

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 17,7 mg kvizartiniba (u obliku kvizartinibdiklorida).

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 26,5 mg kvizartiniba (u obliku kvizartinibdiklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, filmom obložene tablete promjera 8,9 mm, s utisnutom oznakom „DSC 511“ na jednoj strani.

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete

Žute, okrugle, filmom obložene tablete promjera 10,2 mm, s utisnutom oznakom „DSC 512“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek VANFLYTA je u kombinaciji sa standardnom induksijskom kemoterapijom citarabinom i antraciklinom te standardnom konsolidacijskom kemoterapijom citarabinom, nakon kojih slijedi terapija održavanja lijekom VANFLYTA u monoterapiji, indiciran u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) pozitivnom na mutaciju FLT3-ITD.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom VANFLYTA mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni antitumorske terapije.

Prije početka liječenja lijekom VANFLYTA, u bolesnika s AML-om se putem uređaja za *in vitro* dijagnostiku (IVD) s oznakom CE, odgovarajućeg za tu namjenu, mora potvrditi da je AML pozitivan na FLT3-ITD. Ako IVD uređaj s oznakom CE nije dostupan, potrebno je drugim validiranim testom potvrditi da je AML pozitivan na FLT3-ITD.

Prije početka liječenja potrebno je snimiti EKG i korigirati poremećaje u vrijednostima elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Lijek VANFLYTA primjenjuje se u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom u dozi od 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) jedanput na dan tijekom dva tjedna u svakom ciklusu indukcijske terapije. U bolesnika koji postignu potpunu remisiju (engl. *complete remission*, CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim hematološkim oporavkom (engl. *incomplete haematologic recovery*, CRi), lijek VANFLYTA primjenjuje se u dozi od 35,4 mg jedanput na dan tijekom dva tjedna u svakom ciklusu konsolidacijske kemoterapije, a nakon toga slijedi terapija održavanja lijekom VANFLYTA u monoterapiji koja započinje dozom od 26,5 mg jedanput na dan. Nakon dva tjedna, ako QT interval korigiran prema Fridericijinoj formuli (QTcF) iznosi ≤ 450 ms, dozu održavanja potrebno je povećati na 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) jedanput na dan (vidjeti tablicu 2 i dio 4.4). Terapija održavanja jednim lijekom može se nastaviti sve do 36 ciklusa.

Dodatne informacije o doziranju vidjeti u tablicama 1, 2 i 3.

Tablica 1: Režim doziranja

| Početak primjene lijeka VANFLYTA | Indukcija ^a | Konsolidacija ^b | Održavanje |
|-------------------------------------|---|-----------------------------|---|
| | početak 8. dana (za režim 7 + 3) ^c | početak 6. dana | prvi dan terapije održavanja |
| Doza | 35,4 mg jedanput na dan | 35,4 mg jedanput na dan | <ul style="list-style-type: none"> Početna doza od 26,5 mg jedanput na dan tijekom dva tjedna ako je QTcF ≤ 450 ms. Nakon dva tjedna, ako QTcF iznosi ≤ 450 ms, dozu je potrebno povećati na 53 mg jedanput na dan. |
| Trajanje (28-dnevni ciklusi) | Dva tjedna u svakom ciklusu | Dva tjedna u svakom ciklusu | Jedanput na dan, bez prekida između ciklusa, do 36. ciklusa. |

^a Bolesnici mogu primiti do 2 ciklusa indukcijske terapije.

^b Bolesnici mogu primiti do 4 ciklusa konsolidacijske terapije.

^c U režimu 5 + 2 kao drugom ciklusu indukcijske terapije, s primjenom lijeka VANFLYTA počinje se 6. dana.

Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica

U bolesnika koji nastavljaju liječenje transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), primjenu lijeka VANFLYTA treba prekinuti 7 dana prije početka režima kondicioniranja. Nakon provedene transplantacije, s primjenom se može nastaviti ovisno o broju leukocita i prema odluci nadležnog liječnika u bolesnika u kojih je hematološki oporavak zadovoljavajući, a bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD) ≤ 2 . stupnja i u kojih nije potrebno započeti novu sistemsku terapiju protiv GVHD-a unutar 21 dana. Ako se s primjenom lijeka VANFLYTA nastavlja, potrebno je pridržavati se preporuka za doziranje navedenih iznad.

Prilagodbe doze

Primjenu lijeka VANFLYTA treba započeti samo ako je QTcF ≤ 450 ms (vidjeti dio 4.4).

Preporuke za prilagodbe doze zbog nuspojava vidjeti u tablici 2. Prilagodbe doze zbog nuspojava i/ili istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP3A vidjeti u tablici 3.

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava

| Nuspojava | Preporučeno postupanje |
|---|---|
| QTcF 450 – 480 ms (1. stupanj) | <ul style="list-style-type: none"> Nastaviti s dozom lijeka VANFLYTA. |
| QTcF 481 – 500 ms (2. stupanj) | <ul style="list-style-type: none"> Smanjiti dozu lijeka VANFLYTA (vidjeti tablicu 3) bez prekida primjene. U sljedećem ciklusu nastaviti s primjenom lijeka VANFLYTA u prethodnoj dozi ako se QTcF smanjio na < 450 ms. U prvom ciklusu primjene povećane doze, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućeg produljenja QT intervala. |
| QTcF ≥ 501 ms (3. stupanj) | <ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka VANFLYTA. Kada se QTcF vrati na < 450 ms, nastaviti s primjenom lijeka VANFLYTA u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3). Ne povećavati dozu na 53 mg jedanput na dan tijekom terapije održavanja ako se tijekom indukcijske i/ili konsolidacijske terapije primijeti da je QTcF > 500 ms i ako se posumnja da je to povezano s primjenom lijeka VANFLYTA. Nastaviti s dozom od 26,5 mg jedanput na dan. |
| Ponavljajući QTcF ≥ 501 ms (3. stupanj) | <ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu lijeka VANFLYTA ako se QTcF > 500 ms ponavlja unatoč odgovarajućem smanjenju doze i korekciji/eliminaciji drugih čimbenika rizika (npr. poremećene vrijednosti elektrolita u serumu, istodobna primjena lijekova koji uzrokuju produljenje QT intervala). |
| <i>Torsade de pointes</i> ; polimorfne ventrikularne tahikardije; znakovi/simptomi aritmije opasne za život (4. stupanj) | <ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu lijeka VANFLYTA. |
| 3. ili 4. stupanj nehematoloških nuspojava | <ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka VANFLYTA. Ako se nuspojava smanji na ≤ 1. stupnja, nastaviti liječenje prethodnom dozom. Ako se nuspojava smanji na < 3. stupnja, nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti tablicu 3). Ako se nuspojava 3. ili 4. stupnja nastavi i nakon 28 dana, i sumnja se da je povezana s lijekom VANFLYTA, trajno prekinuti primjenu. |
| Perzistentna neutropenija ili trombocitopenija 4. stupnja bez aktivne bolesti koštane srži | <ul style="list-style-type: none"> Smanjiti dozu (vidjeti tablicu 3). |

Stupnjevi su određeni prema zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.03 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE v4.03).

Tablica 3: Prilagodbe doze po fazama zbog nuspojava i/ili istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP3A tijekom liječenja lijekom VANFLYTA

| Faza liječenja | Puna doza | Smanjenje doze | | |
|-------------------------------|-----------|----------------------|---|---|
| | | Nuspojava | Istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A | Nuspojava i istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A |
| Indukcija ili konsolidacija | 35,4 mg | 26,5 mg | 17,7 mg | Privremeno prekinuti |
| Održavanje (prva dva tjedna) | 26,5 mg | Privremeno prekinuti | 17,7 mg | Privremeno prekinuti |
| Održavanje (nakon dva tjedna) | 53 mg | 35,4 mg | 26,5 mg | 17,7 mg |

Propuštena doza ili povraćanje

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka VANFLYTA ili je ne uzme u uobičajeno vrijeme, treba je uzeti što prije u istom danu, a sljedećeg dana nastaviti s uzimanjem doze prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze u istom danu.

