ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten
VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 17,7 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 26,5 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,9 mm und der Prägung „DSC 511“ auf einer Seite.

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 10,2 mm und der Prägung „DSC 512“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Vor dem Therapiebeginn mit VANFLYTA muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist,

muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.
Vor Behandlungsbeginn sollten EKG durchgeführt und Elektrolytanomalien korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

VANFLYTA ist in Kombination mit einer Standardchemotherapie in einer Dosis von 35,4 mg (2 x 17,7 mg) einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Induktionstherapiezyklus anzuwenden. Patienten, die eine vollständige Remission (CR, *complete remission*) oder eine CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi, *complete remission with incomplete haematologic recovery*) erreichen, sollen VANFLYTA in einer Dosis von 35,4 mg einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Zyklus der Konsolidierungschemotherapie erhalten und anschließend eine Erhaltungstherapie mit VANFLYTA allein, die mit 26,5 mg einmal täglich begonnen wird. Nach zwei Wochen ist die Erhaltungsdosis auf 53 mg (2 × 26,5 mg) einmal täglich zu erhöhen, wenn das nach der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF) ≤ 450 ms beträgt (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4). Die Mono-Erhaltungstherapie kann über bis zu 36 Zyklen durchgeführt werden.

Zusätzliche Informationen zur Dosierung sind Tabelle 1 bis 3 zu entnehmen.

Tabelle 1: Dosierungsschema

Einleitung der VANFLYTA-Therapie	**Induktion[a]**	**Konsolidierung[b]**	**Erhaltung**
	Beginn an Tag 8 (Für Dosierungsschemata 7 + 3)[c]	**Beginn an Tag 6**	**Erster Tag der Erhaltungstherapie**
Dosis	35,4 mg einmal täglich	35,4 mg einmal täglich	• Anfangsdosis 26,5 mg einmal täglich zwei Wochen lang, wenn QTcF ≤ 450 ms ist. • Nach zwei Wochen, wenn QTcF ≤ 450 ms ist, ist die Dosis auf 53 mg einmal täglich zu erhöhen.
Dauer (28-tägiger Zyklus)	Zwei Wochen in jedem Zyklus	Zwei Wochen in jedem Zyklus	Einmal täglich ohne Pause zwischen den Zyklen für bis zu 36 Zyklen.

[a] Die Patienten können bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie erhalten.
[b] Die Patienten können bis zu 4 Zyklen der Konsolidierungstherapie erhalten.
[c] Beim Schema 5 + 2 als zweitem Induktionszyklus wird an Tag 6 mit VANFLYTA begonnen.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation
Bei Patienten, die anschließend eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, ist VANFLYTA 7 Tage vor Beginn eines Konditionierungsregimes abzusetzen. Die Behandlung kann nach erfolgter Transplantation auf der Grundlage der Leukozytenzahl und nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Patienten mit ausreichender hämatologischer Erholung und mit einer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) ≤ Grad 2, die keine Einleitung einer neuen systemischen GVHD-Therapie innerhalb von 21 Tagen erfordert, entsprechend den oben beschriebenen Dosierungsempfehlungen wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen
Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur dann begonnen werden, wenn das QTcF-Intervall ≤ 450 ms ist (siehe Abschnitt 4.4).

Für empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen siehe Tabelle 2. Für Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren siehe Tabelle 3.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
QTcF 450-480 ms (Grad 1)	• Weiterbehandlung mit der VANFLYTA-Dosis.
QTcF 481-500 ms (Grad 2)	• Reduktion der VANFLYTA-Dosis (siehe Tabelle 3) ohne Unterbrechung. • Weiterbehandlung mit VANFLYTA in der vorherigen Dosis im nächsten Zyklus, wenn das QTcF auf < 450 ms zurückgegangen ist. Engmaschige Überwachung des Patienten auf eine QT-Verlängerung im ersten Zyklus mit der erhöhten Dosis.
QTcF ≥ 501 ms (Grad 3)	• Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung. • Wiederaufnahme der VANFLYTA-Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3) nach Rückkehr des QTcF auf < 450 ms. • Die Dosis darf während der Erhaltungstherapie nicht auf 53 mg einmal täglich erhöht werden, wenn während der Induktion und/oder Konsolidierung ein QTcF > 500 ms festgestellt wurde und vermutet wird, dass dies mit VANFLYTA zusammenhängt. Die einmal tägliche Dosis von 26,5 mg ist beizubehalten.
Wiederkehrendes QTcF ≥ 501 ms (Grad 3)	• VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen, wenn trotz angemessener Dosisreduktion und Korrektur/Ausschaltung anderer Risikofaktoren (z. B. Serumelektrolytanomalien, das QT-Intervall verlängernde Begleitmedikamente) erneut ein QTcF > 500 ms auftritt.
Torsade de Pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome von lebensbedrohlichen Arrhythmien (Grad 4)	• VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen.
Nicht hämatologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4	• Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis bei Besserung der Nebenwirkung zu ≤ Grad 1. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3) bei Besserung der Nebenwirkung zu < Grad 3. • Endgültiges Absetzen der Behandlung bei Fortbestehen einer Nebenwirkung von Grad 3 oder 4, bei welcher ein Zusammenhang mit VANFLYTA vermutet wird, über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen.
Fortbestehen einer Neutropenie oder Thrombozytopenie von Grad 4 ohne aktive Knochenmarkerkrankung.	• Dosisreduktion (siehe Tabelle 3).

Die Grade sind gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI CTCAE v4.03) angegeben.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren

Tabelle 3: Dosisanpassungen nach Behandlungsphase bei Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit VANFLYTA

Behandlungsphase	Volle Dosis	Dosisreduktionen		
		Nebenwirkung	Gleichzeitig angewendete starke CYP3A-Inhibitoren	Nebenwirkung und gleichzeitig angewendete starke CYP3A-Inhibitoren
Induktion oder Konsolidierung	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (erste zwei Wochen)	26,5 mg	Unterbrechung	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (nach zwei Wochen)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Versäumte Dosis oder Erbrechen
Wenn die Einnahme einer Dosis von VANFLYTA versäumt wurde oder nicht zur üblichen Zeit erfolgt ist, sollte der Patient die Dosis so bald wie möglich am selben Tag einnehmen und am Folgetag das übliche Einnahmeschema fortsetzen. Der Patient darf nicht zwei Dosen am gleichen Tag einnehmen.

Falls es nach der Einnahme von VANFLYTA zu Erbrechen kommt, darf der Patient an diesem Tag keine weitere Dosis einnehmen, sondern sollte die nächste Dosis am Folgetag zur üblichen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

VANFLYTA wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation nicht nachgewiesen wurden.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

VANFLYTA wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr < 30 ml/min, Schätzung nach Cockcroft-Gault) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von VANFLYTA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

VANFLYTA ist zum Einnehmen bestimmt.
Die Tabletten sind täglich zu etwa der gleichen Tageszeit mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angeborenes Long-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verlängerung des QT-Intervalls

Quizartinib ist mit einer Verlängerung des QT-Intervalls verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Verlängerung des QT-Intervalls kann das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade de Pointes erhöhen. Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom und/oder einer Vorgeschichte mit Torsade de Pointes waren von dem Quizartinib-Entwicklungsprogramm ausgeschlossen. VANFLYTA darf bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom nicht angewendet werden.

