myeloid leukaemia*, AML) v kombinaci se standardní indukční chemoterapií cytarabinem a antracyklinem a standardní konsolidační chemoterapií cytarabinem, po níž následuje udržovací léčba přípravkem VANFLYTA v monoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem VANFLYTA má být zahájena lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

Před zahájením léčby přípravkem VANFLYTA musí být u pacientů s AML potvrzena pozitivita FLT3-ITD pomocí *in vitro* diagnostického (*in vitro diagnostic*, IVD) zdravotnického prostředku s označením CE s odpovídajícím účelem použití. Pokud není k dispozici IVD s označením CE, má být potvrzení FLT3-ITD positivity AML posouzeno alternativním validovaným testem.

Před zahájením léčby se mají provést vyšetření EKG a upravit abnormality hladin elektrolytů (viz bod 4.4).

Dávkování

Přípravek VANFLYTA se má podávat v kombinaci se standardní chemoterapií v dávce 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) jednou denně po dobu dvou týdnů v každém indukčním cyklu. U pacientů, kteří dosáhnou úplné remise (*complete remission*, CR) nebo úplné remise s neúplným hematologickým zotavením (CRi), se má přípravek VANFLYTA podávat v dávce 35,4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů v každém cyklu konsolidační chemoterapie, po níž následuje udržovací léčba přípravkem VANFLYTA v monoterapii zahájená dávkou 26,5 mg jednou denně. Po dvou týdnech se má udržovací dávka zvýšit na 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) jednou denně, pokud je QT interval korigovaný podle Fridericiova vzorce (QTcF) ≤ 450 ms (viz tabulka 2 a bod 4.4). V udržovací léčbě monoterapií lze pokračovat po dobu až 36 cyklů.

Další informace ohledně dávkování jsou uvedeny v tabulkách 1 až 3.

Tabulka 1: Dávkovací režim

Zahájení léčby přípravkem VANFLYTA	Indukce ^a	Konsolidace ^b	Udržovací léčba
	Začátek 8. den (Při režimu 7 + 3) ^c	Začátek 6. den	První den udržovací léčby
Dávka	35,4 mg jednou denně	35,4 mg jednou denně.	- Úvodní dávka 26,5 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, pokud je QTcF ≤ 450 ms. - Po dvou týdnech, pokud je QTcF ≤ 450 ms, se má dávka zvýšit na 53 mg jednou denně.
Délka léčby (28denní cyklus)	Dva týdny v každém cyklu	Dva týdny v každém cyklu	Jednou denně bez přestávky mezi cykly po dobu až 36 cyklů.

^a Pacientům mohou být podány až 2 cykly indukční léčby.

^b Pacientům mohou být podány až 4 cykly konsolidační léčby.

^c Při režimu 5 + 2 v rámci druhého indukčního cyklu bude užívání přípravku VANFLYTA začínat 6. den.

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

U pacientů, kteří podstoupí transplantaci hematopoetických kmenových buněk (*Haematopoietic Stem Cell Transplant*, HSCT), se má léčba přípravkem VANFLYTA ukončit 7 dní před zahájením přípravného režimu. U pacientů s dostatečným hematologickým zotavením a s reakcí štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host disease*, GVHD) ≤ 2 . stupně, která nevyžaduje zahájení nové systémové léčby GVHD do 21 dnů, může být léčba po dokončení transplantace na základě počtu bílých krvinek a podle uvážení ošetřujícího lékaře obnovena podle výše popsaných dávkovacích doporučení.

Úpravy dávky

Léčba přípravkem VANFLYTA má být zahájena pouze pokud je QTcF ≤ 450 ms (viz bod 4.4).

Doporučené úpravy dávky v důsledku nežádoucích účinků naleznete v tabulce 2. Úpravy dávkování z důvodu nežádoucích účinků a/nebo souběžného používání se silnými inhibitory CYP3A jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky v důsledku nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky	Doporučená opatření
QTcF 450-480 ms (1. stupeň)	• Pokračovat v podávání přípravku VANFLYTA ve stejné dávce.
QTcF 481-500 ms (2. stupeň)	• Snížit dávku přípravku VANFLYTA (viz tabulka 3) bez přerušení léčby. • Pokud se QTcF sníží na < 450 ms, pokračovat v dalším cyklu v podávání přípravku VANFLYTA na úrovni předchozí dávky. Při prvním cyklu se zvýšenou dávkou pacienta pečlivě sledovat, zda nedochází k prodloužení QT intervalu.
QTcF ≥ 501 ms (3. stupeň)	• Přerušit podávání přípravku VANFLYTA. • Až se QTcF vrátí na hodnotu < 450 ms, pokračovat v podávání přípravku VANFLYTA ve snížené dávce (viz tabulka 3). • Nezvyšovat dávku na 53 mg jednou denně během udržovací léčby, pokud byl během indukce a/nebo konsolidace pozorován QTcF > 500 ms a existuje podezření, že to souvisí s přípravkem VANFLYTA. Udržovat dávku 26,5 mg jednou denně.
Opakující se QTcF ≥ 501 ms (3. stupeň)	• Trvale ukončit podávání přípravku VANFLYTA, pokud se QTcF > 500 ms opakuje i přes vhodné snížení dávky a korekci/odstranění dalších rizikových faktorů (např. abnormality sérových elektrolytů, souběžné podávání léčivých přípravků prodlužujících QT interval).
Torsade de pointes; polymorfní komorová tachykardie; známky/příznaky život ohrožující arytmie (4. stupeň)	• Trvale ukončit podávání přípravku VANFLYTA.
Nehematologické nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně	• Přerušit podávání přípravku VANFLYTA. • Pokud se nežádoucí účinek zmírní na ≤ 1. stupeň, pokračovat v léčbě předchozí dávkou. • Pokud se nežádoucí účinek zmírní na < 3. stupeň, pokračovat v léčbě sníženou dávkou (viz tabulka 3). • Pokud nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně přetrvává déle než 28 dní a existuje podezření, že souvisí s přípravkem VANFLYTA, léčbu trvale ukončit.
Přetrvávající neutropenie nebo trombocytopenie 4. stupně bez aktivního onemocnění kostní dřeně	• Snížit dávku (viz tabulka 3).

Stupně jsou v souladu s všeobecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA verze 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*, NCI CTCAE v4.03).

Tabulka 3: Úpravy dávkování z důvodu nežádoucích účinků a/nebo souběžného používání se silnými inhibitory CYP3A během jednotlivých fází léčby přípravkem VANFLYTA

Fáze léčby	Plná dávka	Snížení dávky		
		Nežádoucí účinek	Souběžně podávané silné inhibitory CYP3A	Nežádoucí účinek a souběžně podávané silné inhibitory CYP3A
Indukce nebo konsolidace	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Přerušit
Udržovací léčba (první dva týdny)	26,5 mg	Přerušit	17,7 mg	Přerušit
Udržovací léčba (po dvou týdnech)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Vynechaná dávka nebo zvracení

Pokud pacient vynechá dávku přípravku VANFLYTA nebo ji neužije v obvyklém čase, má ji užít co nejdříve ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu užívání. Pacient nemá užít dvě dávky ve stejný den.

Pokud pacient po užití přípravku VANFLYTA zvrací, nemá ten den užít další dávku, ale užije další dávku v obvyklou dobu následující den.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších osob se nevyžaduje žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba žádná úprava dávky.

Nedoporučuje se podávat přípravek VANFLYTA pacientům s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha), protože bezpečnost a účinnost u této populace nebyly hodnoceny.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba žádná úprava dávky.

Nedoporučuje se podávat přípravek VANFLYTA pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, odhad podle Cockcrofta-Gaulta), protože bezpečnost a účinnost u této populace nebyly hodnoceny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VANFLYTA u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek VANFLYTA je určen k perorálnímu podání.

Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Vrozený syndrom dlouhého QT (viz bod 4.4).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Prodloužení QT intervalu

Použití kvizartinibu je spojováno s prodloužením QT intervalu (viz bod 4.8). Prodloužení QT intervalu může zvýšit riziko vzniku komorových arytmií nebo torsade de pointes. Pacienti s vrozeným syndromem dlouhého QT a/nebo torsade de pointes v anamnéze byli z programu vývoje kvizartinibu vyloučeni. Přípravek VANFLYTA se nesmí používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT.

Přípravek VANFLYTA se má používat s opatrností u pacientů, u kterých existuje významné riziko rozvoje prodloužení QT intervalu. Patří mezi ně pacienti s nekontrolovaným nebo významným kardiovaskulárním onemocněním (např. srdeční bloádou druhého nebo třetího stupně v anamnéze (bez kardiostimulátoru), infarktem myokardu v posledních 6 měsících, nekontrolovanou anginou pectoris, nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, s klinicky relevantními komorovými arytmiemi nebo torsade de pointes v anamnéze) a pacienti současně užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval. Hladiny elektrolytů mají být udržovány v normálním rozmezí (viz bod 4.2).

Nezačínajte léčbu prípravkom VANFLYTA, pokud je QTcF interval delší než 450 ms.

Během indukční a konsolidační fáze se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby a poté během léčby kvizartinibem jednou týdně nebo častěji, podle klinické indikace.

Během udržovací léčby se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby a poté jednou týdně po dobu prvního měsíce po zahájení léčby a zvyšování dávky, dále pak podle klinické indikace. Úvodní udržovací dávka se nemá navyšovat, pokud je interval QTcF interval delší než 450 ms (viz tabulka 1).

Trvale ukončete podávání přípravku VANFLYTA u pacientů, u kterých došlo k prodloužení QT intervalu se známkami nebo příznaky život ohrožující arytmiie (viz bod 4.2).

Sledování QT intervalu pomocí EKG se má provádět častěji u pacientů, u kterých existuje významné riziko rozvoje prodloužení QT intervalu a torsade de pointes.

Sledování a úprava hypokalemie a hypomagnezemie se provádí před léčbou přípravkem VANFLYTA a během ní. U pacientů s průjemem nebo zvracením se provádí sledování elektrolytů a EKG častěji.

Sledování EKG při podávání s léčivými přípravky prodlužujícími QT interval

Pokud je nezbytné souběžné podávání přípravku VANFLYTA s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, mají být pacienti častěji monitorováni pomocí EKG (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A

Dávka přípravku VANFLYTA se má snížit, pokud se používá souběžně se silnými inhibitory CYP3A, protože ty mohou zvyšovat expozici kvizartinibu (viz body 4.2 a 4.5).

Infekce u starších pacientů

U starších pacientů (tj. starších než 65 let) léčených kvizartinibem se v porovnání s mladšími pacienty častěji vyskytovaly fatální infekce, zejména v počátečním období léčby. Pacienti starší než 65 let mají být pečlivě sledováni z důvodu výskytu závažných infekcí během indukce.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Na základě zjištění u zvířat může kvizartinib při podávání těhotným ženám způsobit poškození embrya nebo plodu. Ženy ve fertilním věku mají podstoupit těhotenský test v období 7 dní před zahájením léčby přípravkem VANFLYTA. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 7 měsíců po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti, jejichž partnerka je ve fertilním věku, musí během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem VANFLYTA. Pacient obdrží ke každému předpisu kartu pacienta (je součástí balení léčivého přípravku).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro jsou kvizartinib a jeho aktivní metabolit AC886 převážně metabolizovány enzymem CYP3A.

Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek VANFLYTA

Silné inhibitory CYP3A/P-glykoproteinu (P-gp)

Souběžné podávání ketokonazolu (200 mg dvakrát denně po dobu 28 dnů), silného inhibitoru CYP3A/P-gp, s jednorázovou dávkou přípravku VANFLYTA zvýšilo maximální plazmatickou koncentraci kvizartinibu (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC_{inf}) 1,17krát, resp. 1,94krát a snížilo C_{max} a AUC_{inf} AC886 2,5krát, resp. 1,18krát ve srovnání se samotným přípravkem VANFLYTA. V ustáleném stavu byla expozice kvizartinibu (C_{max} a AUC_{0-24h}) odhadem zvýšená 1,86krát, resp. 1,96krát a expozice AC886 (C_{max} a AUC_{0-24h}) snížena 1,22krát, resp. 1,17krát. Zvýšená expozice kvizartinibu může zvýšit riziko toxicity.

Pokud se souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A nelze vyhnout, má se dávka přípravku VANFLYTA snížit podle tabulky níže. Podrobnosti o úpravách dávkování viz tabulka 3 v bodu 4.2.

Plná dávka	Úpravy dávkování z důvodu souběžného používání se silnými inhibitory CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Mezi silné inhibitory CYP3A/P-gp patří například itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin, nefazodon, telithromycin a antiretrovirotika (určité přípravky používané k léčbě HIV mohou buď zvýšit riziko nežádoucích účinků (např. ritonavir) nebo snížit účinnost přípravku VANFLYTA (např. efavirenz nebo etravirin)).

Středně silné inhibitory CYP3A

Souběžné podávání flukonazolu (200 mg dvakrát denně po dobu 28 dnů), středně silného inhibitoru CYP3A, s jednorázovou dávkou přípravku VANFLYTA zvýšilo C_{max} kvizartinibu a AC886 1,11krát, resp. 1,02krát a AUC_{inf} 1,20krát, resp. 1,14krát. Tato změna nebyla považována za klinicky relevantní. Není doporučena žádná úprava dávky.

Silné nebo středně silné induktory CYP3A

Souběžné podávání efavirenzu (úvodní léčba 600 mg jednou denně po dobu 14 dnů), středně silného induktoru CYP3A, s jednorázovou dávkou přípravku VANFLYTA snížilo C_{max} a AUC_{inf} kvizartinibu přibližně 1,81krát, resp. 9,7krát v porovnání se samotným přípravkem VANFLYTA. C_{max} a AUC_{inf} AC886 se snížily přibližně 3,1krát, resp. 26krát (viz bod 5.2).

Snížená expozice kvizartinibu může vést ke snížení účinnosti. Je třeba se vyvarovat souběžného podání přípravku VANFLYTA se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A.

Mezi silné induktory CYP3A4 patří například apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin a některé rostlinné léčivé přípravky, jako je třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Mezi středně silné induktory CYP3A4 patří například efavirenz, bosentan, etravirin, fenobarbital a primidon.

Slabé induktory CYP3A

Současné podávání rufinamidu (úvodní léčba 400 mg dvakrát denně po dobu 11 dnů) s jednorázovou dávkou přípravku VANFLYTA u zdravých subjektů snížilo $C_{\max}$ a $AUC_{\inf}$ kvizartinibu přibližně 1,24krát, respektive 1,52krát, a snížilo $C_{\max}$ a $AUC_{\inf}$ aktivního metabolitu AC886 přibližně 1,88krát, respektive 2,12krát. Při současném podávání slabého induktoru CYP3A nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kvizartinibu. Nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Souběžné podávání přípravku VANFLYTA s jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, může dále zvyšovat incidenci prodloužení QT intervalu. Příklady léčivých přípravků prodlužujících QT interval zahrnují mimo jiné azolová antimykotika, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyklin, moxifloxacin, atovachon, prochlorperazin a takrolimus. Při souběžném podávání léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, s přípravkem VANFLYTA, je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Látky snižující množství žaludeční kyseliny

Inhibitor protonové pumpy lansoprazol snížil $C_{\max}$ kvizartinibu 1,16krát a $AUC_{\inf}$ 1,05krát. Toto snížení absorpce kvizartinibu nebylo považováno za klinicky relevantní. Není doporučena žádná úprava dávky.