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja lijeka VANFLYTA, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana, nego pričekati do sljedećeg dana i tada uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Primjena lijeka VANFLYTA ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C), jer u toj populaciji sigurnost i djelotvornost lijeka nisu utvrđene.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Primjena lijeka VANFLYTA ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{cr} < 30 ml/min, procijenjeno prema Cockcroft-Gaultovoj formuli), jer u toj populaciji sigurnost i djelotvornost lijeka nisu utvrđene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka VANFLYTA u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

VANFLYTA je namijenjena za peroralnu primjenu.

Tablete je potrebno uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kongenitalni sindrom dugog QT intervala (vidjeti dio 4.4).

- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Produljenje QT intervala

Primjena kvizartiniba povezana je s produljenjem QT intervala (vidjeti dio 4.8). Produljenje QT intervala može povećati rizik od ventrikularnih aritmija ili *torsade de pointes*. Bolesnici s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala i/ili s *torsade de pointes* u anamnezi bili su isključeni iz razvojnog programa kvizartiniba. Lijek VANFLYTA ne smije se primjenjivati u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala.

Lijek VANFLYTA treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih postoji značajan rizik od razvoja produljenja QT intervala. To uključuje bolesnike s nekontroliranom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću (npr. sa srčanim blokom drugog ili trećeg stupnja (bez elektrostimulatora srca) u anamnezi, s infarktom miokarda unutar 6 mjeseci, nekontroliranom anginom pektoris, nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, klinički značajnim ventrikularnim aritmijama ili *torsade de pointes* u anamnezi) i bolesnike koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval. Vrijednosti elektrolita treba održavati u normalnom rasponu (vidjeti dio 4.2).

Liječenje lijekom VANFLYTA ne smije se započeti ako je QTcF interval veći od 450 ms.

Tijekom indukcijske i konsolidacijske kemoterapije, EKG treba snimiti prije početka liječenja kvizartinibom, a zatim jednom tjedno ili češće, kako je klinički indicirano.

Tijekom terapije održavanja, EKG treba snimiti prije početka liječenja, zatim jednom tjedno tijekom prvog mjeseca nakon početka primjene i povećanja doze, a potom kako je klinički indicirano. Početnu dozu u terapiji održavanja ne smije se povećati ako je QTcF interval veći od 450 ms (vidjeti tablicu 1).

Potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka VANFLYTA u bolesnika koji razviju produljenje QT intervala sa znakovima ili simptomima aritmije opasne za život (vidjeti dio 4.2).

Elektrokardiografsko praćenje QT intervala treba provoditi češće u bolesnika u kojih postoji značajan rizik od produljenja QT intervala i *torsade de pointes*.

Prije i tijekom liječenja lijekom VANFLYTA potrebno je pratiti i korigirati hipokalijemiju i hipomagnezijemiju. U bolesnika koji dobiju proljev ili povraćaju potrebno je češće pratiti vrijednosti elektrolita i snimati EKG.

Praćenje EKG-a kod primjene lijekova koji produljuju QT interval

Praćenje EKG-a treba provoditi češće ako je uz lijek VANFLYTA potrebno istodobno primjenjivati i lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A

Dozu lijeka VANFLYTA treba smanjiti kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A, jer oni mogu povećati izloženost kvizartinibu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Infekcije u starijih bolesnika

Infekcije sa smrtnim ishodom češće su zabilježene uz primjenu kvizartiniba u starijih bolesnika (tj. starijih od 65 godina) nego u mlađih bolesnika, osobito u ranom razdoblju liječenja. Bolesnike starije od 65 godina treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave teških infekcija tijekom indukcijske terapije.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama, primjena kvizartiniba u trudnica može uzrokovati embriofetalna oštećenja. Žene reproduktivne dobi trebaju se testirati na trudnoću unutar 7 dana prije

početka liječenja lijekom VANFLYTA. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze. Muškarci čije su partnerice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Kartica za bolesnika

Pri propisivanju lijeka liječnik mora bolesniku objasniti rizike terapije lijekom VANFLYTA. Uz svaki recept bolesnik će dobiti karticu za bolesnika (priloženu u pakiranju lijeka).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kvizartinib i njegov aktivni metabolit AC886 *in vitro* se pretežno metaboliziraju putem CYP3A.

Učinak drugih lijekova na lijek VANFLYTA

Jaki inhibitori CYP3A/P-glikoproteina (P-gp)

U usporedbi s primjenom samo lijeka VANFLYTA, istodobna primjena jednokratne doze lijeka VANFLYTA s ketokonazolom (200 mg dvaput na dan tijekom 28 dana), jakim inhibitorom CYP3A/P-gp-a, povećala je najveću koncentraciju kvizartiniba u plazmi (C_{max}) i površinu ispod krivulje (AUC_{inf}) za 1,17 puta odnosno 1,94 puta, a smanjila C_{max} i AUC_{inf} metabolita AC886 za 2,5 puta odnosno 1,18 puta. Procijenjeno je da se u stanju dinamičke ravnoteže izloženost kvizartinibu (C_{max} i AUC_{0-24h}) povećala za 1,86 puta odnosno 1,96 puta, dok se izloženost metabolitu AC886 (C_{max} i AUC_{0-24h}) smanjila za 1,22 puta odnosno 1,17 puta. Povećana izloženost kvizartinibu može povećati rizik od toksičnosti.

Ako se istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A ne može izbjeći, dozu lijeka VANFLYTA treba smanjiti kako je prikazano u tablici u nastavku. Za detalje o prilagodbi doze vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2.

| Puna doza | Smanjenje doze pri istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A |
|------------------|--|
| 26,5 mg | 17,7 mg |
| 35,4 mg | |
| 53 mg | 26,5 mg |

Primjeri jakih inhibitora CYP3A/P-gp-a uključuju itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, nefazodon, telitromicin i antiretrovirusne lijekove (neki lijekovi za liječenje HIV-a mogu ili povećati rizik od nuspojava (npr. ritonavir) ili smanjiti učinkovitost (npr. efavirenz ili etravirin) lijeka VANFLYTA).

Umjereni inhibitori CYP3A

Istodobna primjena jednokratne doze lijeka VANFLYTA s flukonazolom (200 mg dvaput na dan tijekom 28 dana), umjerenim inhibitorom CYP3A, povećala je C_{max} kvizartiniba i metabolita AC886 za 1,11 puta odnosno 1,02 puta, a AUC_{inf} za 1,20 puta odnosno 1,14 puta. Ova se promjena nije smatrala klinički značajnom. Ne preporučuje se prilagodba doze.

Jaki ili umjereni induktori CYP3A

U usporedbi s primjenom samo lijeka VANFLYTA, istodobna primjena jednokratne doze lijeka VANFLYTA s efavirenzom (600 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u uvodnom (engl. *lead-in*) liječenju), umjerenim inhibitorom CYP3A, smanjila je C_{max} i AUC_{inf} kvizartiniba približno 1,18 puta odnosno 9,7 puta. Vrijednosti C_{max} i AUC_{inf} metabolita AC886 smanjile su se približno 3,1 puta odnosno 26 puta (vidjeti dio 5.2).

Smanjena izloženost kvizartinibu može dovesti do smanjene djelotvornosti. Istodobnu primjenu lijeka VANFLYTA i jakih ili umjerenih induktora CYP3A treba izbjegavati.

Primjeri jakih induktora CYP3A4 uključuju apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin i određene biljne lijekove kao što je gospina trava (poznata i kao *Hypericum perforatum*). Primjeri umjerenih induktora CYP3A4 uključuju efavirenz, bosentan, etravirin, fenobarbital i primidon.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Istodobna primjena lijeka VANFLYTA s drugim lijekovima koji produljuju QT interval može dodatno povećati incidenciju produljenja QT intervala. Primjeri lijekova koji produljuju QT interval uključuju, između ostalog, azolne antimikotike, ondanzetron, granizetron, azitromicin, pentamidin, doksociklin, moksifloksacin, atovakvon, proklorperazin i takrolimus. Potreban je oprez kad se lijekovi koji produljuju QT interval primjenjuju istodobno s lijekom VANFLYTA (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi za smanjenje želučane kiseline

Inhibitor protonske pumpe lanzoprazol smanjio je C_{max} kvizartiniba za 1,16 puta, a AUC_{inf} za 1,05 puta. Ovo smanjenje apsorpcije kvizartiniba nije se smatralo klinički značajnim. Ne preporučuje se prilagodba doze.