VANFLYTA ist bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls mit Vorsicht anzuwenden. Dies schließt auch Patienten ein, bei denen eine nicht eingestellte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt (z. B. Herzblock zweiten oder dritten Grades (ohne Schrittmacher) in der Anamnese, Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, unkontrollierte Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz, Vorgeschichte mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien oder Torsade de Pointes) und Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Die Elektrolytwerte sollten im Normalbereich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nicht begonnen werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist.

Während der Induktion und Konsolidierung sollten EKG vor Therapiebeginn und dann einmal wöchentlich während der Quizartinib-Behandlung oder je nach klinischer Indikation auch häufiger durchgeführt werden.

Während der Erhaltung sollten EKG vor der Therapieeinleitung und dann einmal wöchentlich im ersten Monat nach der Einleitung und Erhöhung der Dosis und danach je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Die Anfangsdosis der Erhaltungstherapie darf nicht erhöht werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist (siehe Tabelle 1).

Bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt, ist VANFLYTA dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls und von Torsade de Pointes ist eine häufigere Überwachung des QT-Intervalls mittels EKG erforderlich.

Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie und eine entsprechende Korrektur erfolgen. Bei Patienten mit Diarrhoe oder Erbrechen sind eine häufigere Überwachung der Elektrolytwerte und häufigere EKG durchzuführen.

EKG-Überwachung bei Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern
Bei gleichzeitiger Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sind häufigere Überwachungen mittels EKG erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren
Die Dosis von VANFLYTA muss bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren reduziert werden, da diese die Bioverfügbarkeit von Quizartinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Infektionen bei älteren Patienten

Tödliche Infektionen unter Quizartinib traten bei älteren Patienten (d. h. über 65 Jahre) häufiger auf als bei jüngeren Patienten, insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung. Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen kann Quizartinib embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen. Frauen im gebährfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.6).

Therapiepass

Der verordnende Arzt muss mit dem Patienten über die Risiken der VANFLYTA-Behandlung sprechen. Der Patient erhält mit jedem Rezept einen Therapiepass (in der Arzneimittelpackung enthalten).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Quizartinib und sein aktiver Metabolit AC886 werden *in vitro* in erster Linie durch CYP3A verstoffwechselt.

Wirkung anderer Arzneimittel auf VANFLYTA

Starke CYP3A-/P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 28 Tage), einem starken CYP3A-/P-gp-Inhibitor, mit einer Einzeldosis VANFLYTA erhöhte die Höchstkonzentration im Plasma (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC_{inf}) von Quizartinib um das 1,17-Fache bzw. das 1,94-Fache und senkte die C_{max} und AUC_{inf} von AC886 um das 2,5-Fache bzw. 1,18-Fache im Vergleich zu VANFLYTA allein. Im Steady-State war die Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC_{0-24h}) von Quizartinib schätzungsweise um das 1,86-Fache bzw. 1,96-Fache erhöht, während die Bioverfügbarkeit von AC886 (C_{max} und AUC_{0-24h}) um das 1,22-Fache bzw. 1,17-Fache niedriger war. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Quizartinib kann das Toxizitätsrisiko erhöhen.

Die Dosis von VANFLYTA sollte entsprechend den Angaben in der Tabelle unten reduziert werden, wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist. Weitere Angaben zu Dosisanpassungen sind Tabelle 3 in Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Volle Dosis	**Dosisreduktionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren**
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Beispiele für starke CYP3A-/P-gp-Inhibitoren sind Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Telithromycin und antiretrovirale Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von HIV können entweder das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen (z. B. Ritonavir) oder die Wirksamkeit von VANFLYTA verringern (z. B. Efavirenz oder Etravirin)).

Moderate CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (200 mg zweimal täglich für 28 Tage), einem moderaten CYP3A-Inhibitor, mit einer Einzeldosis VANFLYTA erhöhte die C_{max} von Quizartinib und AC886 um das 1,11-Fache bzw. 1,02-Fache und die AUC_{inf} um das 1,20-Fache bzw. 1,14-Fache. Diese Änderung wurde nicht als klinisch relevant betrachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Starke oder moderate CYP3A-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz (Einleitungstherapie mit 600 mg einmal täglich für 14 Tage), einem moderaten CYP3A-Induktor, mit einer Einzeldosis von VANFLYTA senkte die C_{max} und die AUC_{inf} von Quizartinib um das etwa 1,18-Fache bzw. 9,7-Fache verglichen mit VANFLYTA allein. Die C_{max} und AUC_{inf} von AC886 sanken um das etwa 3,1-Fache bzw. 26-Fache (siehe Abschnitt 5.2).

Eine verringerte Bioverfügbarkeit von Quizartinib kann zu verminderter Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden.

Beispiele für starke CYP3A4-Induktoren sind Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampicin sowie bestimmte pflanzliche Arzneimittel wie Johanniskraut (auch bekannt als *Hypericum perforatum*). Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Efavirenz, Bosentan, Etravirin, Phenobarbital und Primidon.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern
Die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann die Inzidenz von QT-Verlängerungen weiter erhöhen. Beispiele für Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, sind unter anderem antimykotische Azole, Ondansetron, Granisetron, Azithromycin, Pentamidin, Doxycyclin, Moxifloxacin, Atovaquon, Prochlorperazin und Tacrolimus. Bei der gleichzeitigen Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Magensäure-reduzierende Arzneimittel
Der Protonenpumpeninhibitor Lansoprazol senkte die C_{max} von Quizartinib um das 1,16-Fache und die AUC_{inf} um das 1,05-Fache. Diese Abnahme der Quizartinib-Resorption wurde nicht als klinisch relevant betrachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

<u>Wirkung von VANFLYTA auf andere Arzneimittel</u>

Substrate von P-Glykoprotein (P-gp)
Die gleichzeitige Anwendung von Quizartinib und Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) erhöhte die C_{max} von gesamtem und freiem Dabigatran um 1,12-Fache bzw.1,13-Fache und die AUC_{inf} von gesamtem und freiem Dabigatran um das 1,13-Fache bzw. 1,11-Fache (siehe Abschnitt 5.2). Quizartinib ist ein schwacher P-gp-Inhibitor und bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Substraten mit VANFLYTA wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Substrate des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)
In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Quizartinib ein Inhibitor von BCRP ist. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Quizartinib gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die Substrate von BCRP sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebährfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Quizartinib kann embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Quizartinib bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien kann Quizartinib eine embryofetale Toxizität verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3).

VANFLYTA darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Schwangere Frauen sind auf das potenzielle Risiko für den Fetus hinzuweisen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Quizartinib oder seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit VANFLYTA und für mindestens 5 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen über die Wirkung von Quizartinib auf die Fertilität vor. Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen könnte die männliche und weibliche Fertilität während einer Behandlung mit VANFLYTA beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VANFLYTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Alanin-Aminotransferase erhöht (58,9 %), Thrombozytenzahl erniedrigt (40,0 %), Hämoglobin erniedrigt (37,4 %), Diarrhoe (37,0 %), Übelkeit (34,0 %), Abdominalschmerz (29,4 %), Kopfschmerz (27,5 %), Erbrechen (24,5 %) und Neutrophilenzahl erniedrigt (21,9 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 waren Thrombozytenzahl erniedrigt (40 %), Hämoglobin erniedrigt (35,5 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (21,5 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (12,1 %), Bakteriämie (7,2 %) und Pilzinfektionen (5,7 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im VANFLYTA-Arm waren Neutropenie (3,0 %), Pilzinfektionen (2,3 %) und Herpes-Infektionen (2,3 %). Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang waren Pilzinfektionen (0,8 %) und Herzstillstand (0,4 %).