Účinek přípravku VANFLYTA na jiné léčivé přípravky

Substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Souběžné podávání kvizartinibu a dabigatran-etexilátu (substrátu P-gp) zvýšilo $C_{\max}$ celkového a volného dabigatranu 1,12krát, resp. 1,13krát a $AUC_{\inf}$ celkového a volného dabigatranu 1,13krát, resp. 1,11krát (viz bod 5.2). Kvizartinib je slabý inhibitor P-gp a při souběžném podávání substrátů P-gp s přípravkem VANFLYTA se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP)

Údaje *in vitro* naznačují, že kvizartinib je inhibitorem BCRP. Klinická relevance momentálně není známa. Při souběžném podávání kvizartinibu s léčivými přípravky, které jsou substráty BCRP, je třeba postupovat opatrně. Při současném užívání s kvizartinibem je třeba zvážit snížení dávky léčivého přípravku, který je substrátem BCRP.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají v období 7 dní před zahájením léčby přípravkem VANFLYTA podstoupit těhotenské testy.

Přípravek VANFLYTA může při podání těhotné ženě způsobit poškození embrya nebo plodu (viz bod 5.3), proto musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 7 měsíců po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Mužští pacienti, jejichž partnerka je ve fertilním věku, musí během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání kvizartinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě zjištění u zvířat může kvizartinib při podávání těhotným ženám způsobit embryo-fetální toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek VANFLYTA se nemá používat v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu. Těhotné ženy musí být informovány o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se kvizartinib nebo jeho aktivní metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí nesmí ženy během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 5 týdnů po poslední dávce přípravku kojit (viz bod 4.3).

Fertilita

Údaje o účinku kvizartinibu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Na základě zjištění u zvířat může léčba přípravkem VANFLYTA zhoršit fertilitu žen a mužů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vanflyta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (58,9 %), snížení počtu trombocytů (40,0 %), snížení hodnoty hemoglobinu (37,4 %), průjem (37,0 %), nauzea (34,0 %), bolest břicha (29,4 %), bolest hlavy (27,5 %), zvracení (24,5 %) a snížení počtu neutrofilů (21,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně bylo snížení počtu trombocytů (40 %), snížení hodnoty hemoglobinu (35,5 %), snížení počtu neutrofilů (21,5 %), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (12,1 %), bakteriemie (7,2 %) a mykotické infekce (5,7 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky v rameni s přípravkem VANFLYTA byly neutropenie (3,0 %), mykotické infekce (2,3 %) a herpetické infekce (2,3 %). Nežádoucími účinky s fatálními následky byly mykotické infekce (0,8 %) a srdeční zástava (0,4 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s přerušáním podávání přípravku VANFLYTA byly neutropenie (10,6 %), trombocytopenie (4,5 %) a prodloužení QT intervalu na EKG (2,6 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými se snížením dávky byly neutropenie (9,1 %), trombocytopenie (4,5 %) a prodloužení QT intervalu na EKG (3,8 %).

Nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s trvalým ukončením léčby přípravkem VANFLYTA byla trombocytopenie (1,1 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku VANFLYTA byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii QuANTUM-First u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou FLT3-ITD pozitivní AML.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (*System Organ Class*, SOC) databáze MedDRA. V rámci každé SOC jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence s nejčastěji se

vyskytujícími nežádoucími účinky jako prvními, za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek	Všechny stupně %	3. nebo 4. stupeň %	Kategorie frekvence (Všechny stupně)
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích ^a	18,1	1,9	Velmi časté
Mykotické infekce ^b	15,1	5,7	Velmi časté
Herpetické infekce ^c	14,0	3,0	Velmi časté
Bakteriemie ^d	11,3	7,2	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Trombocytopenie ^e	40,0	40,0	Velmi časté
Anemie ^e	37,4	35,5	Velmi časté
Neutropenie ^e	21,9	21,5	Velmi časté
Pancytopenie	2,6	2,3	Časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	17,4	4,9	Velmi časté
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy ^f	27,5	0	Velmi časté
Srdeční poruchy			
Srdeční zástava ^g	0,8	0,4	Méně časté
Fibrilace komor ^g	0,4	0,4	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	15,1	1,1	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy			
Průjem ^h	37,0	3,8	Velmi časté
Nauzea	34,0	1,5	Velmi časté
Bolest břicha ⁱ	29,4	2,3	Velmi časté
Zvracení	24,5	0	Velmi časté
Dyspepsie	11,3	0,4	Velmi časté
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina ALT ^e	58,9	12,1	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém ^j	18,9	0,4	Velmi časté
Vyšetření			
Prodloužení QT ^k na EKG	14,0	3,0	Velmi časté

Standardní chemoterapie = cytarabin a antracyklin (daunorubicin nebo idarubicin).

^a Infekce horních dýchacích cest zahrnují infekce horních dýchacích cest, nazofaryngitidu, sinusitidu, rinitidu, tonzilitidu, laryngofaryngitidu, bakteriální faryngitidu, faryngotonzilitidu, virovou faryngitidu a akutní sinusitidu.

^b Mykotické infekce zahrnují orální kandidózu, bronchopulmonální aspergilózu, mykotickou infekci, vulvovaginální kandidózu, infekci způsobenou rodem *Aspergillus*, mykotickou infekci dolních dýchacích cest, orální mykotickou infekci, infekci způsobenou rodem *Candida*, mykotickou infekci kůže, mukormykózu, orofaryngeální kandidózu, orální aspergilózu, mykotickou infekci jater, hepatosplenickou kandidózu, onychomykózu, fungemii, diseminovanou kandidózu a systémovou mykózu.

^c Herpetické infekce zahrnují orální herpes, herpes zoster, herpetické virové infekce, herpes simplex, infekce lidským herpesvirem 6, genitální herpes a herpetickou dermatitidu.

^d Bakteriémie zahrnuje bakteriemii, bakteriemii způsobenou rodem *Klebsiella*, stafylokokovou bakteriemii, bakteriemii způsobenou rodem *Enterococcus*, streptokokovou bakteriemii, bakteriemii způsobenou zdravotnickými pomůckami, bakteriemii způsobenou rodem *Escherichia*, bakteriemii způsobenou rodem *Corynebacterium* a *Pseudomonas*.

^e Termíny jsou založeny na laboratorních údajích.

^f Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy, tenzní bolest hlavy a migrénu.

^g U jednoho subjektu došlo ke dvěma příhodám (fibrilaci komor a srdeční zástavě).

^h Průjem zahrnuje průjem a hemoragický průjem.

ⁱ Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort, bolest dolní poloviny břicha a gastrointestinální bolest.

^j Edém zahrnuje periferní edém, edém obličeje, edém, hyperhydrataci, generalizovaný edém, periferní zduření, lokální edém a otok obličeje.

^k Prodloužený QT interval na EKG zahrnuje prodloužený QT interval na EKG a abnormální QT interval na EKG.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční poruchy

Kvizartinib prodlužuje QT interval na EKG. U 14,0 % pacientů léčených přípravkem VANFLYTA bylo hlášeno prodloužení QT intervalu jakéhokoli stupně jako nežádoucí účinek související s léčbou a u 3,0 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně závažnosti. Prodloužení QT intervalu bylo spojeno se snížením dávky u 10 (3,8 %) pacientů, s přerušením dávky u 7 (2,6 %) pacientů a s ukončením léčby u 2 (0,8 %) pacientů. Na základě centrálního vyhodnocení údajů EKG se QTcF > 500 ms vyskytlo u 2,3 % pacientů. U dvou (0,8 %) pacientů léčených přípravkem VANFLYTA došlo k srdeční zástavě se zaznamenanou fibrilací komor, z toho u jednoho s fatálními následky, v obou případech při těžké hypokalemii. Vyšetření EKG, sledování a úprava hypokalemie a hypomagnezemie se provádí před léčbou přípravkem VANFLYTA a během ní. Úprava dávky u pacientů s prodlouženým QT intervalem, viz bod 4.2.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (tj. starších než 65 let) léčených kvizartinibem se infekce s fatálními následky vyskytovaly častěji než u mladších pacientů (13 % vs. 5,7 %), zejména v počátečním období léčby.