Učinak lijeka VANFLYTA na druge lijekove

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Istodobna primjena kvizartiniba i dabigatraneteksilata (supstrata P-gp-a) povećala je C_{max} ukupnog i slobodnog dabigatrana za 1,12 puta odnosno 1,13 puta, a AUC_{inf} ukupnog i slobodnog dabigatrana za 1,13 puta odnosno 1,11 puta (vidjeti dio 5.2). Kvizartinib je slabi inhibitor P-gp-a, pa se pri istodobnoj primjeni supstrata P-gp-a i lijeka VANFLYTA ne preporučuje prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi trebaju se testirati na trudnoću unutar 7 dana prije početka liječenja lijekom VANFLYTA.

Kvizartinib može uzrokovati embriofetalna oštećenja kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3); stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze.

Muškarci čije su partnerice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kvizartiniba u trudnica. Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama, primjena kvizartiniba u trudnica može uzrokovati embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

VANFLYTA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Trudnice se mora upoznati s mogućim rizikom za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kvizartinib ili njegovi aktivni metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Zbog mogućeg nastanka ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, žene ne smiju dobiti tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 5 tjedana nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema podataka o učinku kvizartiniba na plodnost u ljudi. Na temelju ispitivanja na životinjama, liječenje lijekom VANFLYTA može smanjiti mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VANFLYTA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su povišena vrijednost alanin aminotransferaze (58,9 %), smanjen broj trombocita (40,0 %), snižena vrijednost hemoglobina (37,4 %), proljev (37,0 %), mučnina (34,0 %), bol u abdomenu (29,4 %), glavobolja (27,5 %), povraćanje (24,5 %) i smanjen broj neutrofila (21,9 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su smanjen broj trombocita (40 %), snižena vrijednost hemoglobina (35,5 %), smanjen broj neutrofila (21,5 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (12,1 %), bakterijemija (7,2 %) i gljivične infekcije (5,7 %). Najčešće ozbiljne nuspojave u skupini koja je primala lijek VANFLYTA bile su neutropenija (3,0 %), gljivične infekcije (2,3 %) i infekcije virusom herpesa (2,3 %). Nuspojave sa smrtnim ishodom bile su gljivične infekcije (0,8 %) i srčani zastoj (0,4 %).

Najčešće nuspojave povezane s privremenim prestankom primjene lijeka VANFLYTA bile su neutropenija (10,6 %), trombocitopenija (4,5 %) i produljeni QT interval na elektrokardiogramu (2,6 %). Najčešće nuspojave povezane sa smanjenjem doze bile su neutropenija (9,1 %), trombocitopenija (4,5 %) i produljeni QT interval na elektrokardiogramu (3,8 %).

Najčešća nuspojava povezana s trajnim prestankom primjene lijeka VANFLYTA bila je trombocitopenija (1,1 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene lijeka VANFLYTA ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju QuANTUM-First, provedenom u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om pozitivnim na FLT3-ITD.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve, sukladno sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave

| Nuspojava | Svi stupnjevi % | 3. ili 4. stupanj % | Kategorija učestalosti (svi stupnjevi) |
|--|-----------------|---------------------|--|
| Infekcije i infestacije | | | |
| infekcije gornjih dišnih puteva ^a | 18,1 | 1,9 | vrlo često |
| gljivične infekcije ^b | 15,1 | 5,7 | vrlo često |
| infekcije virusom herpesa ^c | 14,0 | 3,0 | vrlo često |
| bakterijemija ^d | 11,3 | 7,2 | vrlo često |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | |
| trombocitopenija ^e | 40,0 | 40,0 | vrlo često |

| Nuspojava | Svi stupnjevi % | 3. ili 4. stupanj % | Kategorija učestalosti (svi stupnjevi) |
|---|-----------------|---------------------|--|
| anemija ^e | 37,4 | 35,5 | vrlo često |
| neutropenija ^e | 21,9 | 21,5 | vrlo često |
| pancitopenija | 2,6 | 2,3 | često |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | |
| smanjen apetit | 17,4 | 4,9 | vrlo često |
| Poremećaji živčanog sustava | | | |
| glavobolja ^f | 27,5 | 0 | vrlo često |
| Srčani poremećaji | | | |
| srčani zastoj ^g | 0,8 | 0,4 | manje često |
| fibrilacija ventrikula ^g | 0,4 | 0,4 | manje često |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | | |
| epistaksa | 15,1 | 1,1 | vrlo često |
| Poremećaji probavnog sustava | | | |
| proljev ^h | 37,0 | 3,8 | vrlo često |
| mučnina | 34,0 | 1,5 | vrlo često |
| bol u abdomenu ⁱ | 29,4 | 2,3 | vrlo često |
| povraćanje | 24,5 | 0 | vrlo često |
| dispepsija | 11,3 | 0,4 | vrlo često |
| Poremećaji jetre i žuči | | | |
| Povišena vrijednost ALT-a ^e | 58,9 | 12,1 | vrlo često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | |
| edem ^j | 18,9 | 0,4 | vrlo često |
| Pretrage | | | |
| produljeni QT interval na elektrokardiogramu ^k | 14,0 | 3,0 | vrlo često |

Standardna kemoterapija = citarabin (citozin arabinozid) i antraciklin (daunorubicin ili idarubicin)

^a Infekcije gornjih dišnih puteva uključuju infekciju gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, sinusitis, rinitis, tonzilitis, laringofaringitis, bakterijski faringitis, faringotonzilitis, virusni faringitis i akutni sinusitis.

^b Gljivične infekcije uključuju oralnu kandidijazu, bronhopulmonalnu aspergilozu, gljivičnu infekciju, vulvovaginalnu kandidijazu, infekciju gljivicom *Aspergillus*, gljivičnu infekciju donjih dišnih puteva, oralnu gljivičnu infekciju, infekciju kandidom, gljivičnu infekciju kože, mukormikozu, orofaringealnu kandidijazu, oralnu aspergilozu, gljivičnu infekciju jetre, hepatospleničnu kandidijazu, onihomikozu, fungemiju, sistemsku kandidijazu i sistemsku mikožu.

^c Infekcije virusom herpesa uključuju oralni herpes, herpes zoster, infekcije virusom herpesa, infekciju virusom *Herpes simplex*, infekciju ljudskim herpesvirusom tip 6, genitalni herpes i herpetični dermatitis.

^d Bakterijemija uključuje bakterijemiju, bakterijemiju koju uzrokuje *Klebsiella*, stafilokoknu bakterijemiju, enterokoknu bakterijemiju, streptokoknu bakterijemiju, bakterijemiju povezanu s uređajem, bakterijemiju koju uzrokuje *Escherichia*, bakterijemiju koju uzrokuje *Corynebacterium* i bakterijemiju koju uzrokuje *Pseudomonas*.

^e Pojmovi na temelju laboratorijskih podataka.

^f Glavobolja uključuje glavobolju, tenzijsku glavobolju i migrenu.

^g U jednog ispitanika zabilježena su dva događaja (fibrilacija ventrikula i srčani zastoj).

^h Dijareja uključuje dijareju (proljev) i hemoragičnu dijareju.

ⁱ Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i gastrointestinalni bol.

^j Edem uključuje periferni edem, edem lica, edem, preopterećenje tekućinom, generalizirani edem, periferno oticanje, lokalizirani edem i oticanje lica.

^k Produljeni QT interval na elektrokardiogramu uključuje produljeni QT interval na elektrokardiogramu i poremećaj QT intervala na elektrokardiogramu.