Die häufigsten mit einer Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (10,6 %), Thrombozytopenie (4,5 %) und ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (2,6 %). Die häufigsten mit einer Dosisreduktion von VANFLYTA verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (9,1 %), Thrombozytopenie (4,5 %) und ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (3,8 %).

Die Nebenwirkung, die am häufigstenzu einem dauerhaften Absetzen von VANFLYTA führte, war Thrombozytopenie (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von VANFLYTA wurde in QuANTUM-First untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) aufgelistet. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt sind und folgende MedDRA-Konvention zugrunde gelegt wird: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Alle Grade %	Grad 3 oder 4 %	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege[a]	18,1	1,9	Sehr häufig
Pilzinfektionen[b]	15,1	5,7	Sehr häufig
Herpes-Infektionen[c]	14,0	3,0	Sehr häufig
Bakteriämie[d]	11,3	7,2	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie[e]	40,0	40,0	Sehr häufig
Anämie[e]	37,4	35,5	Sehr häufig
Neutropenie[e]	21,9	21,5	Sehr häufig
Panzytopenie	2,6	2,3	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	17,4	4,9	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen[f]	27,5	0	Sehr häufig
Herzerkrankungen			
Herzstillstand[g]	0,8	0,4	Gelegentlich
Kammerflimmern[g]	0,4	0,4	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	15,1	1,1	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe[h]	37,0	3,8	Sehr häufig
Übelkeit	34,0	1,5	Sehr häufig

Nebenwirkung	Alle Grade %	Grad 3 oder 4 %	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)
Abdominalschmerz[i]	29,4	2,3	Sehr häufig
Erbrechen	24,5	0	Sehr häufig
Dyspepsie	11,3	0,4	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen			
ALT erhöht[e]	58,9	12,1	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem[j]	18,9	0,4	Sehr häufig
Untersuchungen			
Elektrokardiogramm QT verlängert[k]	14,0	3,0	Sehr häufig

Standardchemotherapie = Cytarabin (Cytosinarabinosid) und Anthrazyklin (Daunorubicin oder Idarubicin).

[a] Infektionen der oberen Atemwege beinhaltet Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Rhinitis, Tonsillitis, Laryngopharyngitis, bakterielle Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Viruspharyngitis und akute Sinusitis.

[b] Pilzinfektionen beinhalten orale Candidose, bronchopulmonale Aspergillose, Pilzinfektion, vulvovaginale Candidose, Aspergillusinfektion, Pilzinfektion der unteren Atemwege, orale Pilzinfektion, Candida-Infektion, durch Pilze verursachte Hautinfektion, Mukormykose, Candidose des Oropharynx, Aspergillose des Mundes, Leberinfektion durch Pilze, Hepatosplenocandidose, Onychomykose, Fungämie, systemische Candidiasis und ystemmykose.

[c] Herpes-Infektionen beinhaltet oralen Herpes, Herpes zoster, Herpesvirus-Infektionen, Herpes simplex, Humanes Herpesvirus 6-Infektionen, genitalen Herpes und Herpesdermatitis.

[d] Bakteriämie beinhaltet Bakteriämie, Klebsiella-Bakteriämie, Staphylokokken-Bakteriämie, Enterokokken-Bakteriämie, Streptokokken-Bakteriämie, geräteassoziierte Bakteriämie, Bakteriämie durch *Escherichia*, Corynebakterium-Bakteriämie und Pseudomonas-Bakteriämie.

[e] Begriffe, die auf Labordaten beruhen.

[f] Kopfschmerzen beinhaltet Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen und Migräne.

[g] Bei einem Patienten traten zwei Ereignisse auf (Kammerflimmern und Herzstillstand).

[h] Diarrhoe beinhaltet Diarrhoe und hämorrhagische Diarrhoe.

[i] Abdominalschmerz beinhaltet Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterbauchschmerzen und gastrointestinale Schmerzen.

[j] Ödem beinhaltet peripheres Ödem, Gesichtsödem, Ödem, Überwässerung, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung, lokalisiertes Ödem und Gesichtsschwellung.

[k] Elektrokardiogramm QT verlängert beinhaltet verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm und abnormales QT-Intervall im Elektrokardiogramm.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzerkrankungen

Quizartinib verlängert das QT-Intervall im EKG. Bei 14,0 % der mit VANFLYTA behandelten Patienten wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beliebigen Grades als therapieassoziierte Nebenwirkung gemeldet und bei 3,0 % der Patienten traten Reaktionen vom Schweregrad 3 oder höher auf. Die QT-Verlängerung führte bei 10 Patienten (3,8 %) zu einer Dosisreduktion, bei 7 Patienten (2,6 %) zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 2 Patienten (0,8 %) zum Absetzen der Behandlung. Ein QTcF-Intervall > 500 ms trat bei 2,3 % der Patienten auf, wie eine zentrale Auswertung von EKG-Daten zeigte. Zwei (0,8 %) mit VANFLYTA behandelte Patienten erlitten einen Herzstillstand mit dokumentiertem Kammerflimmern, das bei einem tödlich verlief. Beide traten im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie auf. Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA müssen Elektrokardiogramme angefertigt werden und es muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie mit entsprechender Korrektur erfolgen. Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls siehe Abschnitt 4.2.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Tödliche Infektionen unter Quizartinib traten bei älteren Patienten (d. h. über 65 Jahre) häufiger auf als bei jüngeren Patienten (13 % gegenüber 5,7 %), insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung.

Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Antidot für eine Überdosierung von VANFLYTA ist nicht bekannt. Bei einer erheblichen Überdosierung sollten erforderlichenfalls unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. eine Unterbrechung der Behandlung, eine Blutuntersuchung und eine EKG-Überwachung sowie eine Kontrolle der Serumelektrolyte und der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, die bei Patienten zu einer QT-Intervall-Verlängerung und/oder Torsade de pointes führen können. Die Patienten sind symptomatisch und unterstützend zu behandeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX11

Wirkmechanismus

Quizartinib hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinase FLT3. Quizartinib und sein Hauptmetabolit AC886 binden kompetitiv mit hoher Affinität an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche von FLT3. Quizartinib und AC886 hemmen die FLT3-Kinaseaktivität und verhindern die Autophosphorylierung des Rezeptors und damit die weitere nachgeschaltete FLT3-Rezeptor-Signalkaskade und blockieren die FLT3-ITD-abhängige Zellproliferation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie
Die Expositions-Wirkungs-Analyse der Studie QuANTUM-First prognostizierte eine konzentrationsabhängige Verlängerung des QTcF-Intervalls von 24,1 ms [Obergrenze des zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls (KI): 26,6 ms] bei der C_{max} von Quizartinib im Steady-State (53 mg) während der Erhaltungstherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib vs. Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie QuANTUM-First untersucht. An der Studie nahmen 539 erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren (25 % waren 65 Jahre oder älter) mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML, wie prospektiv durch einen Assay im Rahmen der klinischen Studie ermittelt wurde, teil. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) einer Behandlung zugewiesen, mit entweder VANFLYTA 35,4 mg einmal täglich (n = 268) oder Placebo (n = 271) für zwei Wochen in jedem Zyklus in Kombination mit einer Standardchemotherapie (Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bei ansprechenden Patienten) und anschließender Erhaltungstherapie mit VANFLYTA allein (26,5 mg einmal täglich für zwei Wochen und danach 53 mg einmal täglich) oder Placebo für bis zu 36 Zyklen (28 Tage/Zyklus).

