

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

VANFLYTA 17,7 mg filmtabletta

VANFLYTA 26,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

VANFLYTA 17,7 mg filmtabletta

17,7 mg kvizartinibet tartalmaz filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

VANFLYTA 26,5 mg filmtabletta

26,5 mg kvizartinibet tartalmaz filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

VANFLYTA 17,7 mg filmtabletta

Fehér, kerek, 8,9 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „DSC 511” mélynyomású jelzéssel.

VANFLYTA 26,5 mg filmtabletta

Fehér, kerek, 10,2 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „DSC 512” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VANFLYTA újonnan diagnosztizált, FLT3–ITD–pozitív akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott standard citarabin és antraciklin indukciós kemoterápiával és standard citarabin konszolidációs kemoterápiával kombinációban, majd fenntartó kezelésként önmagában alkalmazva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A VANFLYTA–kezelést a daganatellenes terápia alkalmazásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

A VANFLYTA szedése előtt CE-jelöléssel rendelkező, megfelelő rendeltetésű *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai berendezéssel meg kell erősíteni, hogy az AML–beteg FLT3–ITD–pozitív AML–ben szenved. Amennyiben CE-jelöléssel rendelkező IVD eszköz nem áll rendelkezésre, az FLT3–ITD–pozitív AML meglétét egyéb, validált teszttel kell igazolni.

A kezelés megkezdése előtt EKG-felvételeket kell készíteni, és korrigálni kell az esetleges elektrolitzavarokat (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A VANFLYTA-t standard kemoterápiával kombinációban kell alkalmazni minden indukciós ciklusban két hétig, naponta egyszer 35,4 mg-os ($2 \times 17,7$ mg) dózisban. Azoknál a betegeknél, akik teljes remissziót (complete remission, CR) vagy teljes remissziót nem teljes hematológiai rendeződés mellett (incomplete haematologic recovery, CRi) érnek el, a VANFLYTA-t naponta egyszer 35,4 mg dózisban kell alkalmazni a konszolidációs kemoterápia minden ciklusában két hétig, amelyet naponta egyszer 26,5 mg dózissal indított VANFLYTA fenntartó monoterápia követ. Két hét elteltével a fenntartó dózist naponta egyszer 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) dózissra kell emelni, ha a Fridericia-képlettel korrigált QT-szakasz (QTcF) ≤ 450 ms (lásd 2. táblázat és 4.4 pont). A fenntartó monoterápia legfeljebb 36 cikluson át folytatható.

A további adagolási információkat az 1–3. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Adagolási rend

A VANFLYTA indítása	Indukció ^a	Konszolidáció ^b	Fenntartó
	A 8. napon kezdődik (7 + 3 adagolási rend) ^c	A 6. napon kezdődik	A fenntartó kezelés első napja
Dózis	35,4 mg naponta egyszer	35,4 mg naponta egyszer	- Kezdő dózis 26,5 mg naponta egyszer két hétig, ha a QTcF ≤ 450 ms. - Két hét után, ha a QTcF ≤ 450 ms, a dózis naponta egyszer 53 mg-ra emelhető.
Időtartam (28 napos ciklusok)	Két hét minden egyes ciklusban	Két hét minden egyes ciklusban	Naponta egyszer a ciklusok között megszakítás nélkül, legfeljebb 36 ciklusig.

^a A betegek legfeljebb 2 ciklus indukciós kezelést kaphatnak.

^b A betegek legfeljebb 4 ciklus konszolidációs kezelést kaphatnak.

^c A második indukciós ciklusként alkalmazott 5 + 2 adagolási rend esetén a VANFLYTA adása a 6. napon kezdődik.

Haemopoeticus őssejtátültetés

Azoknál a betegeknél, akiknél allogén haemopoeticus őssejtátültetést (HSCT, haematopoietic stem cell transplant) terveznek, a VANFLYTA-kezelést a kondicionáló kúra elkezdése előtt 7 nappal le kell állítani. A VANFLYTA-kezelés a transzplantáció elvégzése után a fehérvérsejtszám (fvs) alapján a kezelőorvos belátása szerint a fenti adagolási javaslatokat követve újakezdhető azoknál a betegeknél, akiknél a hematológiai státusz kellő mértékben rendeződött, és akiknél legfeljebb 2. fokú graft versus host betegség (graft versus host disease, GVHD) áll fenn, amely 21 napon belül nem igényelte GVHD elleni új szisztémás kezelés bevezetését.