Opis odabranih nuspojava

Srčani poremećaji

Kvizartinib produljuje QT interval na EKG-u. Među bolesnicima liječenim lijekom VANFLYTA, u 14,0 % zabilježena su produljenja QT intervala nastala tijekom liječenja, koja su bilo kojeg stupnja, a

u 3,0 % bolesnika zabilježene su nuspojave 3. ili višeg stupnja težine. Produljenja QT intervala bila su povezana sa smanjenjem doze u 10 (3,8 %) bolesnika, privremenim prekidom primjene u 7 (2,6 %) bolesnika te potpunim prestankom primjene u 2 (0,8 %) bolesnika. Prema središnjoj procjeni elektrokardiografskih podataka, QTcF > 500 ms utvrđen je u 2,3 % bolesnika. U 2 (0,8 %) bolesnika liječena lijekom VANFLYTA nastupio je srčani zastoj sa zabilježenom fibrilacijom ventrikula, jedan je imao smrtni ishod, a u oba je bila prisutna teška hipokalijemija. Snimanje elektrokardiograma, praćenje i korekciju hipokalijemije i hipomagnezijemije potrebno je provesti prije i tijekom liječenja lijekom VANFLYTA. Za prilagodbu doze u bolesnika s produljenjem QT intervala vidjeti dio 4.2.

Druge posebne populacije

Starije osobe

Infekcije sa smrtnim ishodom češće su zabilježene uz primjenu kvizartiniba u starijih bolesnika (tj. starijih od 65 godina) nego u mlađih bolesnika (13 % naspram 5,7 %), osobito u ranom razdoblju liječenja.

Bolesnike starije od 65 godina treba pažljivo pratiti tijekom indukcijskog liječenja zbog moguće pojave teških infekcija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje lijekom VANFLYTA. U slučaju značajnog predoziranja potrebno je primijeniti potporne mjere sukladno potrebi, uz privremeni prekid liječenja, procjenu hematoloških parametara i praćenje EKG-a, te obratiti pozornost na elektrolite u serumu i istodobno primijenjene lijekove koji mogu predisponirati bolesnike za produljenje QT intervala i/ili *torsade de pointes*. Bolesnike je potrebno liječiti simptomatski i mjerama potporne skrbi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EX11

Mehanizam djelovanja

Kvizartinib je inhibitor tirozin kinaze receptora FLT3. Kvizartinib i njegov glavni metabolit AC886 kompetitivno se vežu visokim afinitetom za mjesto vezanja adenzin trifosfata (ATP) u FLT3 kinazi. Kvizartinib i AC886 inhibiraju aktivnost FLT3 kinaze, sprječavajući autofosforilaciju receptora, te tako inhibiraju daljnje korake signalizacije preko FLT3 receptora i blokiraju proliferaciju stanica ovisnu o FLT3-ITD.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Na temelju analize izloženosti i odgovora u ispitivanju QuANTUM-First predviđa se o koncentraciji ovisno produljenje QTcF intervala za 24,1 ms [gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti (CI) od 90 %: 26,6 ms] uz C_{max} kvizartiniba u stanju dinamičke ravnoteže (53 mg) tijekom terapije održavanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost kvizartiniba naspram placeba ispitane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III, QuANTUM-First. U ispitivanje je bilo uključeno 539 odraslih bolesnika u dobi između 18 i 75 godina (25 % u dobi od 65 ili više godina) s novodijagnosticiranim AML-om pozitivnim na FLT3-ITD utvrđenim prospektivno provedenim testom u kliničkom ispitivanju. Bolesnici su bili randomizirani (1 : 1) u skupinu liječenu lijekom VANFLYTA u dozi od 35,4 mg jedanput na dan (n = 268) ili u skupinu koja je primala placebo (n = 271) tijekom dva tjedna u svakom ciklusu, u kombinaciji sa standardnom terapijom (indukcijska terapija nakon koje je za bolesnike s odgovorom slijedila konsolidacijska terapija), a zatim su primali terapiju održavanja lijekom VANFLYTA u monoterapiji (26,5 mg jedanput na dan tijekom dva tjedna i nadalje 53 mg jedanput na dan) ili placebo sve do 36 ciklusa (28 dana/ciklus).

Bolesnici su primili do 2 ciklusa indukcijske kemoterapije koja je uključivala daunorubicin ili idarubicin 1., 2. i 3. dana i citarabin tijekom 7 dana, a nakon toga je slijedila postremisijska terapija koju su činila do 4 ciklusa konsolidacijske kemoterapije i/ili HSCT. Konsolidacijska kemoterapija uključivala je primjenu citarabina 1., 3. i 5. dana. Bolesnici predviđeni za HSCT, prestali su primati ispitivanu terapiju 7 dana prije početka režima kondicioniranja. Preporuke o doziranju vidjeti u sažetku opisa svojstava lijekova za daunorubicin, idarubicin i citarabin.

Obje randomizirane terapijske skupine bile su dobro usklađene s obzirom na demografske podatke, karakteristike bolesti i faktore stratifikacije. Za 539 bolesnika, medijan dobi bio je 56 godina (raspon: 20 – 75 godina), 26,1 % bolesnika u skupini koja je primala kvizartinib i 24 % u onoj koja je primala placebo bilo je u dobi od 65 ili više godina; 54,5 % bile su žene, a 45,5 % muškarci; 59,7 % bolesnika bili su bijelci, 29,3 % Azijci, 1,3 % crnci ili Afroamerikanci, a 9,7 % pripadnici drugih rasa. Osamdeset i četiri posto bolesnika imalo je ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status 0 ili 1 na početku ispitivanja. Većina bolesnika (72,4 %) imala je status umjerenog citogenetskog rizika na početku ispitivanja. Učestalost varijantnih alela (engl. *variant allele frequency*, VAF) FLT3-ITD-a iznosila je 3 – 25 % u 35,6 % bolesnika, veća od 25 – 50 % bila je u 52,1 % bolesnika, a veća od 50 % u 12,1 % bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) definirano kao vrijeme od randomizacije do smrti zbog bilo kojeg uzroka.

U ispitivanju se pokazalo statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u skupini liječenoj kvizartinibom (vidjeti tablicu 5 i sliku 1). Medijan trajanja praćenja u ispitivanju iznosio je 39,2 mjeseca.

Između skupine liječene kvizartinibom i one koja je primala placebo, opažena je razlika u procjeni stope preživljenja (95 % CI) u značajnim vremenskim točkama od 12, 24, 36 i 48 mjeseci (vidjeti tablicu 5).

Stopa potpune remisije (engl. *complete remission*, CR) [95 % CI] iznosila je 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] za kvizartinib naspram 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] za placebo.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju QuANTUM-First (populacija predviđena za liječenje)