Die Patienten erhielten bis zu 2 Zyklen einer Induktionschemotherapie mit entweder Daunorubicin an den Tagen 1, 2 und 3 oder Idarubicin an den Tagen 1, 2 und 3 und Cytarabin für 7 Tage, gefolgt von einer Postremissionstherapie, die aus bis zu 4 Zyklen einer Konsolidierungschemotherapie und/oder einer HSZT bestand. Die Konsolidierungschemotherapie bestand aus Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5. Patienten, die sich einer HSZT unterzogen, beendeten die Studienbehandlung 7 Tage vor dem Beginn eines Konditionierungsregimes. Die Dosierungsempfehlungen für Daunorubicin, Idarubicin und Cytarabin entnehmen Sie bitte der jeweiligen Fachinformation.

Die beiden randomisierten Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Ausgangssituation, der Krankheitsmerkmale und der Stratifizierungsfaktoren gut ausgewogen. Bei den 539 Patienten war das Durchschnittsalter 56 Jahre (Spanne 20-75 Jahre), 26,1 % der Patienten im Quizartinib-Arm und 24 % der Patienten im Placebo-Arm waren 65 Jahre oder älter; 54,5 % waren weiblich und 45,5 % männlich; 59,7 % waren Weiße, 29,3 % Asiaten, 1,3 % Schwarze oder Afroamerikaner und 9,7 % gehörten anderen ethnischen Gruppen an. 84 % der Patienten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Baseline-Performance-Status von 0 oder 1. Die Mehrheit der Patienten (72,4 %) hatte zu Beginn der Studie einen mittleren zytogenetischen Risikostatus. Die Häufigkeit von FLT3-ITD-Variantenallelen (VAF) betrug 3-25 % bei 35,6 % der Patienten, mehr als 25-50 % bei 52,1 % der Patienten und mehr als 50 % bei 12,1 % der Patienten.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war das Gesamtüberleben (OS= overall survival), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Quizartinib-Arm (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1). Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie betrug 39,2 Monate.

In Bezug auf die Schätzungen der Überlebensraten (95 %-KI) zu den markanten Zeitpunkten 12, 24, 36 und 48 Monate wurde ein Unterschied zwischen dem Quizartinib-Arm und dem Placebo-Arm beobachtet (siehe Tabelle 5).

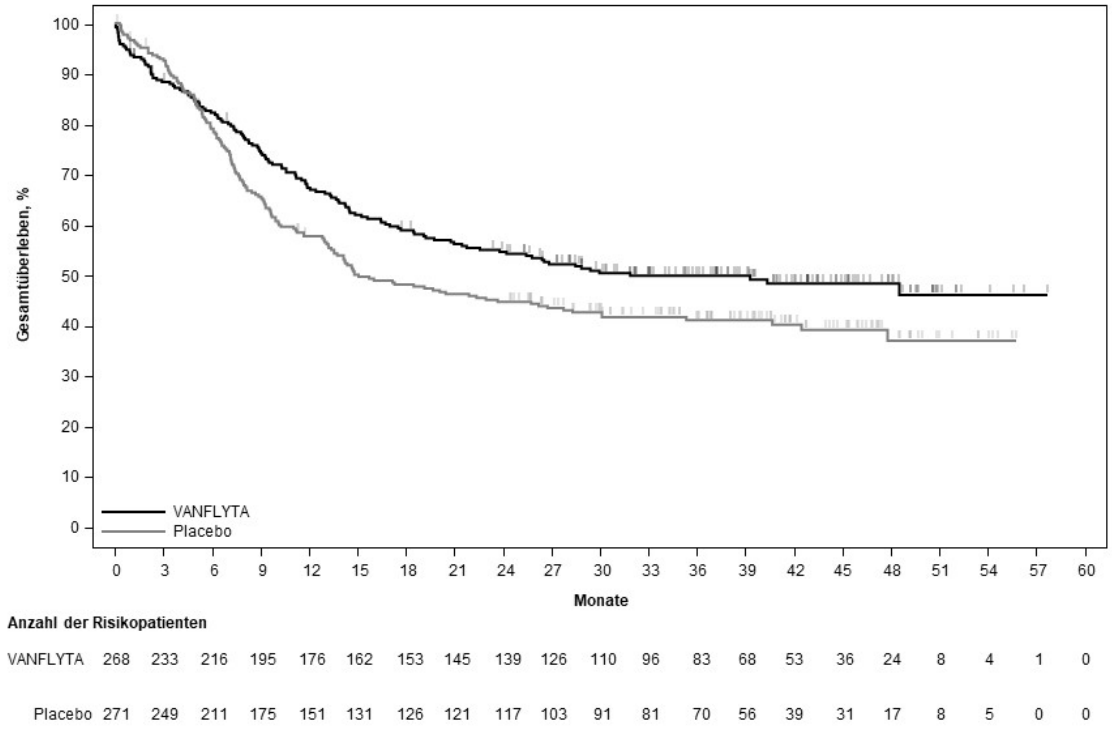
Die Rate der vollständigen Remissionen (CR) [95 %-KI] für Quizartinib betrug 54,9 % (147/268) [48,7; 60,8] vs. 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] für Placebo.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse von QuANTUM-First (Intent-to-Treat-Population)

	Quizartinib N = 268	**Placebo N = 271**
OS (Monate)		
Median (95 %-KI)[a]	31,9 (21,0; NS)	15,1 (13,2; 26,2)
HR[b] im Verhältnis zu Placebo (95%-KI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-Wert (zwei-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test)	0,0324	
OS-Rate (%) (95 %-KI)[a]		
12 Monate	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 Monate	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 Monate	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 Monate	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht einschätzbar.
[a] Kaplan-Meier-Schätzung
[b] Die Hazard Ratio (HR) basiert auf einem stratifizierten Regressionsmodell nach Cox.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in QuANTUM-First



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für VANFLYTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei akuter myeloischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Quizartinib und seinem aktiven Metaboliten AC886 wurde an gesunden erwachsenen Probanden (Einzeldosis) und an Patienten mit neu diagnostizierter AML (Steady-State) untersucht.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Quizartinib in der Tablettenformulierung betrug 71 %. Nach oraler Gabe an gesunde Probanden unter Nüchternbedingungen betrug die nach Gabe der Dosis gemessene Zeit bis zur Spitzenkonzentration (mediane t_{max}) von Quizartinib und AC886 etwa 4 Stunden (Spanne 2 bis 8 Stunden) bzw. 5 bis 6 Stunden (Spanne 4 bis 120 Stunden).

Die Einnahme von Quizartinib zusammen mit einer Mahlzeit senkte bei gesunden Probanden die C_{max} von Quizartinib um das 1,09-Fache, erhöhte die AUC_{inf} um das 1,08-Fache und verzögerte die t_{max} um zwei Stunden. Diese Veränderungen der Bioverfügbarkeit werden nicht als klinisch relevant betrachtet. VANFLYTA kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen Modells bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei 35,4 mg/Tag im Steady-State während der Induktionstherapie, wurde der geometrische Mittelwert (% CV) der C_{max} von Quizartinib und AC886 auf 140 ng/ml (71 %) bzw. 163 ng/ml (52 %) geschätzt und der geometrische Mittelwert (% CV) der $AUC_{0\text{-}24h}$ betrug 2 680 ng•h/ml (85 %) bzw. 3 590 ng•h/ml (51 %).