Dózismódosítások

A VANFLYTA alkalmazása csak akkor kezdhető meg, ha a QTcF ≤ 450 ms (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások miatt javasolt dózismódosítások leírása a 2. táblázatban található. A mellékhatások, illetve az erős hatású CYP3A-gátlókkal való egyidejű alkalmazás miatt szükséges dózismódosítások leírása a 3. táblázatban található.

2. táblázat: Javasolt dózismódosítások mellékhatás miatt

Mellékhatás	Javasolt teendők
QTcF 450–480 ms (1. fokú)	Folytassa a kezelést az eddigi VANFLYTA-dózissal.
QTcF 481–500 ms (2. fokú)	- Csökkentse a VANFLYTA adagját (lásd a 3. táblázatot), anélkül, hogy a kezelést megszakítaná. - Ha a QTcF < 450 ms-ra csökkent, a következő ciklusban a korábbi dózissal folytassa a VANFLYTA alkalmazását. A megnövelt dózis első ciklusában szorosan ellenőrizze a beteget, figyelve a QT-szakasz megnyúlására.
QTcF ≥ 501 ms (3. fokú)	- Szakítsa meg a VANFLYTA-kezelést. - Amikor a QTcF visszatér a < 450 ms-os értékre, folytassa a VANFLYTA-kezelést csökkentett adaggal (lásd a 3. táblázatot). - Ne növelje az adagot napi egyszeri 53 mg-ra a fenntartó szakasz során, ha az indukció és/vagy a konszolidáció során > 500 ms QTcF-et figyelt meg, és az gyaníthatóan összefügg a VANFLYTA-val. Tartsa fenn a napi egyszeri 26,5 mg-os dózist.
Visszatérő QTcF ≥ 501 ms értékek (3. fokú)	Véglegesen állítsa le a VANFLYTA-kezelést, ha a megfelelő dóziscsökkentés és az egyéb kockázati tényezők (pl. rendellenes szérum elektrolit értékek, egyidejűleg alkalmazott, QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek) korrigálása/kizárása ellenére a QTcF újra 500 ms fölé emelkedik.
Torsade de pointes vagy polimorf ventricularis tachycardia; életveszélyes arrhythmia jelei és tünetei (4. fokú)	A VANFLYTA-kezelést véglegesen le kell állítani.
3. vagy 4. fokú nem hematológiai mellékhatások	- Szakítsa meg a VANFLYTA-kezelést. - Ha a mellékhatás ≤ 1. fokúra javul, indítsa újra a kezelést a korábbi dózissal. - Ha a mellékhatás < 3. fokúra javul, indítsa újra a kezelést csökkentett dózissal (lásd a 3. táblázatot). - Véglegesen állítsa le a kezelést, ha a 3. vagy 4. fokú mellékhatás 28 napon túl fennáll, és gyaníthatóan összefügg a VANFLYTA-kezeléssel.
Tartósan fennálló 4. fokú neutropenia vagy thrombocytopenia aktív csontvelőbetegség nélkül	Csökkentse az adagot (lásd a 3. táblázatot).

A súlyossági fokozatok megfelelnek a National Cancer Institute (Amerikai Rákkutató Intézet) nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai 4.03-as verziójának (NCI CTCAE v4.03).

Mellékhatások, illetve erős CYP3A–gátlókkal való egyidejű alkalmazás miatt szükséges dózismódosítások

3. táblázat: Mellékhatások, illetve erős hatású CYP3A–gátlókkal való egyidejű alkalmazás miatt szükséges dózismódosítások a VANFLYTA–kezelés megfelelő szakaszai során

Kezelési szakasz	Teljes dózis	Dóziscsökkentés		
		Mellékhatás	Egyidejűleg alkalmazott erős hatású CYP3A–gátlók	Mellékhatás és egyidejűleg alkalmazott erős hatású CYP3A–gátlók
Indukció vagy konszolidáció	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Megszakítás
Fenntartó (első két hét)	26,5 mg	Megszakítás	17,7 mg	Megszakítás
Fenntartó (két hét után)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Kihagyott adag vagy hányás

Ha a beteg kihagy egy VANFLYTA-adagot vagy nem veszi be a szokásos időben, mihamarabb be kell vennie azt ugyanazon a napon, majd a következő napon vissza kell térnie a szokásos, beütemezett adagolási rendhez. A beteg nem vehet be egyazon napon két adagot.