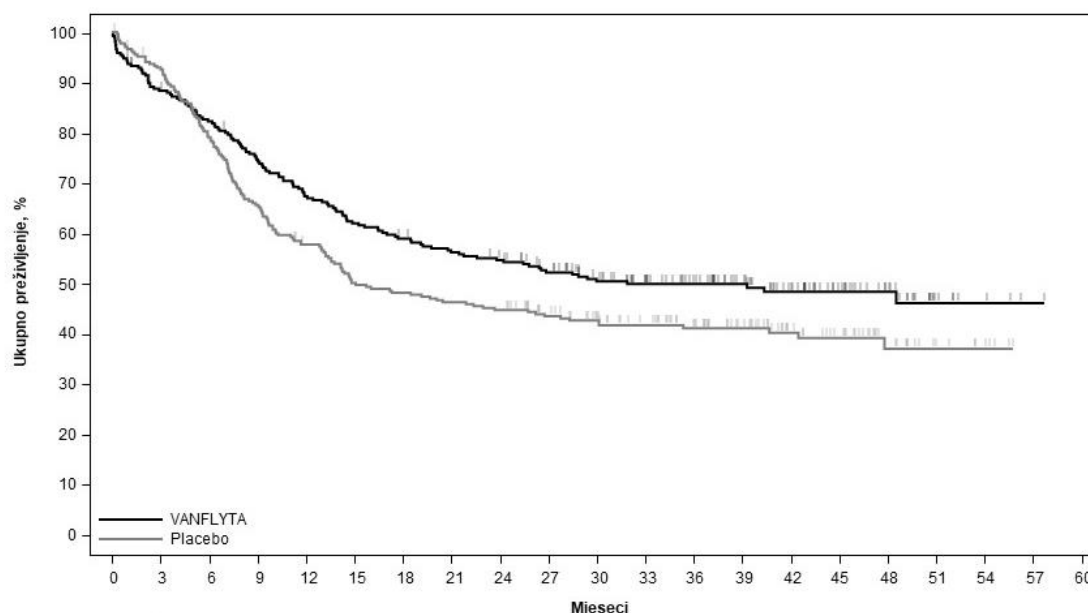
| | Kvizartinib N = 268 | Placebo N = 271 |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| OS (mjeseci) | | |
| Medijan (95 % CI) ^a | 31,9 (21,0; NP) | 15,1 (13,2; 26,2) |
| HR ^b u odnosu na placebo (95 % CI) | 0,776 (0,615; 0,979) | |
| p-vrijednost (dvostrani stratificirani log-rang test) | 0,0324 | |
| OS stopa (%) (95 % CI)^a | | |
| 12 mjeseci | 67,4 (61,3; 72,7) | 57,7 (51,6; 63,4) |
| 24 mjeseca | 54,7 (48,4; 60,5) | 44,7 (38,7; 50,6) |
| 36 mjeseci | 49,9 (43,7; 55,9) | 41,1 (35,0; 47,0) |
| 48 mjeseci | 48,4 (41,9; 54,5) | 37,0 (29,8; 44,2) |

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NP = nije se moglo procijeniti

^a Kaplan-Meierova procjena

^b Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) temelji se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu.

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju QuANTUM-First



Broj bolesnika pod rizikom

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

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka VANFLYTA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju akutne mijeloične leukemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kvizartiniba i njegova aktivnog metabolita AC886 bila je procijenjena u zdravih odraslih ispitanika (jednokratna doza) i u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om (u stanju dinamičke ravnoteže).

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost kvizartiniba u formulaciji tablete bila je 71 %. Nakon peroralne primjene natašte u zdravih ispitanika, vrijeme do postizanja vršne koncentracije (medijan t_{max}) kvizartiniba i metabolita AC886 nakon primjene doze iznosilo je približno 4 sata (raspon od 2 do 8 sati) odnosno 5 do 6 sati (raspon od 4 do 120 sati).

Primjena kvizartiniba s hranom u zdravih ispitanika smanjila je C_{max} kvizartiniba 1,09 puta, povećala AUC_{inf} 1,08 puta, dok je t_{max} postignut s odgodom od dva sata. Ove se promjene u izloženosti ne smatraju klinički važnima. VANFLYTA se može primijeniti s hranom ili bez nje.

Na temelju modela populacijske farmakokinetike u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om, uz dozu od 35,4 mg na dan, geometrijska sredina (%CV) C_{max} kvizartiniba i metabolita AC886 u stanju dinamičke ravnoteže tijekom indukcijske terapije procijenjena je na 140 ng/ml (71 %) odnosno 163 ng/ml (52 %), a geometrijska sredina (%CV) AUC_{0-24h} iznosila je 2680 ng•h/ml (85 %) odnosno 3590 ng•h/ml (51 %).

Tijekom konsolidacijske terapije uz primjenu doze od 35,4 mg na dan, geometrijska sredina (%CV) C_{max} kvizartiniba i metabolita AC886 u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 204 ng/ml (64 %) odnosno 172 ng/ml (47 %), a geometrijska sredina (%CV) AUC_{0-24h} iznosila je 3930 ng•h/ml (78 %) odnosno 3800 ng•h/ml (46 %).

Tijekom terapije održavanja uz primjenu doze od 53 mg na dan, geometrijska sredina (%CV) C_{max} kvizartiniba i metabolita AC886 u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 529 ng/ml (60 %) odnosno 262 ng/ml (48 %), a geometrijska sredina (%CV) AUC_{0-24h} iznosila je 10 200 ng•h/ml (75 %) odnosno 5790 ng•h/ml (46 %).

Distribucija

In vitro vezanje kvizartiniba i metabolita AC886 za proteine ljudske plazme iznosi 99% ili više.

Omjer koncentracije kvizartiniba i metabolita AC886 u krvi i plazmi ovisan je o koncentraciji i pokazuje zasićenost distribucije u eritrocite. Pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, omjer koncentracija u krvi i plazmi iznosi približno 1,3 za kvizartinib, a približno 2,8 za AC886. Omjer u krvi i plazmi za AC886 ovisan je i o hematokritu, s tendencijom povećanja pri većim razinama hematokrita.

Geometrijska sredina (%CV) volumena distribucije kvizartiniba u zdravih ispitanika procijenjena je na 275 l (17 %).

Biotransformacija

Kvizartinib se *in vitro* primarno metabolizira oksidacijom putem CYP3A4 i CYP3A5, čime nastaje aktivni metabolit AC886 koji se potom dalje metabolizira putem CYP3A4 i CYP3A5. Tijekom terapije održavanja omjer AUC_{0-24h} metabolita AC886 i kvizartiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 0,57.

Eliminacija

U bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om, srednja vrijednost (SD) efektivnog poluvijeka ($t_{1/2}$) kvizartiniba iznosila je 81 sat (73), a metabolita AC886 136 sati (113). Srednje vrijednosti (SD) omjera akumulacije (AUC_{0-24h}) kvizartiniba i metabolita AC886 bile su 5,4 (4,4) odnosno 8,7 (6,8).

Kvizartinib i njegovi metaboliti eliminiraju se primarno hepatobilijarnim putem, a izlučuju se uglavnom u fecesu (76,3 % peroralno primijenjene radioaktivne doze). Nepromijenjeni oblik kvizartiniba predstavljao je približno 4 % peroralno primijenjene radioaktivne doze u fecesu. Izlučivanje bubrezima sporedni je put eliminacije primijenjene radioaktivne doze (< 2 %).

Geometrijska sredina (%CV) ukupnog tjelesnog klirensa kvizartiniba u zdravih ispitanika procijenjena je na 2,23 l/h (29 %).

Linearnost/nelinearnost

Kvizartinib i AC886 pokazali su linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 26,5 mg do 79,5 mg u zdravih ispitanika i od 17,7 mg do 53 mg u bolesnika s AML-om.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob (od 18 do 91 godine), rasa, spol, tjelesna težina ili oštećenje bubrežne funkcije (CL_{cr} od 30 do 89 ml/min, procijenjeno prema Cockcroft-Gaultu) nisu imali klinički značajan učinak na izloženost kvizartinibu i metabolitu AC886.

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima

Prijenosnici

In vitro ispitivanja pokazala su da je kvizartinib supstrat P-gp-a, ali ne i BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ili MRP2. AC886 je supstrat BCRP-a, ali nije supstrat OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ili MRP2. Međutim, primjena jednokratne doze kvizartiniba s ketokonazolom, jakim inhibitorom i CYP3A i P-gp-a, povećala je C_{max} kvizartiniba za približno 1,17 puta, što ukazuje na to da je učinak P-gp-a minimalan. Budući da je kod istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP3A od kojih mnogi inhibiraju i P-gp potrebno prilagoditi dozu, primjena inhibitora P-gp-a ne zahtijeva posebnu prilagodbu doze.

Supstrati uridin-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1

Kvizartinib inhibira UGT1A1 uz *in vitro* procijenjenu vrijednost K_i od 0,78 μM. Prema analizi farmakokinetike temeljene na fiziologiji (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) očekuje se da će kvizartinib povećati C_{max} i AUC_{inf} raltegravira (supstrata UGT1A1) za 1,03 puta, što se ne smatra klinički značajnim.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

U ispitivanju faze 1, u kojem se ispitivala primjena jednokratne doze (26,5 mg), farmakokinetika kvizartiniba i metabolita AC886 procijenjena je u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije i uspoređena s onom u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Izloženost (C_{max} i AUC_{inf}) kvizartinibu i metabolitu AC886 bila je slična (≤ 30 % razlike) u svim skupinama. Oštećenje jetrene funkcije ne utječe na vezanje kvizartiniba i metabolita AC886 za proteine. Stoga oštećenje jetrene funkcije nije imalo klinički značajan učinak na izloženost kvizartinibu i metabolitu AC886.