Während der Konsolidierungstherapie mit 35,4 mg/Tag im Steady-State wurde der geometrische Mittelwert (% CV) der C_{max} von Quizartinib und AC886 auf 204 ng/ml (64 %) bzw. 172 ng/ml (47 %) geschätzt und der geometrische Mittelwert (% CV) der AUC_{0-24h} auf 3 930 ng•h/ml (78 %) bzw. 3 800 ng•h/ml (46 %).

Während der Erhaltungstherapie mit 53 mg/Tag im Steady-State wurde der geometrische Mittelwert (%CV) der C_{max} von Quizartinib und AC886 auf 529 ng/ml (60 %) bzw. 262 ng/ml (48 %) geschätzt und der geometrische Mittelwert (%CV) der AUC_{0-24h} auf 10 200 ng•h/ml (75 %) bzw. 5 790 ng•h/ml (46 %).

Verteilung

In vitro liegt die Bindung von Quizartinib und AC886 an menschliche Plasmaproteine bei 99 % oder höher.

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Quizartinib und AC886 ist konzentrationsabhängig, was auf eine Sättigung der Verteilung in den Erythrozyten hinweist. In klinisch relevanten Plasmakonzentrationen beträgt das Blut-Plasma-Verhältnis für Quizartinib etwa 1,3 und für AC886 etwa 2,8. Das Blut-Plasma-Verhältnis von AC886 hängt auch vom Hämatokrit ab, wobei sich eine Tendenz zu einem Anstieg bei höheren Hämatokritwerten abzeichnet.

Der geometrische Mittelwert (%CV) des Verteilungsvolumens von Quizartinib bei gesunden Probanden wurde auf 275 l (17 %) geschätzt.

Biotransformation

Quizartinib wird *in vitro* hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP3A5 über oxidative Stoffwechselwege metabolisiert, wobei der aktive Metabolit AC886 gebildet wird, der dann durch CYP3A4 und CYP3A5 weiter verstoffwechselt wird. Das AUC_{0-24h}-Verhältnis im Steady-State von AC886 zu Quizartinib während der Erhaltungstherapie betrug 0,57.

Elimination

Die mittlere (SD) effektive Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Quizartinib und AC886 bei Patienten mit neu diagnostizierter AML beträgt 81 Stunden (73) bzw. 136 Stunden (113). Die mittleren (SD) Akkumulationsverhältnisse (AUC_{0-24h}) für Quizartinib und AC886 lagen bei 5,4 (4,4) bzw. 8,7 (6,8).

Quizartinib und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den hepatobiliären Weg ausgeschieden, wobei die Ausscheidung größtenteils über die Fäzes erfolgt (76,3 % der oral verabreichten radioaktiven Dosis). Unverändertes Quizartinib machte etwa 4 % der oral verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes aus. Die renale Ausscheidung ist ein unbedeutender Eliminationsweg der verabreichten radioaktiven Dosis (< 2 %).

Der geometrische Mittelwert (%CV) der Gesamtkörper-Clearance (CL) von Quizartinib bei gesunden Probanden wurde auf 2,23 l/Stunde (29 %) geschätzt.

Linearität/Nicht-Linearität

Quizartinib und AC886 zeigten eine lineare Kinetik im Dosisbereich von 26,5 mg bis 79,5 mg bei gesunden Probanden und 17,7 mg bis 53 mg bei AML-Patienten.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Alter (18 bis 91 Jahre), ethnische Abstammung, Geschlecht, Körpergewicht oder eine Nierenfunktionsstörung (ClCr 30 bis 89 ml/min, Cockcroft-Gault-Schätzung) hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Quizartinib und AC886, wie aus einer populationspharmakokinetischen Analyse hervorgeht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Transporter
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Quizartinib ein Substrat für P-gp ist, nicht aber für BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 oder MRP2. AC886 ist ein Substrat für BCRP, nicht aber für OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MRP2. Die Anwendung einer Einzeldosis von Quizartinib mit Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A und P-gp, erhöhte jedoch die C_{max} von Quizartinib um das etwa 1,17-Fache, was darauf hindeutet, dass die Wirkung von P-gp minimal ist. Da bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren, von denen viele auch P-gp hemmen, eine Dosisanpassung erforderlich ist, ist bei P-gp-Inhibitoren keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Substrate des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)
Quizartinib hemmt BCRP *in vitro* mit einer geschätzten IC50 von 0,813 µM. Da keine klinischen Daten vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Quizartinib in den empfohlenen Dosierungen diesen Transporter hemmen könnte.

Substrate von Uridindisphosphat-Glucuronyltransferasen (UGT)1A1
Quizartinib hemmt UGT1A1 *in vitro* mit einer geschätzten K_i von 0,78 µM. Auf der Grundlage einer physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK) Analyse geht man davon aus, dass Quizartinib die C_{max} und AUC_{inf} von Raltegravir (einem UGT1A1-Substrat) um das 1,03-Fache erhöht, was nicht als klinisch relevant betrachtet wurde.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
In einer Phase I-Studie mit Anwendung einer Einzeldosis (26,5 mg) wurde die Pharmakokinetik von Quizartinib und AC886 bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung untersucht und mit Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC_{inf}) von Quizartinib und AC886 war in allen Gruppen vergleichbar (Unterschied ≤ 30 %). Die Proteinbindung von Quizartinib und AC886 wird durch eine eingeschränkte Leberfunktion nicht beeinflusst. Daher hatte eine Leberfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Quizartinib und AC886.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht in die klinischen Studien einbezogen, daher wird VANFLYTA nicht für die Anwendung bei diesen Patienten empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Eine populationspharmakokinetische Analyse bei AML-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr 30 bis 89 ml/min) zeigte, dass die Nierenfunktion die Clearance von Quizartinib und AC886 nicht beeinflusste. Daher hatte eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Quizartinib und AC886. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr < 30 ml/min) wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen, daher wird die Anwendung von VANFLYTA bei diesen Patienten nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Genotoxizitätsstudien erwies sich Quizartinib in einem bakteriellen Rückmutationstest als mutagen, aber nicht in einem Säugetierzellmutationstest (Maus-Lymphom-Thymidinkinase) oder in einem *In-vivo*-Mutationstest mit transgenen Nagetieren. Quizartinib war in einem Chromosomenaberrationstest nicht klastogen und induzierte keine Polyploidie und erwies sich in einem Mikronukleustest im Knochenmark von Ratten nach einer Einzeldosis weder als klastogen noch als aneugenisch. Ein *In-vivo*-Mikronukleustest an Knochenmark von Ratten nach 28 Tagen Mehrfachgabe lieferte kein eindeutiges Ergebnis. Nach einer höheren Einzeldosis war das Ergebnis negativ.

Mit Quizartinib wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosierung an Ratten und Affen wurden jedoch unerwünschte Befunde in männlichen und weiblichen Fortpflanzungssystemen beobachtet. Bei weiblichen Ratten wurden Eierstockzysten und vaginale Schleimhautveränderungen bei Dosen von etwa dem Zehnfachen der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD, *recommended human dose*), basierend auf der AUC, beobachtet. Die Befunde bei weiblichen Affen umfassten Atrophie der Gebärmutter, der Eierstöcke und der Vagina und wurden bei Dosen von etwa dem 0,3-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, beobachtet. Die entsprechenden NOAELs (*no observed adverse effect levels*) für diese Veränderungen betrugen das 1,5-Fache bzw. 0,1-Fache der RHD, basierend auf der AUC. Bei männlichen Ratten wurden beim etwa 8-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, eine Degeneration der Hodenkanälchen und ein Versagen der Spermienausschüttung beobachtet. Die Befunde bei männlichen Affen umfassten eine Keimzelldepletion in den Hoden, die beim etwa 0,5-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, beobachtet wurde. Die entsprechenden NOAELs für diese Veränderungen betrugen das 1,4-Fache bzw. 0,1-Fache der RHD, basierend auf der AUC. Nach einer vierwöchigen Erholungsphase waren alle diese Befunde, mit Ausnahme der vaginalen Schleimhautveränderungen bei den weiblichen Ratten, reversibel.