Ha a beteg hány a VANFLYTA bevétele után, ugyanazon a napon nem vehet be újabb adagot, a következő adagot pedig a következő napon a szokásos időben kell bevennie.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Nincs szükség az adagolás módosítására idős betegeknél.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására.

A VANFLYTA alkalmazása nem ajánlott súlyos (Child–Pugh szerinti C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel a biztonságosságot és hatásosságot nem igazolták ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására.

A VANFLYTA alkalmazása nem ajánlott súlyos (CLcr < 30 ml/perc, a Cockcroft–Gault-képlettel számolva) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mivel a biztonságosságot és hatásosságot nem igazolták ebben a betegcsoportban.

Gyermekek és serdülők

A VANFLYTA biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A VANFLYTA orális alkalmazásra való.

A tablettákat minden nap körülbelül azonos időpontban, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Veleszületett hosszú QT-szindróma (lásd 4.4 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A QTc-szakasz megnyúlása

A kvizartinib a QT-szakasz megnyúlásával jár (lásd 4.8 pont). A QT-szakasz megnyúlása fokozhatja a ventricularis arrhythmia és a torsade de pointes típusú ritmuszavar kockázatát. A veleszületett hosszú QT-szindrómás betegeket és/vagy azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében torsade de pointes típusú ritmuszavar szerepelt, kizárták a kvizartinib fejlesztési programjából. A VANFLYTA nem alkalmazható veleszületett hosszú QT-szindrómában szenvedő betegeknél.

A VANFLYTA óvatosan alkalmazható az olyan betegeknél, akiknél a QT-szakasz megnyúlásának kockázata jelentős. Idetartoznak a nem kontrollált vagy jelentős cardiovascularis betegségben (például a kórelőzményben szereplő másodfokú vagy harmadfokú szívblokk [pacemaker nélkül], 6 hónapon belüli myocardialis infarctus, kezeletlen angina pectoris, kezeletlen hypertonia, a pangásos szívelégtelenségben szenvedő, továbbá azok a betegek, akiknek a kórelőzményében klinikailag releváns ventricularis arrhythmia vagy torsade de pointes ritmuszavarok szerepelnek), illetve azok a betegek, akik egyidejűleg QT-szakaszt ismerten megnyújtó gyógyszereket kapnak. Ügyelni kell arra, hogy az elektrolitszintek a normál tartományban maradjanak (lásd 4.2 pont).

Ne kezdje el a VANFLYTA-kezelést, ha a QTcF-szakasz 450 ms-nál hosszabb.

Az indukciós és konszolidációs szakasz során a kvizartinib-kezelés megkezdése előtt, majd hetente egyszer, illetve ha klinikailag indokolt, még gyakrabban EKG-felvételt kell készíteni.

A fenntartó szakasz során EKG-felvételt kell készíteni a kezelés megkezdése előtt, majd a dózisindítás és -emelés után az első hónapban hetente egyszer, majd azt követően akkor, ha klinikailag indokolt. A kezdő fenntartó adag nem emelhető, ha a QTcF-szakasz nagyobb mint 450 ms (lásd 1. táblázat).

A VANFLYTA-kezelést véglegesen le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél a QT-szakasz megnyúlása életveszélyes arrhythmia jeleivel vagy tüneteivel jár (lásd 4.2 pont).

A QT-szakaszt gyakrabban kell ellenőrizni az olyan betegeknél, akiknél a QT-szakasz megnyúlásának és a torsade de pointes kialakulásának kockázata jelentős.

A VANFLYTA-kezelés előtt és alatt ellenőrizni kell a kálium- és magnéziumszinteket, és korrigálni az esetleges hypokalaemiát és hypomagnesaemiát. Az elektrolitszinteket és az EKG-t gyakrabban kell ellenőrizni a hasmenéses vagy hányó betegeknél.

Az EKG ellenőrzése a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek alkalmazása esetén

A betegeket gyakrabban kell EKG-val ellenőrizni, ha a VANFLYTA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazására van szükség, amelyek ismerten megnyújtják a QT-szakaszt (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás erős hatású CYP3A-gátlókkal

A VANFLYTA adagját csökkenteni kell az erős hatású CYP3A-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás esetében, mivel ez utóbbiak fokozhatják a kvizartinib-expozíciót (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Fertőzések idős betegeknel

Idős betegeknel (65 év felett) kvizartinib-kezelés során gyakrabban fordultak elő halálos kimenetelű fertőzések, mint fiatalabb betegeknel, különösen a korai kezelési szakaszban. A 65 év feletti betegeket gondosan monitorozni kell az indukció alatt, figyelve a súlyos fertőzések megjelenésére.