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja; stoga se primjena lijeka VANFLYTA ne preporučuje u tih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s AML-om i blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{cr} od 30 do 89 ml/min) pokazala je da bubrežna funkcija nije utjecala na klirens kvizartiniba i metabolita AC886. Stoga blago i umjereni oštećenje bubrežne funkcije nije imalo klinički značajan učinak na izloženost kvizartinibu i metabolitu AC886. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{cr} < 30 ml/min) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja; stoga se primjena lijeka VANFLYTA ne preporučuje u tih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima genotoksičnosti, kvizartinib je imao mutageno djelovanje u testu reverzibilne bakterijske mutacije, ali ne i u testu genske mutacije na stanicama sisavaca (timidin kinaza mišjeg limfoma) ili u *in vivo* testu mutacije gena transgenskih glodavaca. Kvizartinib nije bio klastogen i nije inducirao poliploidiju u testu kromosomskih aberacija te nije pokazao klastogeno ili aneugeno djelovanje u mikronukleus testu na stanicama koštane srži štakora nakon jednokratne doze. *In vivo* mikronukleus test proveden na stanicama koštane srži štakora nakon ponavljano doziranja od 28 dana pokazao je dvosmislene rezultate. Nakon jednokratno primijenjene veće doze dobiven je negativan rezultat.

Ispitivanja plodnosti u životinja nisu provedena za kvizartinib. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opaženi su znakovi oštećenja reproduktivnog sustava u mužjaka i ženki štakora i majmuna. U ženki štakora opažene su ovarijske ciste i promjene vaginalne sluznice pri dozama približno 10 puta većim od preporučene doze u ljudi (engl. *recommended human dose*, RHD) na temelju AUC-a. Nalazi u ženki majmuna uključivali su atrofiju uterusa, jajnika i vagine; opaženo pri dozama koje su iznosile približno 0,3 puta vrijednosti RHD-a na temelju AUC-a. Odgovarajuće razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) kod tih su promjena bile 1,5 puta odnosno 0,1 puta vrijednosti RHD-a na temelju AUC-a. U mužjaka štakora opaženi su degeneracija sjemenih kanalića i izostanak oslobađanja spermija pri dozama približno 8 puta većim od RHD-a na temelju AUC-a. Nalazi u mužjaka majmuna uključivali su depleciju zametnih stanica u testisima; opaženo pri dozama koje su iznosile približno 0,5 puta RHD-a na temelju AUC-a. Odgovarajuće NOAEL vrijednosti bile su 1,4 puta odnosno 0,1 puta vrijednosti RHD-a na temelju AUC-a. Nakon četverotjednog razdoblja oporavka, svi su ovi nalazi bili reverzibilni osim promjena vaginalne sluznice u ženki štakora.

U ispitivanjima embriofetalne toksičnosti, opaženi su letalni učinci na embrije i fetuse i povećani postimplantacijski gubici pri dozama toksičnim za majku. Fetotoksičnost (manja tjelesna težina fetusa, učinci na okoštavanje skeleta) i teratogenost (abnormalnosti fetusa uključujući edem) opažene su pri dozama približno 3 puta većim od RHD-a na temelju AUC-a. NOAEL vrijednosti iznosile su 0,5 puta vrijednosti RHD-a na temelju AUC-a. Kvizartinib se smatra potencijalno teratogenim.

Toksikološka ispitivanja na životinjama

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, opažena je toksičnost za hematopoetske i limfne organe, uključujući smanjeni broj stanica periferne krvi i hipocelularnost koštane srži; toksičnost za jetru uključujući povišene aminotransferaze, hepatocelularnu nekrozu i taloženje dvolomnih kristala (psi); te toksičnost za bubrege uključujući tubularnu bazofiliju i taloženje dvolomnih kristala (mužjaci štakora). Te su promjene uočene pri dozama koje su iznosile približno 0,4 puta, 0,4 puta odnosno 9 puta vrijednosti RHD-a na temelju AUC-a. Odgovarajuće NOAEL vrijednosti iznosile su približno 0,1 puta, 0,1 puta odnosno 1,5 puta vrijednosti RHD-a na temelju AUC-a.

Ispitivanja sigurnosne farmakologije *in vitro* i na životinjama

U ispitivanjima farmakologije kardiovaskularne sigurnosti provedenim na makaki majmunima, kvizartinib je doveo do produljenja QT intervala pri dozama približno 2 puta većim od RHD-a od 53 mg na dan na temelju vrijednosti C_{max} . NOAEL vrijednosti iznosile su približno 0,4 puta vrijednosti RHD-a na temelju C_{max} . Kvizartinib je primarno inhibirao I_{Ks} , a maksimalna inhibicija od 67,5 % postignuta je pri 2,9 μ M. Maksimalna inhibicija I_{Ks} postignuta metabolitom AC886 iznosila je 26,9 % pri 2,9 μ M. Kvizartinib i AC886 pri 3 μ M statistički su značajno inhibirali hERG struje za 16,4 % odnosno 12,0 %. Ni kvizartinib ni AC886 nisu inhibirali I_{Na} , I_{Na-L} i I_{Ca-L} ni pri jednoj ispitivanoj koncentraciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

hidroksipropilbetadeks
celuloza, mikrokristalična (E460)
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza (E464)
talk (E553b)
triacetin (E1518)
titanijev dioksid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

hidroksipropilbetadeks
celuloza, mikrokristalična (E460)
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza (E464)
talk (E553b)
triacetin (E1518)
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama.

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete

Kutije sadrže 14 x 1 ili 28 x 1 filmom obloženu tabletu.

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete

Kutije sadrže 14 x 1, 28 x 1 ili 56 x 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1768/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka VANFLYTA u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom sadržaj i format programa edukacije, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj programa edukacije jest podići svijest liječnika koji propisuju lijek i bolesnika/njegovatelja o riziku od ozbiljnih nuspojava povezanih s produljenjem QTc intervala i mjerama koje treba poduzeti radi minimizacije pojave rizika u bolesnika koji primaju lijek VANFLYTA.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek VANFLYTA stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati ili izdavati lijek VANFLYTA i bolesnici/njegovatelji koji će ga primjenjivati imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- edukacijski materijal za liječnike

- paket informacija za bolesnika.

Edukacijski materijal za liječnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne informacije:

- opis ozbiljnih nuspojava povezanih s produljenjem QTc intervala koje su zabilježene uz primjenu kvizartiniba
- detaljni opis preporučenog režima doziranja lijeka VANFLYTA: početna doza i kriteriji za povećanje doze
- detaljni opis privremenog prekida primjene lijeka VANFLYTA, smanjenja doze i trajnog prestanka liječenja na temelju trajanja QTc intervala
- prilagodba doze lijeka VANFLYTA kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A
- prilagodba drugih lijekova koji se istodobno primjenjuju za koje je poznato da produljuju QT interval
- učestalost praćenja EKG-om
- praćenje i korigiranje vrijednosti elektrolita u serumu.