In Studien zur embryofetalen Toxizität wurden bei für das Muttertier toxischen Dosen embryofetale Letalität und erhöhte Postimplantationsverluste beobachtet. Eine Fetotoxizität (niedrigere Fetengewichte, Auswirkungen auf die Skelettverknöcherung) und Teratogenität (fetale Anomalien einschließlich Ödeme) wurden beim etwa 3-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, beobachtet. Der NOAEL betrug das 0,5-Fache der RHD basierend auf der AUC. Quizartinib wird als potenziell teratogen eingestuft.

Tierexperimentelle Toxizitätsstudien

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung wurde eine Toxizität der hämatopoetischen und lymphatischen Organe beobachtet, einschließlich verringerter peripherer Blutzellen und Hypozellularität des Knochenmarks; Lebertoxizität einschließlich erhöhter Aminotransferasen, hepatozellulärer Nekrose und doppelbrechender Kristallablagerungen (Hunde); und eine Nierentoxizität einschließlich tubulärer Basophilie und doppelbrechender Kristallablagerungen (männliche Ratten). Diese Veränderungen wurden beim etwa 0,4-Fachen, 0,4-Fachen bzw. 9-Fachen der RHD auf Basis der AUC festgestellt. Die entsprechenden NOAELs wurden beim etwa 0,1-Fachen, 0,1-Fachen bzw. 1.5-Fachen der RHD auf Basis der AUC festgestellt.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Quizartinib ein Risiko für das aquatische Ökosystem darstellen kann.

In vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie

In pharmakologischen Studien zur kardiovaskulären Sicherheit, die an Javaneraffen durchgeführt wurden, führte Quizartinib zu einer QT-Verlängerung bei Dosen, die etwa dem 2-Fachen der RHD von 53 mg/Tag auf der Grundlage der C_{max} entsprachen. Der NOAEL betrug etwa das 0,4-Fache der RHD auf der Grundlage der C_{max}. Quizartinib hemmte in erster Linie I_{Ks} mit einer maximalen Hemmung von 67,5 % bei 2,9 µM. Die maximale Hemmung der I_{Ks} durch AC886 betrug 26,9 % bei 2,9 µM. Quizartinib und AC886 hemmten bei 3 µM die hERG-Ströme statistisch signifikant um

16,4 % bzw. 12,0 %. Weder Quizartinib noch AC886 hemmten I_{Na}, I_{Na-L} und I_{Ca-L} in irgendeiner getesteten Konzentration.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Tablettenkern
Hydroxypropylbetadex
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern
Hydroxypropylbetadex
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen.

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Packungen mit entweder 14 x 1 oder 28 x 1 Filmtabletten.

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Packungen mit entweder 14 x 1, 28 x 1 oder 56 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/23/1768/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von VANFLYTA in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und alle anderen Aspekte, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Informationsprogramm zielt darauf ab, das Bewusstsein des Verschreibers und des Patienten/der Pflegekraft für das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls sowie für die Maßnahmen, die zur Verringerung dieses Risikos bei mit VANFLYTA behandelten Patienten zu ergreifen sind, zu stärken.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen VANFLYTA in den Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/Pflegekräften, die voraussichtlich VANFLYTA verschreiben, ausgeben oder anwenden, das folgende Informationspaket bereitgestellt wird:

- Informationsmaterial für den Arzt
- Informationspaket für den Patienten

Informationsmaterial für den Arzt

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal:

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal wird folgende wichtige Informationen enthalten:

  - Beschreibung von schwerwiegenden UAW in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls, die bei Quizartinib aufgetreten sind
  - Genaue Beschreibung des empfohlenen Dosierungsschemas von VANFLYTA: Anfangsdosis und Kriterien für die Dosiseskalation
  - Genaue Beschreibung der Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung bzw. der Dosisreduktion von VANFLYTA, basierend auf der Länge des QTc-Intervalls
  - Anpassung der VANFLYTA-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren
  - Handhabung der gleichzeitigen Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
  - Häufigkeit der EKG-Überwachung
  - Überwachung und Management von Serumelektrolyten

Informationspaket für den Patienten:

- Gebrauchsinformation
- Therapiepass:

Der Therapiepass wird folgende wichtige Informationen enthalten:

  - Warnhinweis an medizinische Fachkräfte, dass die Behandlung mit VANFLYTA das Risiko für schwerwiegende UAW in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls erhöhen kann
  - Wichtige Informationen für medizinische Fachkräfte, die nicht an der regelmäßigen Betreuung des Patienten beteiligt sind, zum Management des Patienten in Bezug auf eine Verlängerung des QTc-Intervalls
  - Wichtige Informationen für Patienten/Pflegekräfte über die Anzeichen und Symptome von schwerwiegenden UAW in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls und dazu, wann sie sich an einen Arzt wenden sollen
  - Kontaktinformationen des Verschreibers von VANFLYTA

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten
Quizartinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 17,7 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 x 1 Filmtablette
28 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1768/001 14 x 1 Filmtablette
EU/1/23/1768/002 28 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

vanflyta 17,7 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANFLYTA 17,7 mg Tabletten
Quizartinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Daiichi Sankyo (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten
Quizartinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 26,5 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 x 1 Filmtablette
28 x 1 Filmtablette
56 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

vanflyta 26,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANFLYTA 26,5 mg Tabletten
Quizartinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Daiichi Sankyo (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

THERAPIEPASS

THERAPIEPASS

VANFLYTA

Quizartinib

- Bitte tragen Sie diesen Therapiepass stets bei sich.
- Dieser Pass enthält wichtige Sicherheitshinweise, die Sie vor Beginn und auch während der VANFLYTA-Behandlung kennen sollten.
- Zeigen Sie diesen Pass bei jedem Arzt, Apotheker oder Chirurgen vor, bevor Sie einen medizinischen Eingriff haben oder eine medikamentöse Behandlung erhalten.

Angaben zum Patienten

Name des Patienten:
Geburtsdatum:

In einem Notfall wenden Sie sich bitte an:
Name:
Telefonnummer:

Angaben zur Behandlung
(Vom Arzt oder Patienten auszufüllen)

VANFLYTA wurde als einmal tägliche Dosis von mg verordnet.
Behandlungsbeginn: /(MM/JJ)

Angaben zum verordnenden Arzt
(Vom Arzt oder Patienten auszufüllen)

Für weitere Informationen oder in einem Notfall wenden Sie sich bitte an:
Name des Arztes:
Telefonnummer:

Wichtige Hinweise für Patienten

VANFLYTA kann zu einer abnormalen elektrischen Aktivität Ihres Herzens führen, die als „verlängertes QT-Intervall“ bezeichnet wird und eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung auslösen kann. Daher ist eine regelmäßige Überprüfung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) sehr wichtig.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn:

- Ihnen schwindlig ist, Sie sich benommen oder einer Ohnmacht nahe fühlen,
- Sie eine Veränderung des Herzrhythmus spüren, wie z. B. Herzklopfen oder ein abnormaler Pulsschlag. Unter Umständen spüren Sie, dass Ihr Herz zu schnell schlägt, aber Sie können auch eine unspezifischere oder unbestimmtere Veränderung wahrnehmen,
- Sie ohnmächtig oder bewusstlos geworden sind, selbst wenn dies nur für sehr kurze Zeit, d. h. wenige Sekunden, geschehen ist,
- Sie an Durchfall oder Erbrechen leiden oder keine Nahrung oder Flüssigkeit in ausreichender Menge aufnehmen können,
- Sie eine andere plötzliche Veränderung Ihres Wohlbefindens feststellen,
- Ihre Medikation von einem anderen Arzt geändert wird als dem, der Ihnen VANFLYTA verschrieben hat.

