

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 17,7 mg κουιζαρτινίμπης (ως διυδροχλωρικής).

VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 26,5 mg κουιζαρτινίμπης (ως διυδροχλωρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, στρογγυλού σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 8,9 mm και με χαραγμένο το «DSC 511» στη μία πλευρά.

VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, στρογγυλού σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 10,2 mm και με χαραγμένο το «DSC 512» στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VANFLYTA ενδείκνυται σε συνδυασμό με συνήθη χημειοθεραπεία εφόδου με κυταραβίνη και ανθρακυκλίνη και με συνήθη χημειοθεραπεία σταθεροποίησης με κυταραβίνη, ακολουθούμενες από μονοθεραπεία συντήρησης με VANFLYTA για ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) θετική στη μετάλλαξη FLT3-ITD.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με VANFLYTA θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών αγωγών.

Πριν τη λήψη του VANFLYTA, η θετικότητα της ΟΜΛ για FLT3-ITD στους ασθενείς με ΟΜΛ θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (IVD) που φέρει σήμανση CE και έχει την αντίστοιχη προβλεπόμενη χρήση. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, η

επιβεβαίωση της θετικότητας της ΟΜΛ για FLT3-ITD θα πρέπει να πραγματοποιείται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιούνται ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) και να διορθώνονται τυχόν ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4).

### Δοσολογία

Το VANFLYTA θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με συνήθη χημειοθεραπεία σε δόση 35,4 mg ( $2 \times 17,7$  mg) μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες σε κάθε κύκλο εφόδου. Για ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή αιματολογική ανάκαμψη (CRi), το VANFLYTA θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 35,4 mg μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες σε κάθε κύκλο χημειοθεραπείας σταθεροποίησης, ακολουθούμενης από μονοθεραπεία συντήρησης με VANFLYTA που ξεκινά με δόση 26,5 mg μία φορά την ημέρα. Μετά από δύο εβδομάδες, η δόση συντήρησης θα πρέπει να αυξάνεται στα 53 mg ( $2 \times 26,5$  mg) μία φορά την ημέρα, εάν το διάστημα QT διορθωμένο κατά τον μαθηματικό τύπο του Fridericia (QTcF) είναι  $\leq 450$  ms (βλ. πίνακα 2 και παράγραφο 4.4). Η μονοθεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για έως και 36 κύκλους.

Για πρόσθετες πληροφορίες χορήγησης δόσης, βλ. πίνακες 1 έως 3.

**Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα**

Έναρξη του VANFLYTA	Έφοδος <sup>α</sup>	Σταθεροποίηση <sup>β</sup>	Συντήρηση
	Έναρξη την ημέρα 8 (για σχήμα 7 + 3) <sup>γ</sup>	Έναρξη την ημέρα 6	Πρώτη ημέρα θεραπείας συντήρησης
Δόση	35,4 mg μία φορά την ημέρα	35,4 mg μία φορά την ημέρα	<ul style="list-style-type: none"><li>Δόση έναρξης 26,5 mg μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες, εάν το QTcF είναι <math>\leq 450</math> ms.</li><li>Μετά από δύο εβδομάδες, εάν το QTcF είναι <math>\leq 450</math> ms, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στα 53 mg μία φορά την ημέρα.</li></ul>
Διάρκεια (κύκλοι 28 ημερών)	Δύο εβδομάδες σε κάθε κύκλο	Δύο εβδομάδες σε κάθε κύκλο	Μία φορά την ημέρα χωρίς διάλειμμα μεταξύ των κύκλων για έως και 36 κύκλους

<sup>α</sup> Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν έως και 2 κύκλους εφόδου.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν έως και 4 κύκλους σταθεροποίησης.

<sup>γ</sup> Για σχήμα 5 + 2 ως δεύτερο κύκλο εφόδου, το VANFLYTA θα ξεκινά την ημέρα 6.

### *Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ)*

Για ασθενείς που προχωρούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ), το VANFLYTA θα πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν από την έναρξη ενός σχήματος προετοιμασίας. Μπορεί να ξεκινήσει ξανά μετά την ολοκλήρωση της μεταμόσχευσης, ανάλογα με τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) και κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού για ασθενείς με ικανοποιητική αιματολογική ανάκαμψη και με νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD)  $\leq$  βαθμού 2, που δεν απαιτεί την έναρξη νέας συστηματικής θεραπείας για την GVHD εντός 21 ημερών, σύμφωνα με τις συστάσεις χορήγησης δόσης που περιγράφονται παραπάνω.

### *Τροποποιήσεις δόσης*

Η χορήγηση του VANFLYTA θα πρέπει να ξεκινά μόνο εάν το QTcF είναι  $\leq 450$  ms (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. πίνακα 2. Για προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή/και ταυτόχρονης χρήσης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, βλ. πίνακα 3.

**Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Συνιστώμενη ενέργεια</b>
QTcF 450-480 ms (βαθμού 1)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Συνεχίστε τη δόση του VANFLYTA.</li></ul>
QTcF 481-500 ms (βαθμού 2)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μειώστε τη δόση του VANFLYTA (βλ. πίνακα 3) χωρίς διακοπή.</li><li>• Ξεκινήστε ξανά το VANFLYTA με την προηγούμενη δόση στον επόμενο κύκλο, εάν το QTcF έχει μειωθεί σε &lt; 450 ms.</li></ul> Παρακολουθήστε τον ασθενή στενά για παράταση του διαστήματος QT κατά τον πρώτο κύκλο με την αυξημένη δόση.
QTcF ≥ 501 ms (βαθμού 3)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διακόψτε προσωρινά το VANFLYTA.</li><li>• Ξεκινήστε ξανά το VANFLYTA σε μειωμένη δόση (βλ. πίνακα 3) όταν το QTcF επιστρέψει σε &lt; 450 ms.</li><li>• Μην κλιμακώνετε τη δόση στα 53 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της συντήρησης εάν έχει παρατηρηθεί QTcF &gt; 500 ms κατά την έφοδο ή/και τη σταθεροποίηση και πιθανολογείται ότι αυτό σχετίζεται με το VANFLYTA. Διατηρήστε την ημερήσια δόση των 26,5 mg μία φορά την ημέρα.</li></ul>
Επανεμφάνιση QTcF ≥ 501 ms (βαθμού 3)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διακόψτε οριστικά το VANFLYTA εάν επανεμφανιστεί QTcF &gt; 500 ms παρά την κατάλληλη μείωση της δόσης και τη διόρθωση/εξάλειψη άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών του ορού, συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το QT).</li></ul>
Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκηνη ριπιδίου (torsade de pointes), πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, σημεία/συμπτώματα απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας (βαθμού 4)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διακόψτε οριστικά το VANFLYTA.</li></ul>
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διακόψτε προσωρινά το VANFLYTA.</li><li>• Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία στην προηγούμενη δόση, εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια βελτιωθεί σε ≤ βαθμού 1.</li><li>• Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία σε μειωμένη δόση (βλ. πίνακα 3) εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια βελτιωθεί σε &lt; βαθμού 3.</li><li>• Διακόψτε οριστικά εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4 επιμένει για περισσότερο από 28 ημέρες και πιθανολογείται ότι σχετίζεται με το VANFLYTA.</li></ul>
Εμμένουσα ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού 4 χωρίς ενεργή νόσο του μυελού των οστών	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μειώστε τη δόση (βλ. πίνακα 3).</li></ul>

Οι βαθμοί αντιστοιχούν στην έκδοση 4.03 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, NCI CTCAE v4.03).

Προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή/και ταυτόχρονης χρήσης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A

**Πίνακας 3: Προσαρμογές της δόσης ανά φάση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή/και ταυτόχρονης χρήσης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA**

Φάση θεραπείας	Πλήρης δόση	Μειώσεις δόσης		
		Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συγχορηγούμενοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A	Ανεπιθύμητη ενέργεια και συγχορηγούμενοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A
Έφοδος ή σταθεροποίηση	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Διακόψτε προσωρινά
Συντήρηση (πρώτες δύο εβδομάδες)	26,5 mg	Διακόψτε προσωρινά	17,7 mg	Διακόψτε προσωρινά
Συντήρηση (μετά από δύο εβδομάδες)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

#### *Παράλειψη δόσης ή έμετος*

Εάν μια δόση του VANFLYTA παραλειφθεί ή δεν ληφθεί τη συνήθη ώρα, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη δόση το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα, και την επόμενη ημέρα να επιστρέψει στο συνηθισμένο πρόγραμμα λήψης δόσεων. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις την ίδια ημέρα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού πάρει το VANFLYTA, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει πρόσθετη δόση τη συγκεκριμένη ημέρα, αλλά να πάρει την επόμενη δόση την επόμενη ημέρα στη συνήθη ώρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το VANFLYTA δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Το VANFLYTA δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/λεπτό, βάσει υπολογισμού με τον τύπο Cockcroft-Gault), καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του VANFLYTA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το VANFLYTA προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ή χωρίς τροφή.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Συγγενές σύνδρομο μακρού QT (βλ. παράγραφο 4.4).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Παράταση του διαστήματος QT

Η κουιζαρτινίμη συσχετίζεται με παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.8). Η παράταση του διαστήματος QT μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών ή κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου (torsade de pointes). Ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή/και προηγούμενο ιστορικό κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) αποκλείστηκαν από το πρόγραμμα ανάπτυξης της κουιζαρτινίμης. Το VANFLYTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT.

Το VANFLYTA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να παρουσιάσουν παράταση του διαστήματος QT. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. ιστορικό καρδιακού αποκλεισμού δευτέρου ή τρίτου βαθμού (χωρίς βηματοδότη), έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 6 μηνών, μη ελεγχόμενη στηθάγχη, μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό κλινικά σχετικών κοιλιακών αρρυθμιών ή κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου [torsade de pointes]) και ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να διατηρούνται εντός του φυσιολογικού εύρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Μην ξεκινήσετε τη θεραπεία με VANFLYTA εάν το διάστημα QTcF είναι μεγαλύτερο από 450 ms.

Κατά τη διάρκεια της εφόδου και της σταθεροποίησης, θα πρέπει να πραγματοποιούνται ΗΚΓ πριν την έναρξη και κατόπιν μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κουιζαρτινίμη ή πιο συχνά όπως ενδείκνυται κλινικά.

Κατά τη διάρκεια της συντήρησης, θα πρέπει να πραγματοποιούνται ΗΚΓ πριν την έναρξη και κατόπιν μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη και την κλιμάκωση της δόσης, και από εκεί και πέρα όπως ενδείκνυται κλινικά. Η δόση έναρξης της συντήρησης δεν πρέπει να κλιμακώνεται εάν το διάστημα QTcF είναι μεγαλύτερο από 450 ms (βλ. πίνακα 1).

Διακόψτε οριστικά το VANFLYTA σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράταση του διαστήματος QT με σημεία ή συμπτώματα απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η παρακολούθηση του διαστήματος QT μέσω ΗΚΓ θα πρέπει να πραγματοποιείται πιο συχνά σε ασθενείς που διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να παρουσιάσουν παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Η παρακολούθηση και η διόρθωση της υποκαλιαιμίας και της υπομαγνησιαιμίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA. Πιο συχνή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών και των ΗΚΓ θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια ή έμετο.

#### *Παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT*

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά με ΗΚΓ εάν απαιτείται συγχορήγηση του VANFLYTA με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5).

### Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A

Η δόση του VANFLYTA θα πρέπει να μειώνεται όταν αυτό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, καθώς αυτοί μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην κουιζαρτινίμη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

### Λοιμώξεις σε ηλικιωμένους ασθενείς

Θανατηφόρες λοιμώξεις με την κουιζαρτινίμη έχουν παρουσιαστεί πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς (δηλαδή ηλικίας άνω των 65 ετών) σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της πρώιμης θεραπείας. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση λοιμώξεων βαριάς μορφής κατά τη διάρκεια της εφόδου.

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση ευρήματα σε ζώα, η κουιζαρτινίμη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν ξεκινήσουν θεραπεία με το VANFLYTA. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

### Κάρτα ασθενούς

Ο συνταγογραφών πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας με το VANFLYTA. Στον ασθενή θα δίνεται η κάρτα ασθενούς μαζί με κάθε συνταγή (περιλαμβάνεται στη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η κουιζαρτινίμη και ο δραστικός της μεταβολίτης AC886 μεταβολίζονται *in vitro* κυρίως από το CYP3A.

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο VANFLYTA

#### *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A/της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)*

Η συγχορήγηση της κετοκοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα για 28 ημέρες), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A/της P-gp, με εφάπαξ δόση του VANFLYTA αύξησε τη μέγιστη συγκέντρωση της κουιζαρτινίμης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και την περιοχή κάτω από την καμπύλη ( $AUC_{inf}$ ) κατά 1,17 φορές και 1,94 φορές, αντίστοιχα, και μείωσε τη  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  του AC886 κατά 2,5 φορές και 1,18 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το VANFLYTA μόνο. Σε σταθερή κατάσταση, η έκθεση ( $C_{max}$  και  $AUC_{0-24h}$ ) στην κουιζαρτινίμη εκτιμήθηκε ότι ήταν αυξημένη κατά 1,86 φορές και 1,96 φορές, αντίστοιχα, και η έκθεση στον AC886 ( $C_{max}$  και  $AUC_{0-24h}$ ) ήταν μειωμένη κατά 1,22 φορές και 1,17 φορές, αντίστοιχα. Η αυξημένη έκθεση στην κουιζαρτινίμη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας.

Η δόση του VANFLYTA θα πρέπει να μειώνεται όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, εάν η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις προσαρμογές της δόσης, βλ. πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2.

Πλήρης δόση	Μειώσεις της δόσης για ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A/της P-gp είναι η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη, η νεφαζοδόνη, η τελιθρομυκίνη και τα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ιού HIV μπορούν είτε να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ριτοναβίρη) είτε να μειώσουν την αποτελεσματικότητα (π.χ. εφαιβιρένζη ή ετραβιρίνη) του VANFLYTA).

#### *Μέτριοι αναστολείς του CYP3A*

Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα για 28 ημέρες), ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A, με εφάπαξ δόση του VANFLYTA αύξησε τη  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμης και του AC886 κατά 1,11 φορές και 1,02 φορές, αντίστοιχα, και την  $AUC_{inf}$  κατά 1,20 φορές και 1,14 φορές, αντίστοιχα. Αυτή η μεταβολή δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης.

#### *Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A*

Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης (προκαταρκτική [lead-in] θεραπεία στα 600 mg μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες), ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A, με εφάπαξ δόση του VANFLYTA μείωσε τη  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  της κουιζαρτινίμης κατά περίπου 1,18 φορές και 9,7 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το VANFLYTA μόνο. Η  $C_{max}$  και η  $AUC_{inf}$  του AC886 μειώθηκαν κατά περίπου 3,1 φορές και 26 φορές, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μειωμένη έκθεση στην κουιζαρτινίμη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η συγχορήγηση του VANFLYTA με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται.

Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 είναι η απαλουταμίδη, η καρβαμαζεπίνη, η ενζαλουταμίδη, η μιτοτάνη, η φαινοτοΐνη, η ριφαμπικίνη και ορισμένα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως το St. John's Wort (γνωστό και ως υπερικό/*Hypericum perforatum*). Παραδείγματα μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 είναι η εφαιβιρένζη, η μοσοσεντάνη, η ετραβιρίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT*

Η συγχορήγηση του VANFLYTA με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT ενδέχεται να αυξήσει περαιτέρω την επίπτωση της παράτασης του QT. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το QT είναι, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα: αντιμυκητιασικά αζόλης, ονδανσετρόνη, γρανισετρόνη, αζιθρομυκίνη, πενταμιδίνη, δοξκυκλίνη, μοξιφλοξασίνη, ατοβακόνη, προχλωπεραζίνη και τακρόλιμους. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συγχορηγούνται με το VANFLYTA φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παράγοντες που μειώνουν την παραγωγή γαστρικού οξέος*

Η λανσοπραζόλη, αναστολέας της αντλίας πρωτονίων, μείωσε τη  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμης κατά 1,16 φορές και την  $AUC_{inf}$  κατά 1,05 φορές. Αυτή η μείωση στην απορρόφηση της κουιζαρτινίμης δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης.

#### Επίδραση του VANFLYTA σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)*

Η συγχορήγηση της κουιζαρτινίμης και της ετεξλικής δαβιγατράνης (ενός υποστρώματος της P-gp) αύξησε τη  $C_{max}$  της ολικής και της ελεύθερης δαβιγατράνης κατά 1,12 φορές και 1,13 φορές, αντίστοιχα, και αύξησε την  $AUC_{inf}$  της ολικής και της ελεύθερης δαβιγατράνης κατά 1,13 φορές και 1,11 φορές, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.2). Η κουιζαρτινίμη είναι ασθενής αναστολέας της P-gp



και δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης όταν υποστρώματα της P-gr συγχορηγούνται με το VANFLYTA.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν ξεκινήσουν θεραπεία με το VANFLYTA.