Paket informacija za bolesnika:

- Uputa o lijeku
- Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne informacije:

- upozorenje za zdravstvene radnike da liječenje lijekom VANFLYTA može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava povezanih s produljenjem QTc intervala
- važne informacije za zdravstvene radnike koji nisu uključeni u redovnu skrb bolesnika o tome kako zbrinuti bolesnika s obzirom na produljenje QTc intervala
- važne informacije za bolesnike/njegovatelje o znakovima i simptomima ozbiljnih nuspojava povezanih s produljenjem QTc intervala te kada potražiti liječničku pomoć
- podaci za kontakt s liječnikom koji je propisao lijek VANFLYTA.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete
kvizartinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 17,7 mg kvizartiniba (u obliku kvizartinibdiklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 x 1 filmom obložena tableta

28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1768/001 14 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/23/1768/002 28 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

vanflyta 17,7 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

VANFLYTA 17,7 mg tablete
kvizartinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi-Sankyo (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete
kvizartinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 26,5 mg kvizartiniba (u obliku kvizartinibdiklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1768/003 14 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/23/1768/004 28 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/23/1768/005 56 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

vanflyta 26,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

VANFLYTA 26,5 mg tablete
kvizartinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi-Sankyo (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

KARTICA ZA BOLESNIKA

KARTICA ZA BOLESNIKA

VANFLYTA

kvizartinib

- Uvijek nosite ovu karticu sa sobom.
- Kartica sadrži važne informacije o sigurnosti primjene lijeka VANFLYTA koje morate znati prije nego što počnete uzimati lijek VANFLYTA i za vrijeme liječenja ovim lijekom.
- Pokažite ovu karticu liječniku, ljekarniku ili kirurgu prije bilo kakve medicinske intervencije ili liječenja.

Podaci bolesnika

Ime i prezime bolesnika:

Datum rođenja:

U hitnom slučaju, nazvati:

Ime i prezime:

Telefonski broj:

Podaci o liječenju

(ispunjava liječnik ili bolesnik)

Lijek VANFLYTA propisan je za primjenu jedanput na dan u dozi od: mg

Početak uzimanja: /(mm/gg)

Podaci liječnika koji propisuje lijek

(ispunjava liječnik ili bolesnik)

Za više informacija ili u hitnom slučaju, nazvati:

Ime i prezime liječnika:

Telefonski broj:

Važne informacije za bolesnika

VANFLYTA može uzrokovati poremećenu električnu aktivnost srca koja se naziva „produljeni QT interval“ i može dovesti do poremećaja srčanog ritma opasnih za život. Zato je izrazito važno redovito provjeravati električnu aktivnost srca snimanjem elektrokardiograma (EKG).

Odmah se obratite liječniku:

- ako osjetite omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu
- ako osjetite promjenu srčanog ritma, npr. palpitacije ili poremećen puls. Možete osjetiti da Vam srce ubrzano radi, ali možete osjetiti i neke neodređene ili nespecifične promjene.
- ako se onesvijestite ili budete bez svijesti, čak i samo vrlo kratko vrijeme, npr. na nekoliko sekundi
- ako imate proljev ili povraćate ili ne možete jesti ni piti tekućinu u dovoljnoj količini
- ako osjetite neku drugu naglu promjenu u svom općem stanju
- ako Vam je drugi liječnik, a ne onaj koji Vam propisuje lijek VANFLYTA, promijenio lijekove.

Savjetujte se s liječnikom prije nego što uzmete lijek VANFLYTA s bilo kojim drugim lijekom, uključujući i lijekove koji se izdaju bez recepta ili dodatke prehrani, jer bi oni mogli povećati rizik od produljenja QT intervala.

Za više informacija, pročitajte uputu o lijeku.

Važne informacije za zdravstvene radnike

Lijek VANFLYTA povezan je s produljenjem QT intervala, što može povećati rizik od ventrikularnih aritmija ili *torsade de pointes*.

- Privremeno prekinite primjenu lijeka VANFLYTA ako je $QTcF \geq 501$ ms, a trajno ga ukinite ako je povezan s *torsade de pointes*, polimorfnom ventrikularnom tahikardijom ili znakovima/simptomima aritmije opasne za život. Lijek VANFLYTA kontraindiciran je u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala.
- Tijekom liječenja lijekom VANFLYTA provjeravajte vrijednosti elektrolita u serumu i korigirajte svaku hipokalijemiju i hipomagnezijemiju kako je prikladno.
- Izbjegavajte lijekove koji produljuju QT interval, a nisu neophodni. Ako se to ne može izbjeći, često pratite EKG.
- Dozu lijeka VANFLYTA treba smanjiti kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A.

Više informacija možete pronaći u sažetku opisa svojstava lijeka.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte uputu o lijeku.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete

kvizartinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VANFLYTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek VANFLYTA
3. Kako uzimati lijek VANFLYTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek VANFLYTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VANFLYTA i za što se koristi

Što je VANFLYTA

VANFLYTA sadrži djelatnu tvar kvizartinib. To je vrsta lijeka protiv raka koja se naziva „inhibitor protein-kinaze“. Primjenjuje se uz kemoterapiju za liječenje odraslih koji imaju akutnu mijeloičnu leukemiju (AML, vrstu raka krvi), s mutacijom (promjenom) u genu FLT3 pod nazivom „FLT3-ITD“. Liječenje lijekom VANFLYTA može se nastaviti i nakon transplantacije koštane srži kada se bolesnici dovoljno oporave.

Prije početka primjene, liječnik će pretragama provjeriti sadrže li Vaše stanice raka promjene u genu FLT3 koje odgovaraju mutacijama FLT3-ITD, kako bi bio siguran da je VANFLYTA pravi lijek za Vas.

Kako VANFLYTA djeluje

U AML-u tijelo stvara velike količine abnormalnih bijelih krvnih stanica koje ne sazriju u zdrave stanice. VANFLYTA djeluje tako da u tim abnormalnim stanicama blokira djelovanje proteina pod nazivom „tirozin kinaza“. To usporava ili zaustavlja nekontrolirano dijeljenje i rast tih abnormalnih stanica te pomaže nezrelim stanicama da se razviju u normalne stanice.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek VANFLYTA

Nemojte uzimati lijek VANFLYTA

- ako ste alergični na kvizartinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) Ako mislite da biste mogli biti alergični, upitajte liječnika za savjet.

- ako ste rođeni sa srčanim problemom koji se naziva „sindrom dugog QT intervala“ (poremećena električna aktivnost srca koja utječe na srčani ritam).
- ako dođite (pogledajte „Trudnoća, dojenje i plodnost“).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek VANFLYTA:

- ako imate ili ste imali problema sa srcem uključujući aritmiju (poremećaj srčanog ritma), infarkt miokarda (srčani udar) u prethodnih 6 mjeseci, kongestivno zatajenje srca (srce ne pumpa dovoljno jako), nekontroliranu anginu pectoris (bol u prsnom košu) ili nekontroliranu hipertenziju (previsok krvni tlak)
- ako su Vam ikad rekli da imate nisku razinu kalija ili magnezija u krvi
- ako uzimate lijekove koji mogu produljiti QT interval (nepravilan srčani ritam; pogledajte „Drugi lijekovi i VANFLYTA“)
- ako uzimate jake inhibitore CYP3A (pogledajte „Drugi lijekovi i VANFLYTA“)
- ako imate ili ste imali vrućicu, kašalj, bol u prsnom košu, nedostatak zraka, umor ili bol pri mokrenju.

Kontrole tijekom liječenja lijekom VANFLYTA

Krvne pretrage

Liječnik će redovito provoditi krvne pretrage tijekom liječenja lijekom VANFLYTA kako bi Vam provjerio krvne stanice (bijele krvne stanice, crvene krvne stanice i krvne pločice) i vrijednosti elektrolita (soli kao što su natrij, kalij, magnezij, kalcij, klorid i bikarbonat u krvi). U slučaju da Vam se pojavi proljev ili povraćanje, liječnik će Vam češće provjeravati vrijednosti elektrolita.

Elektrokardiogram

Prije i tijekom liječenja, liječnik će Vam snimati elektrokardiogram (EKG) kako bi provjerio imate li pravilne otkucaje srca. EKG će Vam na početku snimati svaki tjedan, a kasnije rjeđe, prema odluci Vašeg liječnika. Ako uzimate druge lijekove koji produljuju QT interval, liječnik će Vam češće provjeravati srce (pogledajte „Drugi lijekovi i VANFLYTA“).