Pacienti starší 65 let mají být během indukce pečlivě sledováni z hlediska výskytu závažných infekcí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování přípravkem VANFLYTA neexistuje žádné antidotum. Při závažném předávkování je nutné přijmout podpůrná opatření, přerušit léčbu, vyhodnotit hematologické parametry a monitorovat EKG a také věnovat pozornost hodnotám elektrolytů v séru a souběžně podávaným léčivým přípravkům, které mohou pacienty predisponovat k prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes. Pacienti mají být léčeni symptomatickou a podpůrnou péčí (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, Jiné inhibitory proteinkináz ATC kód L01EX11

Mechanismus účinku

Kvizartinib je inhibitor receptorové tyrozinkinázy FLT3. Kvizartinib a jeho hlavní metabolit AC886 se s vysokou afinitou kompetitivně vážou na vazebnou kapsu pro adenosintrifosfát (ATP) FLT3.

Kvizartinib a AC886 inhibují aktivitu FLT3 kinázy, zabraňují autofosforylaci receptoru, čímž inhibují další posměrnou signalizaci FLT3 receptoru a blokují buněčnou proliferaci závislou na FLT3-ITD.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogie srdce

Analýza expozice a odpovědi v studii QuANTUM-First během udržovací terapie předpověděla prodloužení intervalu QTcF v závislosti na koncentraci o 24,1 ms [horní hranice oboustranného 90% intervalu spolehlivosti (*confidence interval*, CI): 26,6 ms] při C_{max} of kvizartinibu (53 mg) v rovnovážném stavu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost kvizartinibu vs. placebo byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III QuANTUM-First. Do studie bylo zařazeno 539 dospělých pacientů ve věku 18 až 75 let (25 % bylo ve věku 65 let nebo starších), u nichž byla nově diagnostikována FLT3-ITD pozitivní AML, což bylo stanoveno prospektivně pomocí klinického testu. Pacienti byli randomizováni (1:1) k podávání přípravku VANFLYTA v dávce 35,4 mg jednou denně (n = 268) nebo placebo (n = 271) po dobu dvou týdnů v každém cyklu v kombinaci se standardní chemoterapií (indukce následovaná konsolidací u pacientů, kteří reagovali na léčbu), po níž následovala udržovací léčba přípravkem VANFLYTA v monoterapii (26,5 mg jednou denně po dobu dvou týdnů a poté 53 mg jednou denně) nebo placebem po dobu až 36 cyklů (28 dní/cykly).

Pacientům byly podány až 2 cykly indukční chemoterapie s daunorubicinem 1., 2. a 3. den nebo idarubicinem 1., 2. a 3. den a cytarabinem po dobu 7 dnů, po nichž následovala postremisní léčba, která zahrnovala až 4 cykly konsolidační chemoterapie a/nebo HSCT. Konsolidační chemoterapie spočívala v podávání cytarabinu 1., 3. a 5. den. U pacientů, kteří plánovali podstoupit transplantaci HSCT, byla léčba v rámci studie ukončena 7 dní před zahájením přípravného režimu. Doporučení pro dávkování daunorubicinu, idarubicinu a cytarabinu naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Obě randomizované léčebné skupiny byly dobře vyvážené s ohledem na základní demografické údaje, charakteristiky onemocnění a stratifikační faktory. V počtu 539 pacientů byl medián věku 56 let (rozmezí 20-75 let), 26,1 % pacientů v rameni s kvizartinibem a 24 % pacientů v rameni s placebem bylo ve věku 65 let nebo starších; 54,5 % tvořily ženy a 45,5 % muži; 59,7 % tvořili běloši, 29,3 % Asiaté, 1,3 % černoši nebo Afroameričané a 9,7 % jiné rasy. Osmdesát čtyři procent mělo podle Východní kooperativní onkologické skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) výchozí bodové hodnocení celkového stavu 0 nebo 1. U většiny pacientů (72,4 %) byl na počátku studie zjištěn střední stupeň cytogenetického rizika. Frekvence variantních alel FLT3-ITD (VAF) byla 3-25 % u 35,6 % pacientů, více než 25-50 % u 52,1 % pacientů a více než 50 % u 12,1 % pacientů.

Primárním ukazatelem účinnosti bylo celkové přežití (*overall survival*, OS) definované jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS v rameni s kvizartinibem (viz tabulka 5 a obrázek 1). Medián doby sledování ve studii byl 39,2 měsíce.

Byl pozorován rozdíl v odhadu míry přežití (95% CI) v orientačních časových bodech 12, 24, 36 a 48 měsíců mezi ramenem s kvizartinibem a ramenem s placebem (viz tabulka 5).

Výskyt úplné remise (CR) [95% CI] pro kvizartinib byl 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] vs. 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] pro placebo.

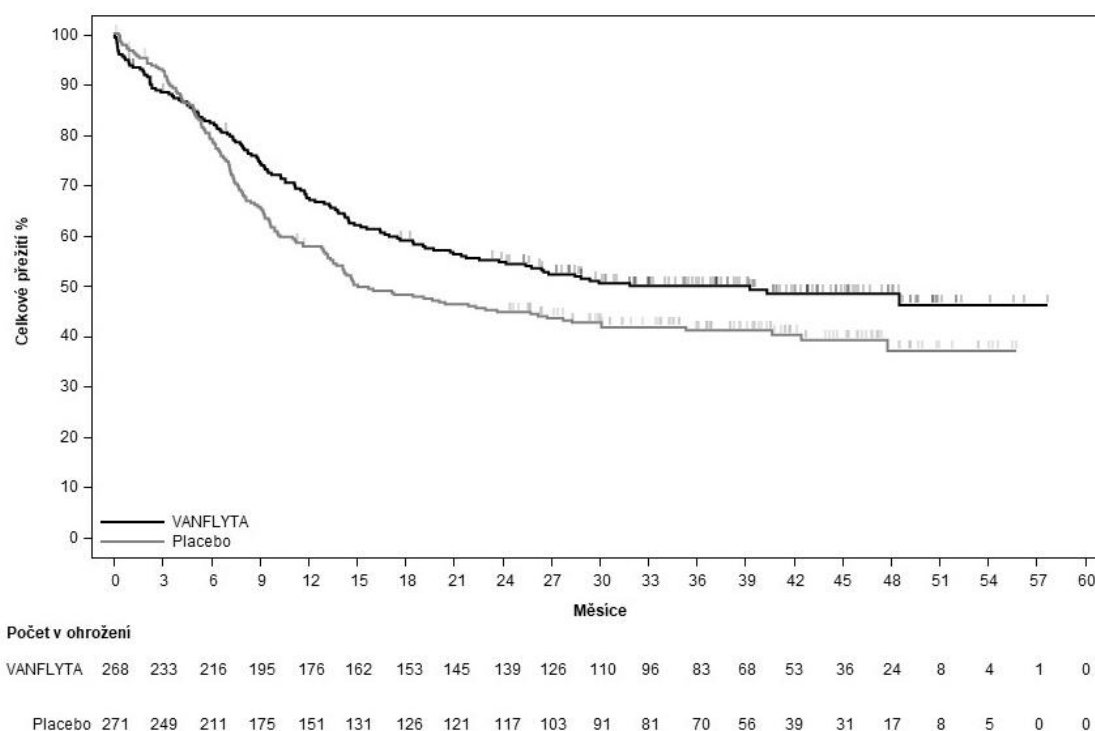
Tabulka 5: Výsledky účinnosti studie QuANTUM-First (populace se záměrem léčby)

	Kvizartinib n = 268	Placebo n = 271
OS (měsíce)		
Medián (95% CI) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR ^b vzhledem k placebo (95% CI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-hodnota (dvoustranně stratifikovaný log-rank test)	0,0324	
výskyt OS (%) (95% CI) ^a		
12 měsíců	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 měsíců	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 měsíců	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 měsíců	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout (*not estimable*)

^a Odhad podle Kaplan-Meiera

^b Poměr rizik (HR) byl založen na stratifikovaném Coxově regresním modelu.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii QuANTUM-First

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VANFLYTA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě akutní myeloidní leukemie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kvizartinibu a jeho aktivního metabolitu AC886 byla hodnocena u zdravých dospělých dobrovolníků (jednorázové podání) a u pacientů s nově diagnostikovanou AML (v ustáleném stavu).