Η κουιζαρτινίμη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo εάν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της κουιζαρτινίμης σε εγκύους. Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η κουιζαρτινίμη ενδέχεται να προκαλέσει τοξικότητα στο έμβryo εάν χορηγηθεί σε εγκύους (βλ. παράγραφο 5.3).

Το VANFLYTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία. Θα πρέπει να παρέχεται ενημέρωση στις έγκυες γυναίκες σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η κουιζαρτινίμη ή οι ενεργοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα παιδιά δεν μπορεί να αποκλειστεί. Λόγω του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα παιδιά, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VANFLYTA και για τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της κουιζαρτινίμης στη γονιμότητα. Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η θεραπεία με το VANFLYTA ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα γυναικών και ανδρών (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το VANFLYTA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (58,9%), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (40,0%), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (37,4%), διάρροια (37,0%), ναυτία (34,0%), κοιλιακό άλγος (29,4%), κεφαλαλγία (27,5%), έμετος (24,5%) και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (21,9%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (40%), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (35,5%), μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (21,5%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (12,1%), βακτηριαμία (7,2%) και μυκητιάσεις (5,7%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος του VANFLYTA ήταν ουδετεροπενία (3,0%), μυκητιάσεις (2,3%) και λοιμώξεις από έρπητα (2,3%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρα έκβαση ήταν οι μυκητιάσεις (0,8%) και η καρδιακή ανακοπή (0,4%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με την προσωρινή διακοπή της δόσης του VANFLYTA ήταν ουδετεροπενία (10,6%), θρομβοπενία (4,5%) και παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (2,6%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη μείωση της δόσης ήταν ουδετεροπενία (9,1%), θρομβοπενία (4,5%) και παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (3,8%).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετίστηκε με την οριστική διακοπή του VANFLYTA ήταν η θρομβοπενία (1,1%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του VANFLYTA διερευνήθηκε στην QuANTUM-First, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΑ θετική στη μετάλλαξη FLT3-ITD.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί κατά συχνότητα με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, βάσει της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμού 3 ή 4 %	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Λοιμώξεις ανώτερης αναπνευστικής οδού <sup>a</sup>	18,1	1,9	Πολύ συχνές
Μυκητιάσεις <sup>b</sup>	15,1	5,7	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις από έρπητα <sup>γ</sup>	14,0	3,0	Πολύ συχνές
Βακτηριαμία <sup>δ</sup>	11,3	7,2	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>			
Θρομβοπενία <sup>e</sup>	40,0	40,0	Πολύ συχνές
Αναιμία <sup>e</sup>	37,4	35,5	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία <sup>e</sup>	21,9	21,5	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία	2,6	2,3	Συχνές
<b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>			
Μειωμένη όρεξη	17,4	4,9	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Κεφαλαλγία <sup>στ</sup>	27,5	0	Πολύ συχνές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Καρδιακή ανακοπή <sup>ζ</sup>	0,8	0,4	Όχι συχνές
Κοιλιακή μαρμαρυγή <sup>ς</sup>	0,4	0,4	Όχι συχνές
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>			
Επίσταξη	15,1	1,1	Πολύ συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμού 3 ή 4 %	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>			
Διάρροια <sup>1</sup>	37,0	3,8	Πολύ συχνές
Ναυτία	34,0	1,5	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος <sup>6</sup>	29,4	2,3	Πολύ συχνές
Έμετος	24,5	0	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	11,3	0,4	Πολύ συχνές
<b>Ηπατοχολικές διαταραχές</b>			
Αυξημένη ALT <sup>ε</sup>	58,9	12,1	Πολύ συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>			
Οίδημα <sup>1</sup>	18,9	0,4	Πολύ συχνές
<b>Διερευνήσεις</b>			
Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT <sup>α</sup>	14,0	3,0	Πολύ συχνές

Συνήθης χημειοθεραπεία = κυταραβίνη (κυτοσίνη αραβινοσίδη) και ανθρακυκλίνη (δαουνορουβικίνη ή ιδαουβικίνη).

<sup>α</sup> Στις λοιμώξεις ανώτερης αναπνευστικής οδού περιλαμβάνονται: λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λαρυγγοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα βακτηριακή, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, ιογενής φαρυγγίτιδα και οξεία κολπίτιδα.

<sup>β</sup> Στις μυκητιάσεις περιλαμβάνονται: καντιντίαση του στόματος, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, μυκητίαση, καντινιασική αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη από ασπέργιλλο, μυκητίαση του κατώτερου αναπνευστικού, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, λοίμωξη από Candida, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, μουκορμυκητίαση, στοματοφαρυγγική καντιντίαση, ασπεργίλλωση στόματος, ηπατική μυκητιασική λοίμωξη, ηπατοσπληνική καντιντίαση, ονυχομυκητίαση, μυκητιασαμία, συστηματική candida και συστηματική μυκητίαση.

<sup>γ</sup> Στις λοιμώξεις από έρπητα περιλαμβάνονται: στοματικός έρπης, έρπης ζωστήρας, λοιμώξεις από ιό του έρπητα, απλός έρπητας, λοίμωξη από ανθρώπινο ερπητοϊό 6, έρπης των γεννητικών οργάνων και δερματίτιδα από έρπητα.

<sup>δ</sup> Στη βακτηριαμία περιλαμβάνονται: βακτηριαμία, βακτηριαμία από Klebsiella, βακτηριαμία από σταφυλόκοκκο, βακτηριαμία από εντερόκοκκο, βακτηριαμία από στρεπτόκοκκο, βακτηριαμία σχετιζόμενη με συσκευή, βακτηριαμία από Escherichia, βακτηριαμία από Corynebacterium και βακτηριαμία από ψευδομόναδα.

<sup>ε</sup> Όροι που βασίζονται σε εργαστηριακά δεδομένα.

<sup>στ</sup> Στην κεφαλαλγία περιλαμβάνονται: κεφαλαλγία, κεφαλαλγία τάσης και ημικρανία.

<sup>ζ</sup> Ένα άτομο παρουσίασε δύο συμβάντα (κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιακή ανακοπή).

<sup>η</sup> Στη διάρροια περιλαμβάνονται: διάρροια και διάρροια αιμορραγική.

<sup>θ</sup> Στο κοιλιακό άλγος περιλαμβάνονται: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και γαστρεντερικό άλγος.

<sup>1</sup> Στο οίδημα περιλαμβάνονται: οίδημα περιφερικό, οίδημα προσώπου, οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, οίδημα γενικευμένο, περιφερική διόγκωση, εντοπισμένο οίδημα και διόγκωση προσώπου.

<sup>α</sup> Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο διάστημα QT περιλαμβάνονται: ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο διάστημα QT και ηλεκτροκαρδιογράφημα με μη φυσιολογικό διάστημα QT.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Καρδιακές διαταραχές*

Η κουιζαρτινίμη παρατείνει το διάστημα QT στο ΗΚΓ. Εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες παράτασης του διαστήματος QT κάθε βαθμού αναφέρθηκαν στο 14,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με VANFLYTA και το 3,0% των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερης βαρύτητας. Η παράταση του QT συσχετίστηκε με τη μείωση της δόσης σε 10 (3,8%) ασθενείς, με προσωρινή διακοπή της δόσης σε 7 (2,6%) ασθενείς και με οριστική διακοπή σε 2 (0,8%) ασθενείς. QTcF > 500 ms παρουσιάστηκε στο 2,3% των ασθενών, βάσει κεντρικής αξιολόγησης των δεδομένων ΗΚΓ. Δύο (0,8%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με VANFLYTA παρουσίασαν καρδιακή ανακοπή με καταγεγραμμένη κοιλιακή μαρμαρυγή, ο ένας με θανατηφόρα έκβαση, και στις δύο περιπτώσεις στο πλαίσιο βαριάς υποκαλιαιμίας. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα, καθώς και παρακολούθηση και διόρθωση της υποκαλιαιμίας και της υπομαγνησιαμίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με

VANFLYTA. Για την τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με παράταση του διαστήματος QT, βλ. παράγραφο 4.2.