Fragen Sie zuerst Ihren Arzt, bevor Sie VANFLYTA zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen. Dies gilt auch für rezeptfreie Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel, da diese Ihr Risiko für ein verlängertes QT-Intervall erhöhen können.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

Wichtige Informationen für medizinisches Fachpersonal

Die Behandlung mit VANFLYTA führt zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls, wodurch sich das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade de Pointes erhöhen kann.

- Die Behandlung mit VANFLYTA ist zu unterbrechen, wenn die Länge des QTcF-Intervalls ≥ 501 ms beträgt, und dauerhaft abzusetzen, wenn sich Torsade de Pointes, eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Anzeichen/Symptome einer lebensbedrohlichen Arrhythmie einstellen. VANFLYTA ist bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom kontraindiziert.
- Während der VANFLYTA-Behandlung sind die Serumelektrolyte zu kontrollieren und gegebenenfalls eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zu korrigieren.
- Nicht zwingend erforderliche Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, sind zu meiden. Sollten sie unvermeidlich sein, sind häufige Kontrollen mittels EKG erforderlich.
- Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren muss die Dosis von VANFLYTA reduziert werden.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Gebrauchsinformation.

Daiichi Sankyo (Logo)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten
VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten
Quizartinib

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VANFLYTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VANFLYTA beachten?
3. Wie ist VANFLYTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VANFLYTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VANFLYTA und wofür wird es angewendet?

Was ist VANFLYTA?

VANFLYTA enthält den Wirkstoff Quizartinib. Es handelt sich um ein Arzneimittel gegen Krebs, das als „Proteinkinase-Hemmer“ bezeichnet wird. Das Arzneimittel wird angewendet in Verbindung mit einer Chemotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung von akuter myeloischer Leukämie (AML, einer Form von Blutkrebs), bei der eine Mutation (Veränderung) im FLT3-Gen vorliegt, die als „FLT3-ITD“ bezeichnet wird. Die Behandlung mit VANFLYTA kann auch nach einer Knochenmarktransplantation fortgesetzt werden, sobald sich die Patienten ausreichend von der Transplantation erholt haben.

Vor der Behandlung wird Ihr Arzt Ihre Krebszellen auf Veränderungen des FLT3-Gens untersuchen, um festzustellen, ob „FLT3-ITD“-Mutationen vorhanden sind, und sicherzugehen, dass VANFLYTA die richtige Behandlung für Sie ist.

Wie VANFLYTA wirkt

Bei AML bildet der Körper eine große Menge abnormaler weißer Blutzellen, die nicht zu gesunden reifen Zellen heranreifen. VANFLYTA entfaltet seine Wirkung, indem es die Wirkung von Eiweißen, den sogenannten „Tyrosinkinasen“, in diesen abnormalen Zellen blockiert. Dies verlangsamt die Zellteilung der abnormalen Zellen oder bringt sie zum Stillstand, verhindert ein unkontrolliertes Wachstum und hilft unreifen Zellen sich zu normalen Zellen zu entwickeln.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VANFLYTA beachten?

VANFLYTA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Quizartinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, dass Sie unter Umständen allergisch reagieren könnten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie an einer angeborenen Herzerkrankung, einem so genannten „Long-QT-Syndrom“, leiden (einer abnormalen elektrischen Aktivität des Herzens, die Herzrhythmusstörungen hervorruft).
- wenn Sie stillen (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie VANFLYTA einnehmen:

- wenn Sie Herzprobleme haben oder hatten, insbesondere Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), einen Myokardinfarkt (Herzinfarkt) innerhalb der letzten 6 Monate, kongestive Herzinsuffizienz (unzureichende Pumpleistung des Herzens), unkontrollierte Angina pectoris (Brustschmerzen) oder unkontrollierten Bluthochdruck (Hypertonie) leiden.
- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut haben.
- wenn Sie Medikamente einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (Herzrhythmusstörungen; siehe „Einnahme von VANFLYTA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen (siehe „Einnahme von VANFLYTA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie Fieber, Husten, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Schmerzen beim Wasserlassen haben oder in der Vergangenheit hatten.

Überwachung während der Behandlung mit VANFLYTA

<u>Blutuntersuchungen</u>
Ihr Arzt wird während der Behandlung mit VANFLYTA regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihnen durchführen, um Ihre Blutzellen (weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen) und Elektrolyte (Salze wie Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium, Chlorid und Bicarbonat im Blut) zu kontrollieren. Ihr Arzt wird Ihre Elektrolytwerte häufiger kontrollieren, wenn Durchfall oder Erbrechen bei Ihnen auftreten.

<u>Elektrokardiogramm</u>
Ihr Arzt wird Ihr Herz vor und während der Behandlung mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) kontrollieren, um zu prüfen, ob Ihr Herz normal schlägt. Die EKGs werden anfangs wöchentlich durchgeführt und danach seltener, so wie es Ihr Arzt für notwendig hält. Ihr Arzt wird Ihr Herz häufiger untersuchen, wenn Sie andere Medikamente einnehmen, die das QT-Intervall verlängern (siehe „Einnahme von VANFLYTA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

<u>Infektionen bei Patienten über 65 Jahren</u>
Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen im Vergleich zu jüngeren Patienten, insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung. Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, werden Sie während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Daten zu seiner Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Einnahme von VANFLYTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Medikamente, Vitaminpräparate, Antazida (Arzneimittel gegen Sodbrennen und Übersäuerung des Magens) sowie pflanzliche Präparate. Dies ist erforderlich, weil manche Arzneimittel die Wirkung von VANFLYTA beeinflussen können.

Besonders folgende Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen durch VANFLYTA erhöhen, weil sie zu einem Anstieg des Blutspiegels dieses Arzneimittels führen können:
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen – wie z. B. Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol;
- bestimmte Antibiotika - wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin:
- Nefazodon, ein Arzneimittel zur Behandlung von schwerer Depression.

Folgende Arzneimittel können die Wirksamkeit von VANFLYTA herabsetzen:
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose – wie z. B. Rifampicin;
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen oder Epilepsie – wie z. B. Carbamazepin, Primidon, Phenobarbital oder Phenytoin;
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Prostatakrebs – wie z. B. Apalutamid und Enzalutamid;
- Mitotan – ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Symptomen bei Tumoren der Nebennieren eingesetzt wird;
- Bosentan – ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lunge (pulmonal-arterielle Hypertonie);
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Präparat zur Behandlung von Angstzuständen und leichter Depression.