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost kvizartinibu z lékové formy tablet byla 71 %. Po perorálním podání nalačno zdravým subjektům byly doby do dosažení maximální koncentrace (medián t_{max}) kvizartinibu a AC886 stanovené po podání dávky přibližně 4 hodiny (rozmezí 2 až 8 hodin), respektive 5-6 hodin (rozmezí 4 až 120 hodin).

Podání kvizartinibu s jídlem u zdravých subjektů snížilo C_{max} kvizartinibu 1,09krát, zvýšilo AUC_{inf} 1,08krát a t_{max} se zpozdil o dvě hodiny. Tyto změny v expozici nejsou považovány za klinicky významné. Přípravek VANFLYTA může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

Na základě populačního farmakokinetického modelování u nově diagnostikovaných pacientů s AML byly při dávce 35,4 mg/den, v ustáleném stavu během indukční léčby, odhadnuty geometrické průměry (%CV) C_{max} kvizartinibu na 140 ng/ml (71 %) a AC886 na 163 ng/ml (52 %) a geometrické průměry (%CV) AUC_{0-24h} byly 2 680 ng•h/ml (85 %), resp. 3 590 ng•h/ml (51 %).

Během konsolidační léčby při dávce 35,4 mg/den, v ustáleném stavu, byly odhadnuty geometrické průměry (%CV) C_{max} kvizartinibu na 204 ng/ml (64 %) a AC886 na 172 ng/ml (47 %) a geometrické průměry (%CV) AUC_{0-24h} byly 3 930 ng h/ml (78 %), resp. 3 800 ng h/ml (46 %).

Během udržovací léčby při dávce 53 mg/den, v ustáleném stavu, byly odhadnuty geometrické průměry (%CV) C_{max} kvizartinibu a AC886 na 529 ng/ml (60 %), resp. 262 ng/ml (48 %), a geometrické průměry (%CV) AUC_{0-24h} 10 200 ng h/ml (75 %), resp. 5 790 ng h/ml (46 %).

Distribuce

In vitro je vazba kvizartinibu a AC886 na proteiny lidské plazmy vyšší nebo rovna 99 %.

Podíly kvizartinibu a AC886 v krvi a plazmě jsou závislé na koncentraci, což ukazuje na saturaci distribuce do erytrocytů. Při klinicky relevantních plazmatických koncentracích je podíl kvizartinibu v krvi vůči plazmě přibližně 1,3 a v případě AC886 přibližně 2,8. Podíl AC886 v krvi a plazmě je rovněž závislý na hematokritu, přičemž při vyšších hodnotách hematokritu má rostoucí tendenci.

Geometrický průměr (%CV) distribučního objemu kvizartinibu u zdravých subjektů byl odhadnut na 275 l (17 %).

Biotransformace

In vitro se kvizartinib metabolizuje převážně pomocí CYP3A4 a CYP3A5 prostřednictvím oxidačních cest, které produkují aktivní metabolit AC886, který je dále metabolizován CYP3A4 a CYP3A5. Poměr AUC_{0-24h} AC886 vůči kvizartinibu v ustáleném stavu během udržovací léčby byl 0,57.

Eliminace

U pacientů s nově diagnostikovanou AML jsou průměrné (SD) efektivní poločasy ($t_{1/2}$) kvizartinibu 81 hodin (73) a AC886 136 hodin (113). Průměrné (SD) poměry akumulace (AUC_{0-24h}) kvizartinibu a AC886 byly 5,4 (4,4) a 8,7 (6,8).

Kvizartinib a jeho metabolity jsou primárně eliminovány hepatobiliární cestou s vylučováním převážně stolicí (76,3 % perorálně podané radioaktivní dávky). Nezměněný kvizartinib představoval ve stolici přibližně 4 % perorálně podané radioaktivní dávky. Exkrece ledvinami je minoritní cestou eliminace podané radioaktivní dávky (< 2 %).

Geometrický průměr (% CV) celkové tělesné clearance (Cl) kvizartinibu u zdravých subjektů byl odhadnut na 2,23 l/hod (29 %).

Linearita/nelinearita

Kvizartinib a AC88 vykazovaly lineární kinetiku v rozmezí dávek 26,5 mg až 79,5 mg u zdravých subjektů a 17,7 mg až 53 mg u pacientů s AML.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměly věk (18 až 91 let), rasa, pohlaví, tělesná hmotnost ani porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až 89 ml/min, odhad podle Cockcrofta-Gaulta) klinicky významný účinek na expozici kvizartinibu a AC886.

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky

Transportéry

Studie *in vitro* ukázaly, že kvizartinib je substrátem pro P-gp, ale ne pro BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 nebo MRP2. AC886 je substrátem BCRP ale nikoliv OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MRP2. Podání jednorázové dávky kvizartinibu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A i P-gp, však zvýšilo C_{max} kvizartinibu přibližně 1,17krát, což naznačuje, že vliv P-gp je minimální. Vzhledem k tomu, že při souběžném použití se silnými inhibitory CYP3A, z nichž mnohé inhibují i P-gp, je nutná úprava dávky, není u inhibitorů P-gp nutná žádná zvláštní úprava dávky.

Substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Kvizartinib inhibuje BCRP s odhadovanou *in vitro* IC₅₀ 0,813 μM. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné klinické údaje, nelze vyloučit, že by kvizartinib mohl v doporučených dávkách tento transportér inhibovat.

Substráty uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT)1A1

Kvizartinib inhibuje UGT1A1 s odhadovanou *in vitro* K_i 0,78 μM. Na základě fyziologicky založené farmakokinetické (PBPK) analýzy se předpokládalo, že kvizartinib zvýší C_{max} a AUC_{inf} raltegraviru (substrátu UGT1A1) 1,03krát, což nebylo považováno za klinicky relevantní.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Ve studii fáze 1 s jednorázovou dávkou (26,5 mg) byla farmakokinetika kvizartinibu a AC886 hodnocena u subjektů s lehkou (třída A podle Childa-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Childa-Pugha) poruchou funkce jater a porovnávána s jedinci s normální funkcí jater. Expozice (C_{max} a AUC_{inf}) kvizartinibu a AC886 byly ve všech skupinách podobné (≤ 30% rozdíly). Vazba kvizartinibu a AC886 na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí jater. Porucha funkce jater tedy neměla klinicky významný vliv na expozici kvizartinibu a AC886.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba žádná úprava dávky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) nebyli do klinických studií zařazeni, a proto se u těchto pacientů nedoporučuje přípravek VANFLYTA používat.