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Θανατηφόρες λοιμώξεις με την κουιζαρτινίμη έχουν παρουσιαστεί πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς (δηλαδή ηλικίας άνω των 65 ετών) σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (13% έναντι 5,7%), ιδιαίτερα κατά την περίοδο της πρώιμης θεραπείας.

Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση λοιμώξεων βαριάς μορφής κατά τη διάρκεια της εφόδου.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία του VANFLYTA. Σε περίπτωση σημαντικής υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχονται μέτρα υποστήριξης ανάλογα με τις ανάγκες, με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, αξιολόγηση της αιματολογικής κατάστασης και παρακολούθηση με ΗΚΓ, καθώς και προσοχή στους ηλεκτρολύτες του ορού και τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλούν στους ασθενείς προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QT ή/και για κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (torsade de pointes). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX11

#### Μηχανισμός δράσης

Η κουιζαρτινίμη είναι αναστολέας του υποδοχέα με ιδιότητες κινάσης τυροσίνης FLT3. Η κουιζαρτινίμη και ο κύριος μεταβολίτης της AC886 δεσμεύονται ανταγωνιστικά στον θύλακα δέσμευσης ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) του FLT3, με μεγάλη συγγένεια. Η κουιζαρτινίμη και ο AC886 αναστέλλουν τη δραστηριότητα κινάσης του FLT3, εμποδίζοντας την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα, αναστέλλοντας έτσι την περαιτέρω καθοδική σηματοδότηση του υποδοχέα FLT3 και μπλοκάροντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που εξαρτώνται από τη μετάλλαξη FLT3-ITD.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς*

Η ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης της μελέτης QuANTUM-First προέβλεψε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QTcF της τάξης των 24,1 ms [άνω όριο αμφίπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) 90%: 26,6 ms] στη C<sub>max</sub> σταθερής κατάστασης της κουιζαρτινίμης (53 mg) κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κουιζαρτινίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου διερευνήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III, την QuANTUM-First. Στη μελέτη είχαν εγγραφεί 539 ενήλικες ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 75 ετών (το 25% ήταν 65 ετών και άνω), οι οποίοι ήταν νεοδιαγνωσθέντες με OMA θετική στη μετάλλαξη FLT3-ITD, όπως προσδιορίστηκε προοπτικά με ειδική για την κλινική μελέτη μέθοδο προσδιορισμού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε το VANFLYTA 35,4 mg μία φορά την ημέρα (n = 268) είτε το εικονικό φάρμακο (n = 271) για δύο εβδομάδες σε κάθε κύκλο σε συνδυασμό με συνήθη χημειοθεραπεία (έφοδος ακολουθούμενη από σταθεροποίηση για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς), ακολουθούμενη από μονοθεραπεία συντήρησης με το VANFLYTA (26,5 mg μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες και κατόπιν 53 mg μία φορά την ημέρα) ή το εικονικό φάρμακο για έως και 36 κύκλους (28 ημέρες/κύκλο).

Οι ασθενείς έλαβαν έως 2 κύκλους χημειοθεραπείας εφόδου είτε με δαουνορουβικίνη τις ημέρες 1, 2 και 3 είτε με ιδαρουβικίνη τις ημέρες 1, 2 και 3 και κυταραβίνη για 7 ημέρες, ακολουθούμενης από θεραπεία μετά την ύφεση που αποτελούνταν από έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας σταθεροποίησης ή/και MAAK. Η χημειοθεραπεία σταθεροποίησης αποτελούνταν από κυταραβίνη τις ημέρες 1, 3 και 5. Οι ασθενείς που προχώρησαν σε MAAK σταμάτησαν να λαμβάνουν τη θεραπεία μελέτης 7 ημέρες πριν από την έναρξη ενός σχήματος προετοιμασίας. Για συστάσεις χορήγησης δόσης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη δαουνορουβικίνη, την ιδαρουβικίνη και την κυταραβίνη.

Οι δύο τυχαιοποιημένες ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισοσκελισμένες όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία αναφοράς, τα χαρακτηριστικά της νόσου και τους παράγοντες στρωματοποίησης. Μεταξύ των 539 ασθενών, η διάμεση ηλικία ήταν τα 56 έτη (εύρος 20-75 έτη), ενώ το 26,1% των ασθενών στο σκέλος της κουιζαρτινίμπης και το 24% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Το 54,5% ήταν γυναίκες και το 45,5% ήταν άνδρες. Το 59,7% ήταν λευκοί, το 29,3% ήταν Ασιάτες, το 1,3% ήταν μαύροι ή Αφροαμερικανοί και το 9,7% ανήκε σε άλλες φυλές. Το 84% των ασθενών είχε αρχική κατάσταση λειτουργικότητας, στην κλίμακα της Συνεργατικής Ογκολογικής Ομάδας Ανατολικών Πολιτειών ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), της τάξης του 0 ή 1. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών (72,4%) είχε κατάσταση ενδιάμεσου κυτταρογενετικού κινδύνου κατά την έναρξη. Η συχνότητα αλληλομόρφου της παραλλαγής (VAF) FLT3-ITD ήταν 3-25% στο 35,6% των ασθενών, πάνω από 25-50% στο 52,1% των ασθενών και πάνω από 50% στο 12,1% των ασθενών.

Το πρωτεύον μέτρο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) που οριζόταν ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τον θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο.

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για το σκέλος της κουιζαρτινίμπης (βλ. πίνακα 5 και σχήμα 1). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της μελέτης ήταν 39,2 μήνες.

Παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ του σκέλους της κουιζαρτινίμπης έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου στις εκτιμήσεις των ποσοστών επιβίωσης (ΔΕ 95%) στα χρονικά σημεία-ορόσημα των 12, 24, 36 και 48 μηνών (βλ. πίνακα 5).

Το ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR) [ΔΕ 95%] για την κουιζαρτινίμπη ήταν 54,9% (147/268) [48,7, 60,9] έναντι 55,4% (150/271) [49,2, 61,4] για το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 5: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη QuANTUM-First (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**

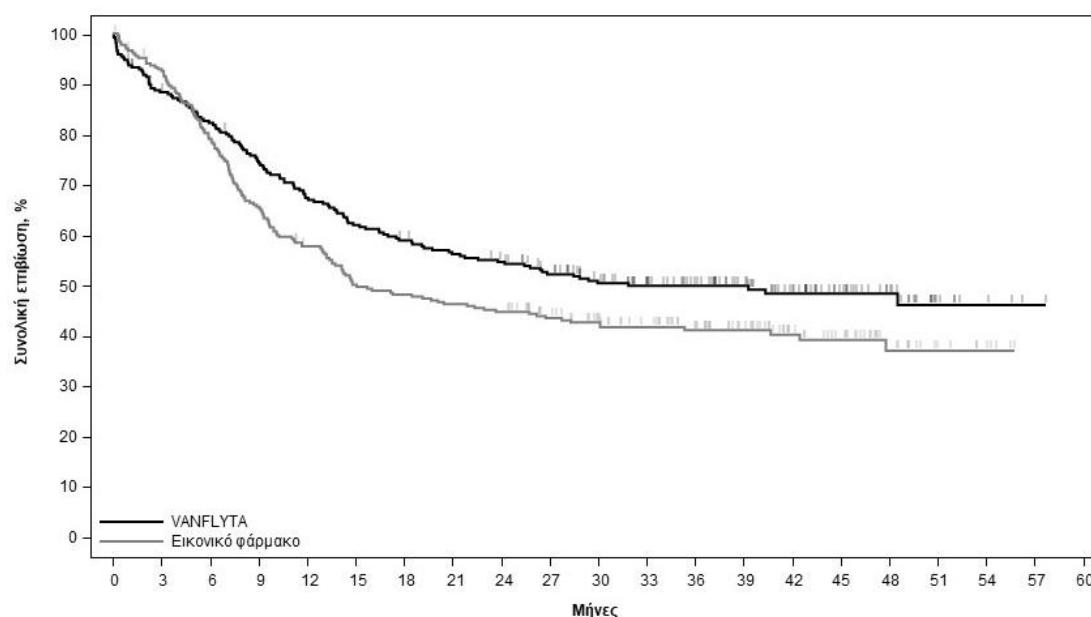
	<b>Κουιζαρτινίπη N = 268</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N = 271</b>
<b>OS (μήνες)</b>		
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%) <sup>α</sup>	31,9 (21,0, NE)	15,1 (13,2, 26,2)
HR <sup>β</sup> σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	0,776 (0,615, 0,979)	
Τιμή p (αμφίπλευρος στρωματοποιημένος έλεγχος log-rank)	0,0324	
<b>Ποσοστό OS (%) (ΔΕ 95%)<sup>α</sup></b>		
12 μήνες	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 μήνες	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 μήνες	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 μήνες	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη εκτιμήσιμο

<sup>α</sup> Εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

<sup>β</sup> Ο σχετικός κίνδυνος (HR) βασίζοταν σε στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox.