Infekcije u bolesnika starijih od 65 godina

U usporedbi s mlađim bolesnicima, bolesnici starije dobi pod povećanim su rizikom od vrlo ozbiljnih infekcija, osobito u ranom razdoblju liječenja. Ako ste stariji od 65 godina, pažljivo će Vas pratiti zbog moguće pojave teških infekcija tijekom uvodnog liječenja.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina jer nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i VANFLYTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, vitamine, antacide (lijekove protiv žgaravice i lijekove koji smanjuju stvaranje želučane kiseline) i biljne dodatke prehrani. To je zbog toga što neki lijekovi mogu utjecati na to kako VANFLYTA djeluje.

Sljedeći lijekovi mogu povećati razinu lijeka VANFLYTA u krvi, a time i rizik od nuspojava toga lijeka:

- određeni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija – kao što su itrakonazol, posakonazol ili vorikonazol
- određeni antibiotici – kao što su klaritromicin ili telitromicin
- nefazodon, lijek za liječenje teške depresije.

Učinkovitost lijeka VANFLYTA mogu smanjiti sljedeći lijekovi:

- određeni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze – kao što je rifampicin
- određeni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje napadaja ili epilepsije – kao što su karbamazepin, primidon, fenobarbital ili fenitoin

- određeni lijekovi za liječenje raka prostate – kao što su apalutamid i enzalutamid
- mitotan – lijek koji se primjenjuje za liječenje simptoma tumora nadbubrežne žlijezde
- bosentan – lijek koji se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka u plućima (plućna arterijska hipertenzija)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni pripravak koji se primjenjuje kod tjeskobe i blage depresije.

Određeni lijekovi za liječenje HIV-a mogu ili povećati rizik od nuspojava (npr. ritonavir) ili smanjiti učinkovitost lijeka VANFLYTA (npr. efavirenz ili etravirin).

Lijekovi koji produljuju QT interval

Istodobna primjena lijeka VANFLYTA i drugih lijekova koji produljuju QT interval može dodatno povećati rizik od produljenja QT intervala. Primjeri lijekova koji produljuju QT interval uključuju, između ostalih, azolne antimikotike, ondanzetron, granizetron, azitromicin, pentamidin, doksiciklin, moksifloksacin, atovakvon, proklorperazin i takrolimus.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Lijek VANFLYTA ne smijete uzimati tijekom trudnoće. To je zbog toga što bi mogao naškoditi nerođenom djetetu. Žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju napraviti test na trudnoću unutar 7 dana prije primjene ovoga lijeka.

Žene moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom VANFLYTA i još najmanje 5 tjedana nakon prestanka liječenja. To je zbog toga što nije poznato prelazi li lijek VANFLYTA u majčino mlijeko (pogledajte „Nemojte uzimati lijek VANFLYTA“).

Ako dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Plodnost

VANFLYTA može smanjiti plodnost u žena i muškaraca. O tome morate razgovarati s liječnikom prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će VANFLYTA utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati lijek VANFLYTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka VANFLYTA uzeti

Liječnik ili ljekarnik će Vam reći koliko lijeka VANFLYTA morate uzimati. Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati lijek VANFLYTA bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Obično ćete početi s uzimanjem 35,4 mg (dvije tablete od 17,7 mg) jedanput na dan tijekom 2 tjedna u svakom ciklusu kemoterapije. Najveća preporučena doza iznosi 53 mg jedanput na dan.

Ako uzimate određene druge lijekove, liječnik Vam može započeti liječenje i u nižoj dozi, jednom tabletom od 17,7 mg jedanput na dan.

Kada završite s kemoterapijom, liječnik Vam može promijeniti dozu na jednu tabletu od 26,5 mg jedanput na dan tijekom 2 tjedna, a zatim povisiti dozu na 53 mg (dvije tablete od 26,5 mg) jedanput na dan koju ćete nadalje uzimati ovisno o tome kako reagirate na lijek VANFLYTA.

Liječnik Vam može privremeno prekinuti liječenje ili promijeniti dozu na temelju krvne slike, nuspojava ili drugih lijekova koje možda uzimate.

Vaše će se liječenje prekinuti ako će Vam provesti transplantaciju matičnih stanica. Liječnik će Vam reći kada da prestanete uzimati ovaj lijek i kada da ga ponovno nastavite uzimati.

Kako se uzima ovaj lijek

- Lijek VANFLYTA uzimajte kroz usta – s hranom ili bez nje.
- Lijek VANFLYTA uzimajte svaki dan u otprilike isto vrijeme. To će Vam pomoći da se sjetite uzeti lijek.
- Ako nakon uzimanja lijeka povraćate, nemojte više uzimati tablete do sljedeće doze prema rasporedu.

Koliko dugo uzimati lijek VANFLYTA

Nastavite uzimati lijek VANFLYTA onoliko dugo koliko Vam je to rekao liječnik. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio djeluje li lijek i dalje.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek VANFLYTA, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka VANFLYTA nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više tableta nego što ste trebali ili ako netko drugi slučajno uzme Vaše tablete, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu i ponesite ovu uputu o lijeku sa sobom. Možda će biti potrebno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti lijek VANFLYTA

Ako zaboravite uzeti lijek VANFLYTA, uzmite ga što prije u istom danu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Nemojte uzeti dodatnu dozu (dvije doze u istom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek VANFLYTA

Prestanak liječenja lijekom VANFLYTA može dovesti do pogoršanja stanja. Nemojte prestati uzimati lijek, osim ako Vam to kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojava

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite sljedeće nuspojave:

- osjećaj omaglice, ošamućenost ili nesvjesticu. To mogu biti znakovi problema sa srcem pod nazivom „produljeni QT interval“ (poremećena električna aktivnost srca koja utječe na srčani ritam).

- vrućicu, kašalj, bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, umor ili bol pri mokrenju. To mogu biti znakovi infekcije ili febrilne neutropenije (nizak broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom).

Vrlo česte nuspojave

(mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (odstupanja u rezultatima pretraga jetrenih enzima)
- trombocitopenija (smanjeni broj krvnih pločica)
- anemija (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)
- neutropenija (smanjeni broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica)
- proljev
- mučnina
- bol u trbuhu (abdomenu)
- glavobolja
- povraćanje
- edem (oticanje lica, ruku i nogu)
- infekcije gornjih dišnih puteva (infekcije nosa i grla)
- smanjen apetit
- epistaksa (obilno krvarenje iz nosa)
- gljivične infekcije
- infekcije virusom herpesa
- dispepsija (probavne smetnje)
- bakterijemija (prisutnost bakterija u krvi)

Česte nuspojave

(mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- pancitopenija (smanjeni broj svih vrsta krvnih stanica)

Manje česte nuspojave

(mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- srčani zastoj (prestanak rada srca)
- treperenje srčanih klijetki (opasno, nepravilno i neusklađeno stezanje donje srčane komore)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek VANFLYTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili znakove neovlaštenog otvaranja lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VANFLYTA sadrži

- Djelatna tvar je kvizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 17,7 mg kvizartiniba (u obliku kvizartinibdiklorida).
VANFLYTA 26,5 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 26,5 mg kvizartiniba (u obliku kvizartinibdiklorida).
- Drugi sastojci su:
VANFLYTA 17,7 mg:
Jezgra tablete: hidrokispropilbetadeks, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat
Film-ovojnica: hipromeloza, talk, triacetin, titanijev dioksid
VANFLYTA 26,5 mg:
Jezgra tablete: hidrokispropilbetadeks, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat
Film-ovojnica: hipromeloza, talk, triacetin, titanijev dioksid

Kako VANFLYTA izgleda i sadržaj pakiranja

VANFLYTA 17,7 mg filmom obložene tablete (tablete) bijele su, okrugle tablete s oznakom „DSC 511“ s jedne strane, dostupne u kutijama koje sadrže 14 x 1 ili 28 x 1 filmom obloženu tabletu u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

VANFLYTA 26,5 mg filmom obložene tablete (tablete) žute su, okrugle tablete s oznakom „DSC 512“ s jedne strane, dostupne u kutijama koje sadrže 14 x 1, 28 x 1 ili 56 x 1 filmom obloženu tabletu u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Njemačka

Proizvođač

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.