Porucha funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s AML s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až 89 ml/min) ukázala, že funkce ledvin neovlivnila clearance kvizartinibu a AC886. Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin tedy neměla klinicky významný vliv na expozici kvizartinibu a AC886. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba žádná úprava dávky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min) nebyli do klinických studií zařazeni, a proto se u těchto pacientů nedoporučuje přípravek VANFLYTA používat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích genotoxicity byl kvizartinib mutagenní v testu bakteriální reverzní mutace, ale nebyl mutagenní v testu mutace v savčích buňkách (thymidinkináza v buňkách myšího lymfomu) ani v *in vivo* testu mutací s transgenními hlodavci. Kvizartinib nebyl klastogenní a neindukoval polyploidii v testu chromozomových aberací a nebyl klastogenní ani aneugenní v testu mikrojader v kostní dřeni potkanů s jednorázovou dávkou. Test mikrojader v kostní dřeni u potkanů *in vivo* byl po 28 dnech opakovaného podávání nejednoznačný. Po jednorázovém podání vyšší dávky byl výsledek negativní.

Studie fertility u zvířat nebyly s kvizartinibem provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic však byly pozorovány nežádoucí nálezy na reprodukčním systému samců i samic. U samic potkanů byly při dávkách odpovídajících přibližně 10násobku doporučené dávky u člověka (*recommended human dose*, RHD) podle AUC pozorovány ovariální cysty a změny sliznice vagíny. Nálezy u samic opic pozorované při dávkách odpovídajících přibližně 0,3násobku RHD podle AUC zahrnovaly atrofii dělohy, vaječníků a vagíny. Odpovídající hladiny, při kterých nedochází k pozorovaným nežádoucím účinkům (*no observed adverse effect levels*, NOAEL), byly pro tyto změny na základě AUC 1,5násobek a 0,1násobek RHD. U samců potkanů byla při dávkách odpovídajících přibližně 8násobku RHD podle AUC pozorována degenerace semenotvorných kanálků ve varlatech a poruchy uvolňování semene. Nálezy u samců opic pozorované při dávkách odpovídajících přibližně 0,5násobku RHD podle AUC zahrnovaly úbytek zárodečných buněk ve varlatech. Odpovídající NOAEL byly pro tyto změny na základě AUC 1,4násobek a 0,1násobek RHD. Po zotavovacím období v délce čtyř týdnů byly všechny tyto nálezy s výjimkou změn vaginální sliznice u samic potkana reverzibilní.

Ve studiích embryo-fetální toxicity byly při podávání dávek toxických pro matku pozorovány embryo-fetální letalita a zvýšené postimplantační ztráty. Fetotoxicita (nižší hmotnost plodu, účinky na osifikaci kostry) a teratogenita (abnormality plodu včetně edému) byly pozorovány při dávkách odpovídajících přibližně 3násobku RHD podle AUC. NOAEL byla 0,5násobek RHD na základě AUC. Kvizartinib je považován za potenciálně teratogenní.

Toxikologické studie na zvířatech

Ve studiích toxicity po opakovaných podáních byla pozorována toxicita pro hematopoetické a lymfoidní orgány zahrnující snížení počtu periferních krvinek a hypocelularity kostní dřene; toxicita pro játra zahrnující zvýšené hladiny aminotransferáz, hepatocelulární nekrózy a ukládání dvojlomných krystalů (psi); a toxicita pro ledviny zahrnující tubulární bazofilii a ukládání dvojlomných krystalů (samci potkanů). Tyto změny byly zaznamenány při přibližně 0,4násobku, 0,4násobku a 9násobku RHD na základě AUC. Odpovídající hodnoty NOAEL byly přibližně 0,1násobkem, 0,1násobkem a 1,5násobkem RHD na základě AUC.

Studie hodnocení environmentálních rizik ukázaly, že kvizartinib může představovat riziko pro vodní ekosystém.

In vitro studie a farmakologické studie bezpečnosti na zvířatech

Ve farmakologických studiích kardiovaskulární bezpečnosti provedených na opicích rodu *Cynomolgus* vedl kvizartinib k prodloužení QT intervalu při dávkách přibližně 2krát vyšších než RHD 53 mg/den na základě C_{max} . NOAEL byla přibližně 0,4násobek RHD na základě C_{max} . Kvizartinib primárně inhiboval I_{Ks} s maximální inhibicí 67,5 % při 2,9 μM . Maximální inhibice I_{Ks} pomocí AC866 byla 26,9 % při 2,9 μM . Kvizartinib a AC886 v koncentraci 3 μM statisticky významně inhibovaly proudy $hERG$ o 16,4 %, resp. 12,0 %. Ani kvizartinib, ani AC886 neinhibovaly I_{Na} , I_{Na-L} a I_{Ca-L} při žádné testované koncentraci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety

Jádro tablety

Hydroxypropylbetadex
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa (E 464)
Mastek (E 553b)
Triacetin (E 1518)
Oxid titaničitý (E 171)

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety

Jádro tablety

Hydroxypropylbetadex
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa (E 464)
Mastek (E 553b)
Triacetin (E 1518)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované jednodávkové Al/Al blistry.

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety

Krabičky obsahující 14 × 1 nebo 28 × 1 potahovanou tabletu.

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety

Krabičky obsahující 14 × 1, 28 × 1 nebo 56 × 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento přípravek může představovat riziko pro životní prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1768/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. listopadu 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku VANFLYTA na trh v jednotlivých členských státech se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřen na zvýšení povědomí předepisujícího lékaře a pacienta/pečovatele o rizicích závažných nežádoucích účinků souvisejících s prodloužením QTc intervalu a o opatřeních, která mají být učiněna k minimalizaci výskytu tohoto rizika u pacientů, kteří užívají přípravek VANFLYTA.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek VANFLYTA uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou předepisovat, vydávat a používat přípravek VANFLYTA, přístup k / bude jim poskytnut následující edukační balíček:

- Edukační materiál pro lékaře
- Balíček s informacemi pro pacienty

Edukační materiál pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku
- Pokyny pro zdravotnické pracovníky

Pokyny pro zdravotnické pracovníky budou obsahovat následující klíčové údaje:

- o Popis závažných nežádoucích účinků souvisejících s prodloužením QTc intervalu, které se vyskytly při užívání kvizartinibu
- o Podrobný popis doporučených režimů dávkování přípravku VANFLYTA: počáteční dávka a kritéria pro zvyšování dávky
- o Podrobný popis přerušení užívání, snížení dávky a ukončení léčby přípravkem VANFLYTA v souvislosti s délkou QTc intervalu
- o Úprava dávky přípravku VANFLYTA při souběžném používání silných inhibitorů CYP3A
- o Návod pro souběžné podávání dalších léků, o kterých je známo, že prodlužují QT interval
- o Frekvence sledování EKG
- o Sledování hladin elektrolytů v séru a jejich úprava

Balíček s informacemi pro pacienty:

- Příbalová informace
- Karta pacienta:

Karta pacienta bude obsahovat následující klíčové údaje:

- o Upozornění pro zdravotnické pracovníky, že léčba přípravkem VANFLYTA může zvýšit riziko vzniku závažných nežádoucích účinků souvisejících s prodloužením QTc intervalu
- o Důležité informace pro zdravotnické pracovníky, kteří o pacienta nepečují pravidelně, ohledně zvládnutí prodloužení QTc intervalu u pacienta
- o Důležité informace pro pacienty/pečovatele ohledně známek a příznaků prodloužení QTc intervalu/ a kdy vyhledat pomoc zdravotnického pracovníka
- o Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek VANFLYTA

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety
kvizartinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 17,7 mg kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu).

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

Potahované tablety

14 × 1 potahovaná tableta

28 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1768/001 14 × 1 potahovaná tableta
EU/1/23/1768/002 28 × 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

vanflyta 17,7 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

VANFLYTA 17,7 mg tablety
kvizartinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety
kvizartinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 26,5 mg kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 × 1 potahovaná tableta

28 × 1 potahovaná tableta

56 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1768/003 14 × 1 potahovaná tableta
EU/1/23/1768/004 28 × 1 potahovaná tableta
EU/1/23/1768/005 56 × 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

vanflyta 26,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

VANFLYTA 26,5 mg tablety
kvizartinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

KARTA PACIENTA

KARTA PACIENTA

VANFLYTA

kvizartinib

- Noste tuto kartu vždy u sebe.
- Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které byste měl(a) vědět před zahájením užívání přípravku VANFLYTA a během léčby přípravkem VANFLYTA.
- Tuto kartu ukažte jakémukoli lékaři, lékárníkovi nebo chirurgovi před jakýmkoli lékařským zásahem nebo jakoukoli léčbou.