**Σχήμα 1: Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για συνολική επιβίωση στη μελέτη QuANTUM-First**



Αριθμός σε κίνδυνο

VANFLYTA 268 233 216 195 176 162 153 145 139 126 110 96 83 68 53 36 24 8 4 1 0

Εικονικό φάρμακο 271 249 211 175 151 131 126 121 117 103 91 81 70 56 39 31 17 8 5 0 0

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το VANFLYTA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της κουιζαρτινίπης και του δραστικού της μεταβολίτη AC886 αξιολογήθηκε σε υγιή ενήλικα άτομα (εφάπαξ δόση) και σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ (σταθερή κατάσταση).

## Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της κουιζαρτινίμπης από το σκεύασμα δισκίου ήταν 71%. Μετά την από στόματος χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας σε υγιή άτομα, ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (διάμεσος  $t_{max}$ ) της κουιζαρτινίμπης και του AC886 που μετρήθηκε μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν περίπου 4 ώρες (εύρος 2 έως 8 ώρες) και 5 έως 6 ώρες (εύρος 4 έως 120 ώρες), αντίστοιχα.

Η χορήγηση της κουιζαρτινίμπης με τροφή, σε υγιή άτομα, μείωσε τη  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμπης κατά 1,09 φορές και αύξησε την  $AUC_{inf}$  κατά 1,08 φορές, ενώ ο  $t_{max}$  επιβραδύνθηκε κατά δύο ώρες. Αυτές οι μεταβολές στην έκθεση δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Το VANFLYTA μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Βάσει πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ, στα 35,4 mg/ημέρα, σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου, η γεωμετρική μέση (%CV)  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμπης και του AC886 εκτιμήθηκε σε 140 ng/ml (71%) και 163 ng/ml (52%), αντίστοιχα, και η γεωμετρική μέση (%CV)  $AUC_{0-24h}$  ήταν 2.680 ng•h/ml (85%) και 3.590 ng•h/ml (51%), αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σταθεροποίησης στα 35,4 mg/ημέρα, σε σταθερή κατάσταση, η γεωμετρική μέση (%CV)  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμπης και του AC886 εκτιμήθηκε σε 204 ng/ml (64%) και 172 ng/ml (47%), αντίστοιχα, και η γεωμετρική μέση (%CV)  $AUC_{0-24h}$  ήταν 3.930 ng•h/ml (78%) και 3.800 ng•h/ml (46%), αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης στα 53 mg/ημέρα, σε σταθερή κατάσταση, η γεωμετρική μέση (%CV)  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμπης και του AC886 εκτιμήθηκε σε 529 ng/ml (60%) και 262 ng/ml (48%), αντίστοιχα, και η γεωμετρική μέση (%CV)  $AUC_{0-24h}$  ήταν 10.200 ng•h/ml (75%) και 5.790 ng•h/ml (46%), αντίστοιχα.

## Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της κουιζαρτινίμπης και του AC886 στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι μεγαλύτερη από ή ίση με 99%.

Ο λόγος αίματος προς πλάσμα για την κουιζαρτινίμπη και τον AC886 εξαρτάται από τη συγκέντρωση, υποδεικνύοντας κορεσμό της κατανομής στα ερυθροκύτταρα. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ο λόγος αίματος προς πλάσμα είναι περίπου 1,3 για την κουιζαρτινίμπη και περίπου 2,8 για τον AC886. Ο λόγος αίματος προς πλάσμα για τον AC886 εξαρτάται επίσης από τον αιματοκρίτη, μια τάση αύξησης σε υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη.

Ο γεωμετρικός μέσος (%CV) όγκος κατανομής για την κουιζαρτινίμπη σε υγιή άτομα εκτιμήθηκε σε 275 l (17%).

## Βιομετασχηματισμός

Η κουιζαρτινίμπη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 και το CYP3A5 *in vitro* μέσω οδών οξειδωσης παράγοντας έτσι τον δραστικό μεταβολίτη AC886, ο οποίος μεταβολίζεται περαιτέρω από το CYP3A4 και το CYP3A5. Ο λόγος της  $AUC_{0-24h}$  του AC886 προς την  $AUC_{0-24h}$  της κουιζαρτινίμπης σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης ήταν 0,57.

## Αποβολή

Ο μέσος (SD) πραγματικός χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) για την κουιζαρτινίμπη και τον AC886 είναι 81 ώρες (73) και 136 ώρες (113), αντίστοιχα, σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ. Ο μέσος (SD) λόγος συσσώρευσης ( $AUC_{0-24h}$ ) για την κουιζαρτινίμπη και τον AC886 ήταν 5,4 (4,4) και 8,7 (6,8), αντίστοιχα.

Η κουιζαρτινίμη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κατά κύριο λόγο από την ηπατοχολική οδό με απέκκριση κυρίως μέσω των κοπράνων (το 76,3% της από στόματος χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης). Η αμετάβλητη κουιζαρτινίμη αντιπροσώπευε περίπου το 4% της από στόματος χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση είναι μια ήσσονος σημασίας οδός αποβολής της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης (< 2%).

Η γεωμετρική μέση (%CV) συνολική κάθαρση (CL) της κουιζαρτινίμης από τον οργανισμό σε υγιή άτομα εκτιμήθηκε σε 2,23 l/ώρα (29%).

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η κουιζαρτινίμη και ο AC886 έδειξαν γραμμική κινητική στο εύρος δόσης των 26,5 mg έως 79,5 mg σε υγιή άτομα και των 17,7 mg έως 53 mg σε ασθενείς με ΟΜΛ.

#### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η ηλικία (18 έως 91 ετών), η φυλή, το φύλο, το σωματικό βάρος και η νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 30 έως 89 ml/λεπτό, βάσει υπολογισμού με τον μαθηματικό τύπο Cockcroft-Gault) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην κουιζαρτινίμη και τον AC886, σύμφωνα με μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

#### Μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Μεταφορείς*

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η κουιζαρτινίμη είναι υπόστρωμα για την P-gr, αλλά δεν είναι για τα BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 και MRP2. Ο AC886 είναι υπόστρωμα για την BCRP, αλλά δεν είναι για τα OATP1B1, OATP1B3, MATE1 και MRP2. Ωστόσο, η χορήγηση εφάπαξ δόσης της κουιζαρτινίμης με κετοκοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A όσο και της P-gr, αύξησε τη  $C_{max}$  της κουιζαρτινίμης κατά περίπου 1,17 φορές, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση της P-gr είναι ελάχιστη. Καθώς απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, πολλοί από τους οποίους αναστέλλουν και την P-gr, δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης όσον αφορά τους αναστολείς της P-gr.

##### *Υποστρώματα των διφωσφορικών γλυκουρονοσυλτρανσφερασών της ουριδίνης (UGT)1A1*

Η κουιζαρτινίμη αναστέλλει τις UGT1A1 με εκτιμώμενη τιμή  $K_i$  *in vitro* 0,78  $\mu$ M. Βάσει μιας ανάλυσης φαρμακοκινητικής βασισμένης στη φυσιολογία (PBPK), η κουιζαρτινίμη προβλέφθηκε ότι αυξάνει τη  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  της ραλτεγκραβίρης (ενός υποστρώματος των UGT1A1) κατά 1,03 φορές, που δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη φάσης I εφάπαξ δόσης (26,5 mg), η φαρμακοκινητική της κουιζαρτινίμης και του AC886 αξιολογήθηκε σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και συγκρίθηκε με εκείνη σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η έκθεση ( $C_{max}$  και  $AUC_{inf}$ ) στην κουιζαρτινίμη και τον AC886 ήταν παρόμοια (διαφορά  $\leq$  30%) μεταξύ όλων των ομάδων. Η δέσμευση της κουιζαρτινίμης και του AC886 στις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από την επιβαρυνόμενη ηπατική λειτουργία. Συνεπώς, η ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην κουιζαρτινίμη και τον AC886.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες, συνεπώς το VANFLYTA δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.



### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με ΟΜΛ και ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 30 έως 89 ml/λεπτό) έδειξε ότι η νεφρική λειτουργία δεν επηρέασε την κάθαρση της κουιζαρτινίμης και του AC886. Συνεπώς, η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην κουιζαρτινίμη και τον AC886. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> < 30 mL/λεπτό) δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες, συνεπώς το VANFLYTA δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες γονοτοξικότητας, η κουιζαρτινίμη ήταν μεταλλαξιγόνος σε μια βακτηριακή δοκιμασία αντίστροφης μετάλλαξης, αλλά όχι σε δοκιμασία μετάλλαξης γονιδίων κυττάρων θηλαστικών (δοκιμασία μετάλλαξης του γονιδίου της κινάσης της θυμιδίνης σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού) ή σε *in vivo* δοκιμασία ανίχνευσης μετάλλαξης σε διαγονιδιακά τρωκτικά. Σε μια δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών, η κουιζαρτινίμη δεν ήταν θραυσματογόνος και δεν προκάλεσε πολυπλοειδία, και σε μια δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών αρουραίων με εφάπαξ δόση δεν ήταν θραυσματογόνος και δεν είχε ανευγονική δράση. Μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών σε αρουραίους ήταν ασαφής μετά από 28 ημέρες επαναλαμβανόμενης χορήγησης δόσης. Μετά από εφάπαξ υψηλότερη δόση, το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την κουιζαρτινίμη. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους, παρατηρήθηκαν δυσμενή ευρήματα στο σύστημα αναπαραγωγής αρρένων και θηλέων. Σε θηλυκούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν κύστεις των ωοθηκών και αλλοιώσεις του βλεννογόνου του κόλπου σε δόσεις περίπου 10 φορές τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (RHD) βάσει της AUC. Τα ευρήματα στους θηλυκούς πιθήκους περιλάμβαναν ατροφία της μήτρας, των ωοθηκών και του κόλπου. Παρατηρήθηκαν σε δόσεις περίπου 0,3 φορές την RHD βάσει της AUC. Τα αντίστοιχα επίπεδα μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων (NOAEL) για αυτές τις μεταβολές ήταν 1,5 φορές και 0,1 φορές την RHD, αντίστοιχα, βάσει της AUC. Σε αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκε εκφύλιση των σπερματοφόρων σωληναρίων των όρχεων και αποτυχία απελευθέρωσης σπέρματος σε δόσεις περίπου 8 φορές την RHD βάσει της AUC. Τα ευρήματα στους αρσενικούς πιθήκους περιλάμβαναν εξάντληση των γεννητικών κυττάρων στους όρχεις. Παρατηρήθηκαν σε δόσεις περίπου 0,5 φορές την RHD βάσει της AUC. Τα αντίστοιχα NOAEL για αυτές τις μεταβολές ήταν 1,4 φορές και 0,1 φορές την RHD, αντίστοιχα, βάσει της AUC. Μετά από μια περίοδο ανάκαμψης τεσσάρων εβδομάδων, όλα αυτά τα ευρήματα, εκτός των αλλοιώσεων του βλεννογόνου του κόλπου στους θηλυκούς αρουραίους, ήταν αναστρέψιμα.

Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας, παρατηρήθηκε θανατηφόρος δράση για το έμβryo και αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Παρατηρήθηκε τοξικότητα για το έμβryo (χαμηλότερο βάρος εμβρύου, επιδράσεις στην οστεοποίηση του σκελετού) και τερατογόνος δράση (ανωμαλίες στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος) σε δόσεις περίπου 3 φορές την RHD βάσει της AUC. Το NOAEL ήταν 0,5 φορές την RHD βάσει της AUC. Η κουιζαρτινίμη θεωρείται ότι έχει δυναμικά τερατογόνο δράση.

### Μελέτες τοξικότητας σε ζώα

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε τοξικότητα αιμοποιητικών και λεμφικών οργάνων συμπεριλαμβανομένων μειωμένων κυττάρων του περιφερικού αίματος και υποκυτταρικότητας του μυελού των οστών, τοξικότητα του ήπατος συμπεριλαμβανομένων αυξημένων αμινοτρανσφερασών, ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και εναπόθεσης διπλοδιαθλαστικών κρυστάλλων (σκύλοι), και τοξικότητα των νεφρών συμπεριλαμβανομένων σωληναριακής βασεοφιλίας και εναπόθεσης διπλοδιαθλαστικών κρυστάλλων (αρσενικοί αρουραίοι). Αυτές οι μεταβολές παρατηρήθηκαν σε περίπου 0,4 φορές, 0,4 φορές και 9 φορές την RHD βάσει της AUC, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα NOAEL ήταν περίπου 0,1 φορές, 0,1 φορές και 1,5 φορές την RHD βάσει της AUC, αντίστοιχα.

## Φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας *in vitro* και σε ζώα

Σε φαρμακολογικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας που πραγματοποιήθηκαν σε πιθήκους cynomolgus, η κουιζαρτινίμη οδήγησε σε παράταση του QT σε δόσεις περίπου 2 φορές την RHD των 53 mg/ημέρα βάσει της  $C_{max}$ . Το NOAEL ήταν περίπου 0,4 φορές την RHD βάσει της  $C_{max}$ . Η κουιζαρτινίμη ανέστειλε κυρίως το  $I_{Ks}$  (βραδεία συνιστώσα ανορθωτικού ρεύματος  $K^+$ ) με μέγιστη αναστολή 67,5% στα 2,9  $\mu M$ . Η μέγιστη αναστολή του  $I_{Ks}$  από τον AC886 ήταν 26,9% στα 2,9  $\mu M$ . Η κουιζαρτινίμη και ο AC886 στα 3  $\mu M$  ανέστειλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα ρεύματα του γονιδίου hERG κατά 16,4% και 12,0%, αντίστοιχα. Ούτε η κουιζαρτινίμη ούτε ο AC886 ανέστειλαν το  $I_{Na}$  (ταχύ ρεύμα  $Na^+$ ), το  $I_{Na-L}$  (όψιμο ρεύμα  $Na^+$ ) και το  $I_{Ca-L}$  (ρεύμα  $Ca$  τύπου L) σε καμία από τις δοκιμαζόμενες συγκεντρώσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### *Πυρήνας δισκίου*

Υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)  
Μαγνήσιο στεατικό

##### *Επικάλυψη λεπτού υμενίου*

Υπρομελλόζη (E464)  
Τάλκης (E553b)  
Τριακετίνη (E1518)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

#### VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### *Πυρήνας δισκίου*

Υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)  
Μαγνήσιο στεατικό

##### *Επικάλυψη λεπτού υμενίου*

Υπρομελλόζη (E464)  
Τάλκης (E553b)  
Τριακετίνη (E1518)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάρτητες κυψέλες μονάδων δόσης από αλουμίνιο/αλουμίνιο.

VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κουτιά που περιέχουν 14 x 1 ή 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κουτιά που περιέχουν 14 x 1, 28 x 1 ή 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1768/001-005

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του VANFLYTA σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την εθνική αρμόδια αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην ενίσχυση της ενημέρωσης του συνταγογραφούντος και του ασθενούς/φροντιστή σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) φαρμάκου που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QTc, και με τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν για την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης του κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν το VANFLYTA.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το VANFLYTA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν και να χρησιμοποιήσουν το VANFLYTA θα έχουν πρόσβαση/θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Ενημερωτικό πακέτο ασθενούς

**Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού:**

- Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας

Ο οδηγός για επαγγελματίες υγείας θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- ο περιγραφή σοβαρών ΑΕ φαρμάκου που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QTc και έχουν παρουσιαστεί με την κουιζαρτινίμη
- ο λεπτομερής περιγραφή του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος του VANFLYTA: δόση έναρξης και κριτήρια κλιμάκωσης δόσης
- ο λεπτομερής περιγραφή της προσωρινής διακοπής δόσης, της μείωσης της δόσης και της οριστικής διακοπής της θεραπείας με VANFLYTA με βάση τη διάρκεια του διαστήματος QTc
- ο τροποποίηση της δόσης του VANFLYTA για ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A
- ο διαχείριση άλλων συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT
- ο συχνότητα παρακολούθησης μέσω ΗΚΓ
- ο παρακολούθηση και διαχείριση των ηλεκτρολυτών του ορού

**Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς:**

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- ο ένα μήνυμα προειδοποίησης για τους επαγγελματίες υγείας το οποίο λέει ότι η θεραπεία με το VANFLYTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ΑΕ φαρμάκου που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QTc
- ο σημαντικές πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας που δεν συμμετέχουν στη συνήθη φροντίδα του ασθενούς και οι οποίες αφορούν τη διαχείριση του ασθενούς σε σχέση με την παράταση του διαστήματος QTc
- ο σημαντικές πληροφορίες για ασθενείς/φροντιστές σχετικά με σημεία ή συμπτώματα σοβαρών ΑΕ φαρμάκου που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QTc και σχετικά με το πότε πρέπει να ζητηθεί βοήθεια από επαγγελματία υγείας
- ο στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογραφεί το VANFLYTA

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
κουιζαρτινίμητη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 17,7 mg κουιζαρτινίμητης (ως διυδροχλωρικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich, Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1768/001 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/23/1768/002 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

vanflyta 17,7 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

VANFLYTA 17,7 mg δισκία  
κουιζαρτινίμη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi-Sankyo (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
κουιζαρτινίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 26,5 mg κουιζαρτινίμης (ως διυδροχλωρικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich, Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1768/003 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/23/1768/004 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/23/1768/005 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

vanflyta 26,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

VANFLYTA 26,5 mg δισκία  
κουιζαρτινίμη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi-Sankyo (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

**VANFLYTA**

**κουιζαρτινίμπη**

- Να έχετε αυτή την κάρτα πάντοτε μαζί σας.
- Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VANFLYTA και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA.
- Δείξτε αυτή την κάρτα σε κάθε γιατρό, φαρμακοποιό ή χειρουργό, πριν από οποιαδήποτε ιατρική παρέμβαση ή θεραπεία.

**Στοιχεία ασθενούς**

Όνοματεπώνυμο ασθενούς:  
Ημερομηνία γέννησης:

Σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, επικοινωνήστε με:  
Όνοματεπώνυμο:  
Αριθμός τηλεφώνου:

**Πληροφορίες για τη θεραπεία**

(Να συμπληρωθεί από τον γιατρό ή τον ασθενή)

Το VANFLYTA έχει συνταγογραφηθεί για την εξής δόση μία φορά την ημέρα:      mg  
Έναρξη θεραπείας:      / (μμ/εε)

**Στοιχεία συνταγογραφούντος**

(Να συμπληρωθεί από τον γιατρό ή τον ασθενή)

Για περισσότερες πληροφορίες ή σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, επικοινωνήστε με:  
Όνοματεπώνυμο γιατρού:  
Αριθμός τηλεφώνου:

**Σημαντικές πληροφορίες για τον ασθενή**

Το VANFLYTA μπορεί να προκαλέσει μια μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας που ονομάζεται «παρατεταμένο διάστημα QT» και μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού απειλητικές για τη ζωή. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικός ο τακτικός έλεγχος της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:**

- Εάν αισθανθείτε ζάλη ή τάση λιποθυμίας ή εάν λιποθυμήσετε.
- Εάν αισθανθείτε μια μεταβολή του καρδιακού ρυθμού σας, π.χ. ταχυκαρδία ή ανωμαλία των καρδιακών παλμών σας. Μπορεί να αισθανθείτε ότι η καρδιά σας χτυπάει πολύ γρήγορα, αλλά μπορεί επίσης να αισθανθείτε μια μεταβολή που να μην είναι πολύ συγκεκριμένη ή ξεκάθαρη.
- Εάν έχετε λιποθυμήσει ή έχετε χάσει τις αισθήσεις σας, ακόμη κι αν αυτό συνέβη μόνο για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, π.χ. για δευτερόλεπτα.
- Εάν παρουσιάσετε διάρροια ή εμετό ή δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε υγρά σε επαρκείς ποσότητες.
- Εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε άλλη ξαφνική μεταβολή της υγείας σας.
- Εάν σας αλλάξει τα φάρμακα που παίρνετε ένας γιατρός διαφορετικός από τον γιατρό που σας συνταγογραφεί το VANFLYTA.

Συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας πριν πάρετε το VANFLYTA κατά το διάστημα που παίρνετε και οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, όπως φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή ή συμπληρώματα διατροφής, καθώς αυτά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο να παρουσιάσετε παράταση του διαστήματος QT.

**Για περισσότερες πληροφορίες, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.**

**Σημαντικές πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας**

Το VANFLYTA συσχετίζεται με παράταση του διαστήματος QT, πράγμα που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών ή κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

- Διακόψτε προσωρινά το VANFLYTA εάν το QTcF είναι  $\geq 501$  ms και διακόψτε το οριστικά εάν συσχετίζεται με κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή σημεία/συμπτώματα απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας. Το VANFLYTA αντενδείκνυται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA, να ελέγχετε τους ηλεκτρολύτες στον ορό και να διορθώνετε τυχόν υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία όπως απαιτείται.
- Αποφύγετε τα μη απαραίτητα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Εάν δεν μπορείτε να τα αποφύγετε, να εφαρμόζετε συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ.
- Η δόση του VANFLYTA θα πρέπει να μειώνεται όταν αυτό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.

**Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Daiichi-Sankyo (λογότυπο)



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
κουιζαρτινίμητη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το VANFLYTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VANFLYTA
3. Πώς να πάρετε το VANFLYTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το VANFLYTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το VANFLYTA και ποια είναι η χρήση του**

#### **Τι είναι το VANFLYTA**

Το VANFLYTA περιέχει τη δραστική ουσία κουιζαρτινίμητη. Είναι ένας τύπος φαρμάκου για τον καρκίνο το οποίο ονομάζεται «αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης». Το φάρμακο χρησιμοποιείται μαζί με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ, ένα είδος καρκίνου του αίματος), με μια μετάλλαξη (μεταβολή) στο γονίδιο FLT3 η οποία ονομάζεται «FLT3-ITD». Η θεραπεία με το VANFLYTA μπορεί να συνεχιστεί και μετά από μια μεταμόσχευση μυελού των οστών, όταν οι ασθενείς έχουν αναρρώσει αρκετά.

Ο γιατρός σας θα εξετάσει εκ των προτέρων τα καρκινικά σας κύτταρα για μεταβολές στο γονίδιο FLT3 αναζητώντας τις μεταλλάξεις «FLT3-ITD», για να βεβαιωθεί ότι το VANFLYTA είναι κατάλληλο για σας.

#### **Πώς λειτουργεί το VANFLYTA**

Στην ΟΜΛ, ο οργανισμός παράγει μια μεγάλη ποσότητα μη φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία δεν ωριμάζουν για να γίνουν υγιή κύτταρα. Το VANFLYTA λειτουργεί εμποδίζοντας τη δράση πρωτεϊνών που ονομάζονται «κινάσες τυροσίνης» σε αυτά τα μη φυσιολογικά κύτταρα. Έτσι η διαδικασία διαίρεσης και ανεξέλεγκτης αύξησης αυτών των μη φυσιολογικών κυττάρων επιβραδύνεται ή σταματάει και τα ανώριμα κύτταρα εξελίσσονται σε φυσιολογικά κύτταρα.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VANFLYTA

### Μην πάρετε το VANFLYTA

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην κουιζαρτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- Εάν γεννηθήκατε με ένα καρδιολογικό πρόβλημα που ονομάζεται «σύνδρομο μακρού διαστήματος QT» (μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της).
- Εάν θηλάζετε (βλέπε «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το VANFLYTA:

- Εάν έχετε ή είχατε καρδιολογικά προβλήματα, όπως αρρυθμία (μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός), έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) εντός 6 μηνών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (η καρδιά δεν αντλεί το αίμα αρκετά δυνατά), μη ελεγχόμενη στηθάγχη (πόνος στον θώρακα) ή μη ελεγχόμενη υπέρταση (αρτηριακή πίεση που είναι πολύ υψηλή).
- Εάν σας έχουν πει ότι έχετε χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου στο αίμα σας.
- Εάν παίρνετε φάρμακα που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QT (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, βλέπε «Άλλα φάρμακα και VANFLYTA»).
- Εάν παίρνετε ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλέπε «Άλλα φάρμακα και VANFLYTA»).
- Εάν έχετε ή είχατε πυρετό, βήχα, πόνο στον θώρακα, δύσπνοια, εξάντληση ή πόνο κατά την ούρηση.

### Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA

#### Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA ώστε να ελέγχει τα κύτταρα του αίματός σας (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια) και τους ηλεκτρολύτες σας (άλατα όπως νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο, χλώριο και διττανθρακικό στο αίμα). Ο γιατρός σας θα ελέγχει τους ηλεκτρολύτες σας πιο συχνά εάν παρουσιάζετε διάρροια ή εμετό.

#### Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα ελέγχει την καρδιά σας με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για να βεβαιώνεται ότι η καρδιά σας χτυπάει φυσιολογικά. Τα ΗΚΓ θα γίνονται αρχικά κάθε εβδομάδα και λιγότερο συχνά από εκεί και πέρα, όπως κρίνει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει την καρδιά σας πιο συχνά εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT (βλέπε «Άλλα φάρμακα και VANFLYTA»).

#### Λοιμώξεις σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πολύ σοβαρές λοιμώξεις σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της πρώιμης θεραπείας. Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών, θα παρακολουθείστε στενά για τυχόν εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου.

### Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### Άλλα φάρμακα και VANFLYTA

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, όπως φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, βιταμίνες, αντιόξινα (φάρμακα για την καούρα και τα οξέα του στομάχου) και φυτικά συμπληρώματα. Αυτό σας ζητείται επειδή κάποια φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το VANFLYTA.

Συγκεκριμένα, τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το VANFLYTA αυξάνοντας τα επίπεδα αυτού του φαρμάκου στο αίμα:

- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιάσεων, όπως ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη ή βορικοναζόλη,
- ορισμένα αντιβιοτικά, όπως κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη,
- νεφαζοδόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του VANFLYTA:

- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, όπως ριφαμπικίνη,
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των σπασμών ή της επιληψίας, όπως καρβαμαζεπίνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη,
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, όπως απαλουταμίδη και ενζαλουταμίδη,
- μιτοτάνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των όγκων των επινεφριδίων,
- μποςεντάνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στους πνεύμονες (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση),
- βαλσαμόχορτο (υπερικό, *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για το άγχος και την ήπια κατάθλιψη.

Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ιού HIV μπορούν είτε να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ριτοναβίρη) είτε να μειώσουν την αποτελεσματικότητα (π.χ. εφαιβιρένζη ή ετραβιρίνη) του VANFLYTA.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Η συγχωρήγηση του VANFLYTA με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT ενδέχεται να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο παράτασης του QT. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το QT είναι, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα: αντιμυκητιασικά αζόλης, ονδανσετρόνη, γρανισετρόνη, αζιθρομυκίνη, πενταμιδίνη, δοξυκυκλίνη, μοξιφλοξασίνη, ατοβακόνη, προχλωπεραζίνη και τακρόλιμους.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

### Κύηση

Δεν πρέπει να παίρνετε το VANFLYTA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο λόγος για αυτό είναι ότι μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Οι γυναίκες που είναι σε θέση να μείνουν έγκυες πρέπει να κάνουν τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν από τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VANFLYTA και για τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό σας ζητείται επειδή δεν είναι γνωστό εάν το VANFLYTA περνάει στο μητρικό γάλα σας (βλέπε «Μην πάρετε το VANFLYTA»).

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## Γονιμότητα

Το VANFLYTA μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα σε γυναίκες και άνδρες. Θα πρέπει να συζητήσετε το θέμα αυτό με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το VANFLYTA είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

## **3. Πώς να πάρετε το VANFLYTA**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο VANFLYTA να πάρετε**

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει πόσο ακριβώς VANFLYTA να πάρετε. Μην αλλάξετε τη δόση σας και μη σταματήσετε να παίρνετε το VANFLYTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Πιθανότατα θα ξεκινήσετε παίρνοντας 35,4 mg (δύο δισκία των 17,7 mg) μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου χημειοθεραπείας. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 53 mg μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί αρχικά να σας χορηγήσει τη χαμηλότερη δόση του ενός δισκίου 17,7 mg μία φορά την ημέρα, εάν παίρνετε και ορισμένα άλλα φάρμακα.

Αφού η χημειοθεραπεία σας ολοκληρωθεί, ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει τη δόση σε ένα δισκίο 26,5 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες, και στη συνέχεια να σας αυξήσει τη δόση από εκεί και πέρα σε 53 mg (δύο δισκία των 26,5 mg) μία φορά την ημέρα, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στο VANFLYTA.

Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας ή να αλλάξει τη δόση σας λόγω αποτελεσμάτων αιματολογικών εξετάσεων, ανεπιθύμητων ενεργειών ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να παίρνετε.

Ο γιατρός σας θα σταματήσει τη θεραπεία σας εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Ο γιατρός σας θα σας πει πότε να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας και πότε να αρχίσετε ξανά να το παίρνετε.

### **Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο**

- Πάρτε το VANFLYTA από το στόμα, είτε με τροφή είτε χωρίς τροφή.
- Να παίρνετε το VANFLYTA περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να παίρνετε το φάρμακό σας.
- Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε αυτό το φάρμακο, μην πάρετε και άλλα δισκία πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

### **Για πόσο καιρό να παίρνετε το VANFLYTA**

Συνεχίστε να παίρνετε το VANFLYTA για όσο διάστημα σας έχει πει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας για να ελέγχει ότι η θεραπεία συνεχίζει να λειτουργεί.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει να παίρνετε το VANFLYTA, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση VANFLYTA από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία από αυτά που πρέπει ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, μιλήστε αμέσως με έναν γιατρό ή πηγαίνετε σε ένα νοσοκομείο και πάρτε μαζί σας αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορεί να χρειαστεί θεραπευτική αγωγή.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το VANFLYTA**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το VANFLYTA, πάρτε το όσο το δυνατόν συντομότερα την ίδια ημέρα. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το VANFLYTA**

Η διακοπή της θεραπείας σας με το VANFLYTA μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της ασθένειάς σας. Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας, εκτός εάν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αίσθημα ζάλης, τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις ενός καρδιακού προβλήματος που ονομάζεται «παρατεταμένο διάστημα QT» και (μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της).
- πυρετό, βήχα, πόνο στον θώρακα, δύσπνοια, εξάντληση ή πόνο κατά την ούρηση. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις λοίμωξης ή εμπύρετης ουδετεροπενίας (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό).

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αύξηση στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις των ηπατικών ενζύμων)
- θρομβοπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων)
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων)
- διάρροια
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- κοιλιακός (στομαχικός) πόνος
- πονοκέφαλος
- εμετός
- οίδημα (πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χέρια και τα πόδια)
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοιμώξεις της μύτης και του φάρυγγα)
- μειωμένη όρεξη
- επίσταξη (έντονες αιμορραγίες από τη μύτη)
- μυκητιάσεις
- λοιμώξεις από έρπητα
- δυσπεψία
- βακτηριαμμία (βακτήρια στο αίμα)

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πανκυτταροπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίων όλων των τύπων)

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- καρδιακή ανακοπή (η καρδιά σταματάει να χτυπάει)
- κοιλιακή μαρμαρυγή (επικίνδυνες, ακανόνιστες και ασυντόνιστες συσπάσεις των κάτω κοιλοτήτων της καρδιάς)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το VANFLYTA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν φθορά στη συσκευασία ή εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι η συσκευασία έχει πειραχτεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το VANFLYTA**

- Η δραστική ουσία είναι η κοιζαρτινίμη. VANFLYTA 17,7 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 17,7 mg κοιζαρτινίμης (ως διδροχλωρικής). VANFLYTA 26,5 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 26,5 mg κοιζαρτινίμης (ως διδροχλωρικής).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
VANFLYTA 17,7 mg:  
Πυρήνας δισκίου: Υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαγνήσιο στεατικό  
Επικάλυψη λεπτού υμενίου: Υπρομελλόζη, τάλκης, τριακετίνη, τιτανίου διοξείδιο  
VANFLYTA 26,5 mg:  
Πυρήνας δισκίου: Υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαγνήσιο στεατικό  
Επικάλυψη λεπτού υμενίου: Υπρομελλόζη, τάλκης, τριακετίνη, τιτανίου διοξείδιο, οξείδιο σιδήρου κίτρινο

### **Εμφάνιση του VANFLYTA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα VANFLYTA 17,7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι λευκά, στρογγυλά και με χαραγμένο το «DSC 511» στη μία πλευρά και διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 14 x 1 ή 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης από αλουμίνιο/αλουμίνιο.

Τα VANFLYTA 26,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι κίτρινα, στρογγυλά και με χαραγμένο το «DSC 512» στη μία πλευρά και διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 14 x 1, 28 x 1 ή 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης από αλουμίνιο/αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Γερμανία

### **Παρασκευαστής**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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



**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.