Bestimmte Medikamente zur Behandlung von HIV können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen (z. B. Ritonavir) oder die Wirksamkeit (z. B. Efavirenz oder Etravirin) von VANFLYTA herabsetzen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern
Die Verabreichung von VANFLYTA zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann das Risiko einer QT-Verlängerung weiter erhöhen. Beispiele für QT-verlängernde Arzneimittel sind unter anderem Azol-Antimykotika, Ondansetron, Granisetron, Azithromycin, Pentamidin, Doxycyclin, Moxifloxacin, Atovaquon, Prochlorperazin und Tacrolimus.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft
Sie dürfen VANFLYTA während der Schwangerschaft nicht einnehmen. Das Arzneimittel kann dem ungeborenen Kind schaden. Frauen, die schwanger werden können, müssen innerhalb von 7 Tagen vor der Einnahme dieses Arzneimittels einen Schwangerschaftstest machen.

Frauen müssen während der Behandlung mit VANFLYTA und für einen Zeitraum von mindestens 7 Monaten nach dem Absetzen der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Auch Männer müssen während der Behandlung mit VANFLYTA und für einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten nach dem Absetzen der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Stillzeit
Während der Behandlung mit VANFLYTA und für mindestens 5 Wochen nach Beendigung der Behandlung darf nicht gestillt werden. Dies ist erforderlich, weil nicht bekannt ist, ob VANFLYTA in die Muttermilch übergeht (siehe „VANFLYTA darf nicht eingenommen werden“).
Wenn Sie stillen, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Fortpflanzungsfähigkeit
VANFLYTA kann die Fortpflanzungsfähigkeit von Frauen und Männern verringern. Sie sollten mit Ihrem Arzt darüber sprechen, bevor Sie die Behandlung beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass VANFLYTA einen Einfluss auf Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, hat.

3. Wie ist VANFLYTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Welche Dosis VANFLYTA ist einzunehmen?

Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen genau sagen, wie viel VANFLYTA Sie einnehmen sollen. Ändern Sie nicht Ihre Dosis oder brechen Sie die Einnahme von VANFLYTA nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Normalerweise beginnt die Behandlung mit der Einnahme von 35,4 mg (zwei 17,7 mg-Tabletten) einmal täglich für 2 Wochen in jedem Chemotherapiezyklus. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 53 mg einmal täglich.

Ihr Arzt kann die Behandlung bei Ihnen mit einer niedrigeren Dosis von einer Tablette zu 17,7 mg einmal täglich beginnen, wenn Sie bestimmte andere Arzneimittel einnehmen.

Nach Abschluss Ihrer Chemotherapie kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf eine 26,5-mg-Tablette einmal täglich für 2 Wochen ändern und Ihre Dosis danach auf 53 mg (zwei 26,5-mg-Tabletten) einmal täglich erhöhen, je nachdem wie Sie auf VANFLYTA ansprechen.

Ihr Arzt kann die Behandlung vorübergehend unterbrechen oder Ihre Dosis ändern, je nach den Ergebnissen von Blutuntersuchungen, Nebenwirkungen oder den anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung aussetzen, wenn Sie ein Stammzellentransplantat erhalten. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie Ihr Arzneimittel absetzen müssen und wann Sie die Behandlung wieder aufnehmen sollen.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Nehmen Sie VANFLYTA entweder mit einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten ein.
- Nehmen Sie VANFLYTA jeden Tag zu etwa der gleichen Uhrzeit ein. Dies wird Ihnen helfen, sich an die Einnahme Ihres Arzneimittels zu erinnern.
- Wenn Sie nach der Einnahme dieses Arzneimittels erbrechen müssen, nehmen Sie bis zu Ihrer nächsten planmäßigen Einnahme keine weiteren Tabletten ein.

Wie lange ist VANFLYTA einzunehmen?

Setzen Sie die Einnahme von VANFLYTA solange fort, wie es Ihr Arzt angewiesen hat. Ihr Arzt wird Ihren Zustand regelmäßig kontrollieren, um festzustellen, ob die Behandlung weiterhin wirkt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahmedauer von VANFLYTA haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von VANFLYTA eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Tabletten einnehmen, als Sie sollten, oder wenn eine andere Person versehentlich Ihr Arzneimittel einnimmt, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder suchen ein Krankenhaus auf und nehmen Sie diese Gebrauchsinformation mit. Möglicherweise ist eine ärztliche Behandlung erforderlich.

Wenn Sie die Einnahme von VANFLYTA vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von VANFLYTA vergessen haben, nehmen Sie es sobald wie möglich am gleichen Tag ein. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis am nächsten Tag wieder zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein (zwei Dosen am gleichen Tag) um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von VANFLYTA abbrechen

Der Abbruch der VANFLYTA-Behandlung kann dazu führen, dass sich Ihre Erkrankung verschlimmert. Brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:

- Schwindelgefühl, Benommenheit oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden. Dies könnten Anzeichen eines Herzproblems sein, das als „verlängertes QT-Intervall“ bezeichnet wird (eine abnormale Erregungsleitung des Herzens, die den Herzrhythmus beeinträchtigt).
- Fieber, Husten, Brustkorbschmerzen, Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Schmerzen beim Wasserlassen. Dies könnten Anzeichen für eine Infektion oder eine febrile Neutropenie (geringe Anzahl von weißen Blutzellen mit Fieber) sein.

Sehr häufige Nebenwirkungen
(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Anstieg der Alanin-Aminotransferase (abnormale Leberenzymwerte)
- Thrombozytopenie (niedrige Anzahl von Blutplättchen)
- Anämie (niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen)
- Neutropenie (niedrige Anzahl von Neutrophilen, einer Art von weißen Blutkörperchen)
- Durchfall
- Übelkeit

- Abdominal (Bauch) schmerzen
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Ödem (Anschwellen des Gesichts, der Arme und Beine)
- Infektionen der oberen Atemwege (Infektionen der Nase und des Rachens)
- Appetit vermindert
- Epistaxis (starkes Nasenbluten)
- Pilzinfektionen
- Herpes-Infektionen
- Dyspepsie (Verdauungsstörungen)
- Bakteriämie (Bakterien im Blut)

Häufige Nebenwirkungen
(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Panzytopenie (niedrige Anzahl aller Arten von Blutzellen)

Gelegentliche Nebenwirkungen
(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Herzstillstand (das Herz hört auf zu schlagen)
- Kammerflimmern (unregelmäßige und unkoordinierte Kontraktionen der unteren Herzkammern, die lebensbedrohlich sind)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VANFLYTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Verpackung beschädigt ist oder Anzeichen einer Manipulation aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VANFLYTA enthält

- Der Wirkstoff ist Quizartinib.
  VANFLYTA 17,7 mg: Jede Filmtablette enthält 17,7 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).
  VANFLYTA 26,5 mg: Jede Filmtablette enthält 26,5 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  VANFLYTA 17,7 mg:
  Tablettenkern: Hydroxypropylbetadex, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat
  Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Triacetin, Titandioxid
  VANFLYTA 26,5 mg:
  Tablettenkern: Hydroxypropylbetadex, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat
  Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Triacetin, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O

Wie VANFLYTA aussieht und Inhalt der Packung

VANFLYTA 17,7 mg-Filmtabletten sind weiße, runde Tabletten mit „DSC 511“ auf einer Seite und sind in Packungen mit entweder 14 x 1 oder 28 x 1 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit Perforation erhältlich.

VANFLYTA 26,5 mg-Filmtabletten sind gelbe, runde Tabletten mit „DSC 512“ auf einer Seite und sind in Packungen mit entweder 14 x 1, 28 x 1 oder 56 x 1 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit Perforation erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Deutschland

Hersteller
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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
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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.