Informace o pacientovi

Jméno pacienta:

Datum narození:

V naléhavých případech kontaktujte:

Jméno:

Telefonní číslo:

Informace o léčbě

(Vyplní lékař nebo pacient)

Přípravek VANFLYTA byl předepsán v dávce: mg jednou denně.

Začátek léčby: / (MM/RR)

Informace o předepisujícím lékaři

(Vyplní lékař nebo pacient)

Pro získání více informací nebo v naléhavých případech kontaktujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo:

Důležitá informace pro pacienta

Přípravek VANFLYTA může způsobit abnormální elektrickou aktivitu srdce zvanou „prodloužený QT interval“, což může vést k život ohrožujícím poruchám srdečního rytmu. Proto je velmi důležité pravidelně kontrolovat elektrickou aktivitu srdce pomocí elektrokardiografie (EKG).

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud:

- pociťujete závrať, točení hlavy nebo slabost (pocit na omdlení).
- vnímáte změnu srdečního rytmu, např. bušení srdce nebo abnormální změny pulzu. Můžete mít pocit, že Vám srdce bije příliš rychle, ale také můžete vnímat spíše nespecifickou nebo málo zřetelnou změnu.
- jste omdlel(a) nebo byl(a) v bezvědomí, i když to bylo pouze na velmi krátký okamžik, např. několik sekund.
- trpíte průjmem nebo zvracením, nemůžete v dostatečném množství jíst nebo pít tekutiny.
- pociťujete jakoukoli jinou náhlou změnu svého zdravotního stavu.
- léky, které užíváte, byly změněny jiným lékařem, než který Vám předepisuje přípravek VANFLYTA.

Před užitím přípravku VANFLYTA s jakýmkoli dalšími léky, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, nebo doplňků stravy se nejprve poraďte se svým lékařem, protože tyto přípravky mohou zvýšit riziko vzniku prodlouženého QT intervalu.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

Důležité informace pro zdravotnické pracovníky

Užívání přípravku VANFLYTA je spojováno s prodloužením QT intervalu, což může zvýšit riziko vzniku komorových arytmií nebo torsade de pointes.

- Přerušete podávání přípravku VANFLYTA, pokud je $QTcF \geq 501$ ms, a trvale ukončete léčbu, pokud je spojena s torsade de pointes, polymorfní komorovou tachykardií nebo známkami/příznaky život ohrožující arytmie. Přípravek VANFLYTA je kontraindikován u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT.
- Během léčby přípravkem VANFLYTA kontrolujte hladiny elektrolytů v séru a podle potřeby upravte hypokalemii a hypomagnezémii.
- Vyhněte se podávání přípravků, které prodlužují QT interval, pokud to není nezbytné. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, monitorujte často EKG.
- Dávka přípravku VANFLYTA se má snížit, pokud se přípravek používá souběžně se silnými inhibitory CYP3A.

Více informací naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků naleznete v letáku s informacemi pro pacienta.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety

kvizartinib

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek VANFLYTA a k čemu se používá

Co je přípravek VANFLYTA

Přípravek VANFLYTA obsahuje léčivou látku kvizartinib. Jedná se o typ léku zvaný „inhibitor proteinkináz“ určený k léčbě nádorových onemocnění. Tento přípravek se používá spolu s chemoterapií k léčbě dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML, typ nádorového onemocnění krve) s mutací (změnou) v genu FLT3 zvanou „FLT3-ITD“. V léčbě přípravkem VANFLYTA lze pokračovat i po transplantaci kostní dřeně, když se pacienti dostatečně zotaví.

Váš lékař předem vyšetří nádorové buňky z hlediska změn v genu FLT3, aby zjistil přítomnost mutací FLT3-ITD a ujistil se, že je pro Vás přípravek VANFLYTA vhodný.

Jak přípravek VANFLYTA působí

Při AML vytváří organismus velké množství abnormálních bílých krvinek, ze kterých nevyzrávají zdravé buňky. Přípravek VANFLYTA působí tak, že v těchto abnormálních buňkách blokuje působení bílkovin zvaných „tyrosinkinázy“. To zpomaluje nebo zastavuje dělení abnormálních buněk a jejich nekontrolovatelný růst a pomáhá nezralým buňkám vyvinout se v normální buňky.

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

Neužívejte přípravek VANFLYTA

- jestliže jste alergický(á) na kvizartinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Jestliže se domníváte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.
- jestliže jste se narodil(a) s onemocněním srdce nazývaným „syndrom prodlouženého QT“ (nezvyklá elektrická aktivita srdce, která ovlivňuje jeho rytmus).
- jestliže kojíte (viz „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku VANFLYTA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli problémy se srdcem, včetně arytmie (abnormálního srdečního rytmu), infarkt myokardu (srdeční infarkt) během posledních 6 měsíců, městnavé srdeční selhání (srdce nepumpuje dostatečně silně), nekontrolovanou anginu pectoris (bolest na hrudi) nebo nekontrolovanou hypertenzi (příliš vysoký krevní tlak).
- pokud Vám bylo řečeno, že máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi.
- pokud užíváte přípravky, které mohou prodloužit QT interval (nepravidelný srdeční rytmus, viz „Další léčivé přípravky a přípravek VANFLYTA“).
- pokud užíváte silné inhibitory CYP3A (viz „Další léčivé přípravky a přípravek VANFLYTA“).
- pokud máte nebo jste měl(a) horečku, kašel, bolest na hrudi, dušnost, únavu nebo bolest při močení.

Sledování během léčby přípravkem VANFLYTA

Vyšetření krve

Lékař bude během léčby přípravkem VANFLYTA pravidelně provádět krevní testy za účelem kontroly počtu krvinek (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky) a hladin elektrolytů (např. sodík, draslík, hořčík, vápník, chloridy a hydrogenuhličitany v krvi). Pokud trpíte průjmem nebo zvracíte, bude Vám lékař kontrolovat hladinu elektrolytů častěji.

Elektrokardiografie

Před léčbou a během ní Vám lékař bude kontrolovat srdce pomocí elektrokardiografie (EKG), aby se ujistil, že rytmus srdce je normální. EKG se bude zpočátku provádět jednou týdně, později méně často podle rozhodnutí Vašeho lékaře. Lékař bude kontrolovat Vaše srdce častěji, pokud užíváte jiné přípravky, které prodlužují QT interval (viz „Další léčivé přípravky a přípravek VANFLYTA“).

Infekce u pacientů starších 65 let

Starší pacienti jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku velmi závažných infekcí, zejména v počátečním období léčby. Pokud jste starší než 65 let, budete během úvodní (indukční) léčby pečlivě sledován(a) z hlediska výskytu závažných infekcí.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let věku, protože není dostatek informací o jeho použití v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek VANFLYTA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu, vitamínů, antacid (přípravků k léčbě pálení žáhy a překyselení žaludku) a rostlinných doplňků stravy. Je to proto, že tyto přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku VANFLYTA.

Zejména následující přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku nežádoucích účinků spojených s podáváním přípravku VANFLYTA tak, že zvyšují hladinu tohoto přípravku v krvi:

- určité přípravky používané k léčbě plísňových infekcí – např. itraconazol, posakonazol nebo vorikonazol;
- určitá antibiotika - např. klarithromycin, telithromycin;
- nefazodon, přípravek používaný k léčbě deprese.

Následující přípravky mohou snížit účinnost přípravku VANFLYTA:

- určité přípravky používané k léčbě tuberkulózy – např. rifampicin;
- určité přípravky používané k léčbě záchvatů křečí nebo epilepsie – např. karbamazepin, primidon, fenobarbital nebo fenytoin;
- určité přípravky používané k léčbě nádoru prostaty – např. apalutamid a enzalutamid;
- mitotan – přípravek používaný k léčbě příznaků nádorů nadledvin;
- bosentan – přípravek používaný k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích (plicní arteriální hypertenze);
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný při úzkosti a lehké depresi.

Určité přípravky používané k léčbě HIV mohou buď zvýšit riziko nežádoucích účinků (např. ritonavir) nebo snížit účinnost přípravku VANFLYTA (např. efavirenz nebo etravirin).

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Souběžné podávání přípravku VANFLYTA s jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, může dále zvyšovat riziko prodloužení QT intervalu. Příklady léčivých přípravků prodlužujících QT interval zahrnují mimo jiné azolová antimykotika, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyklin, moxifloxacin, atovachon, prochlorperazin a takrolimus.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Neužívejte přípravek VANFLYTA během těhotenství. Je to proto, že může poškodit nenarozené dítě. Ženám, které mohou otěhotnět, se má v období 7 dní před užitím tohoto přípravku provést těhotenský test.

Ženy mají během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži mají během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 4 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

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

Kojení

Během léčby přípravkem VANFLYTA a nejméně 5 týdnů po ukončení léčby nekojte. Není totiž známo, zda se přípravek VANFLYTA vylučuje do mateřského mléka (viz „Neužívejte přípravek VANFLYTA“).

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Plodnost

Přípravek VANFLYTA může u žen a mužů snižovat plodnost. Před zahájením léčby se poraďte se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek VANFLYTA ovlivnil Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek VANFLYTA užívá

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

Jaké množství přípravku VANFLYTA se užívá

Lékař Vám sdělí, jaké množství přípravku VANFLYTA máte přesně užívat. Neměňte dávku ani nepřestávejte užívat přípravek VANFLYTA bez předchozí rady s lékařem.

Obvykle začnete užívat 35,4 mg (dvě 17,7mg tablety) jednou denně po dobu 2 týdnů během každého cyklu chemoterapie. Maximální doporučená dávka je 53 mg jednou denně.

Pokud užíváte určité další léky, může lékař Vaši léčbu zahájit nižší počáteční dávkou, jednou tabletou o síle 17,7 mg jednou denně.

Po ukončení chemoterapie může lékař změnit dávku na jednu 26,5mg tabletu jednou denně po dobu 2 týdnů a poté dávku zvýšit na 53 mg (dvě 26,5mg tablety) jednou denně v závislosti na tom, jak budete na přípravek VANFLYTA reagovat.

Lékař může dočasně přerušit léčbu nebo změnit Vaši dávku na základě vyšetření krve, nežádoucích účinků nebo dalších léků, které užíváte.

Lékař přeruší Vaši léčbu, pokud budete podstupovat transplantaci kmenových buněk. Lékař Vám řekne, kdy máte přestat užívat tento přípravek a kdy jej máte znovu začít užívat.

Užívání tohoto přípravku

- Užívejte přípravek VANFLYTA ústy – buď s jídlem, nebo bez jídla.
- Užívejte přípravek VANFLYTA každý den přibližně ve stejnou dobu. To Vám pomůže, abyste nezapomněl(a) lék užít.
- I když po užití přípravku zvracíte, neužívejte až do příští plánované dávky žádné další tablety.

Jak dlouho budete přípravek VANFLYTA užívat

Pokračujte v užívání přípravku VANFLYTA tak dlouho, jak Vám lékař sdělí. Lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby se ujistil, že léčba stále účinkuje.

Pokud máte jakékoli otázky ohledně toho, jak dlouho budete přípravek VANFLYTA užívat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

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

Pokud omylem užijete více tablet, než máte, nebo pokud někdo jiný omylem užije Váš lék, poraďte se ihned se svým lékařem nebo navštivte zdravotnické zařízení a vezměte s sebou tento příbalový leták. Může být nezbytné lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek VANFLYTA

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek VANFLYTA, užijte jej týž den, co nejdříve je to možné. Další dávku užijte následující den v obvyklém čase.

Neužívejte dávku navíc (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek VANFLYTA

Pokud přestanete s léčbou přípravkem VANFLYTA, může to zhoršit Váš stav. Nepřestávejte užívat svůj lék, pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte následující nežádoucí účinky, sdělte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

- pocit závratě, točení hlavy nebo slabost (pocit na omdlení). Mohou to být známky problému se srdcem nazývaného „prodloužený QT interval“ (nezvyklá elektrická aktivita srdce, která ovlivňuje jeho rytmus).
- horečku, kašel, bolest na hrudi, dušnost, únavu nebo bolest při močení. Mohou to být známky infekce nebo febrilní neutropenie (nízkého počtu bílých krvinek s horečkou).

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (abnormální výsledky hladin jaterních enzymů)
- Trombocytopenie (nízký počet krevních destiček)
- Anémie (nízký počet červených krvinek)
- Neutropenie (nízký počet neutrofilů, typu bílých krvinek)
- Průjem
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest břicha
- Bolest hlavy
- Zvracení
- Edém (otok obličeje, rukou a nohou)
- Infekce horních cest dýchacích (infekce nosu a krku)
- Snížená chuť k jídlu
- Epistaxe (silné krvácení z nosu)
- Plísňové infekce
- Herpetické infekce
- Dyspepsie (špatné trávení)
- Bakteriémie (přítomnost bakterií v krvi)

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- Pancytopenie (nízké hladiny všech typů krevních buněk)

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů)

- Srdeční zástava (srdce přestane bít)
- Fibrilace komor (nebezpečné, nepravidelné a nekoordinované stahy dolních komor srdce)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek VANFLYTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo jakýchkoli známek nedovolené manipulace.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek VANFLYTA obsahuje

- Léčivou látkou je kvizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 17,7 mg kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu).
VANFLYTA 26,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 26,5 mg kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu).
- Dalšími složkami jsou:
VANFLYTA 17,7 mg:
Jádro tablety: hydroxypropylbetadex, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát
Potahová vrstva: hypromelosa, mastek, triacetin, oxid titaničitý
VANFLYTA 26,5 mg:
Jádro tablety: hydroxypropylbetadex, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát
Potahová vrstva: hypromelosa, mastek, triacetin, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý

Jak přípravek VANFLYTA vypadá a co obsahuje toto balení

VANFLYTA 17,7 mg potahované tablety (tablety) jsou bílé, kulaté, s označením „DSC 511“ na jedné straně a jsou dostupné v krabičkách obsahujících 14 x 1 nebo 28 x 1 potahovanou tabletu v Al/Al perforovaných jednodávkových blistrech.

VANFLYTA 26,5 mg potahované tablety (tablety) jsou žluté, kulaté, s označením „DSC 512“ na jedné straně a jsou dostupné v krabičkách obsahujících 14 x 1, 28 x 1 nebo 56 x 1 potahovanou tabletu v Al/Al perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

Výrobce

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227

Česká republika

Genesis Biopharma Czech Republic S.R.O.
Tel: +357 22765715

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf.: +45 (0) 80 83 12 11

Deutschland

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

Eesti

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Greece Single Member S.A
Τηλ: +30 2104448037

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

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Genesis Biopharma Hungary kft
Tel.: +357 22765715

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Nederland

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

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 80 83 12 11

Österreich

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

Polska

Genesis Biopharma Poland sp. Z.O.O.
Tel.: +357 22765715

Portugal

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

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90

Slovenská republika

Genesis Biopharma Slovakia S.R.O.
Tel: +357 22765715

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +45 80 83 12 11

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +45 80 83 12 11

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.