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Állatkísérletek eredményei alapján a kvizartinib terhes nőknél alkalmazva embryofoetalis károsodást okozhat. A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a VANFLYTA-kezelés elkezdése előtti 7 napon belül. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a VANFLYTA-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelétől számított legalább 7 hónapig. Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes nőpartnere van, hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a VANFLYTA-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelétől számított legalább 4 hónapig (lásd 4.6 pont).

Betegkártya

A készítményt felíró orvosnak meg kell beszélnie a VANFLYTA-kezelés kockázatait a beteggel. A beteg minden gyógyszerfelírásakor kapni fog egy betegkártyát (a gyógyszeres csomag része).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kvizartinibet és aktív metabolitját (AC886) elsődlegesen a CYP3A metabolizálja *in vitro*.

Más gyógyszerek VANFLYTA-ra gyakorolt hatása

Erős CYP3A-gátlók/P-glikoprotein (P-gp)-gátlók

A ketokonazol, egy erős CYP3A-gátló/P-gp-gátló egyidejű alkalmazása (200 mg naponta kétszer, 28 napon keresztül) egyetlen dózis VANFLYTA-val 1,17-szeresével növelte a kvizartinib maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) és 1,94-szeresével a görbe alatti területet (AUC_{inf}), és 2,5-szörösével csökkentette az AC886 C_{max} és 1,18-szorosával az AUC_{inf} értékeket, az önmagában alkalmazott VANFLYTA-val összehasonlítva. Dinamikus egyensúlyi állapotban a kvizartinib expozíciója (C_{max} és AUC_{0-24h}) a becslések szerint 1,86-szorosával, illetve 1,96-szorosával emelkedik, míg az AC886 expozíciója (C_{max} és AUC_{0-24h}) 1,22-szeresével, illetve 1,17-szeresével csökken. A fokozott kvizartinib-expozíció növelheti a toxicitás kockázatát.

A VANFLYTA dózisát az alábbi táblázatban található módon csökkenteni kell, ha az erős CYP3A-gátlókkal való egyidejű alkalmazás nem kerülhető el. A dózismódosításokra vonatkozó további részletek a 4.2 pont 3. táblázatában találhatók.

Teljes dózis	Erős CYP3A-gátlókkal való egyidejű alkalmazás miatt szükséges dózismódosítások
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Erős CYP3A/P-gp-gátló többek közt például az itraconazol, a pozakonazol, a vorikonazol, a klaritromicin, a nefazodon, a telitromicin és az antiretrovirális gyógyszerek (a HIV kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek növelhetik a VANFLYTA mellékhatásainak kockázatát [például a ritonavir], vagy csökkenthetik a hatékonyságát [például az efavirenz vagy az etravirin]).

Közepesen erős CYP3A-gátlók

A flukonazol, egy közepesen erős CYP3A-gátló egyidejű alkalmazása (200 mg naponta kétszer, 28 napon keresztül) egyetlen dózis VANFLYTA-val 1,11-szeresével növelte a kvizartinib és 1,02-

szeresével növelte az AC886 $C_{\max}$ értékét, az $AUC_{\inf}$ értéket pedig 1,20-szorosával, illetve 1,14-szeresével. Ezt a változást nem tekintették klinikailag relevánsnak. Nincs szükség dózismódosításra.

Erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorok

Az efavirenz, egy közepesen erős CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása (naponta egyszer 600 mg bevezető kezelés 14 napon keresztül) egyetlen dózis VANFLYTA-val körülbelül 1,18-szorosával csökkentette a kvizartinib $C_{\max}$ és 9,7-szeresével csökkentette az $AUC_{\inf}$ értékét az önmagában alkalmazott VANFLYTA-val összehasonlítva. Az AC886 $C_{\max}$ értéke körülbelül 3,1-szeresével, $AUC_{\inf}$ értéke 26-szorosával csökkent (lásd 5.2 pont).

A csökkent kvizartinib-expozíció csökkentheti a hatásosságot. A VANFLYTA egyidejű alkalmazása erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal kerülendő.

Erős CYP3A4-induktor többek közt az apalutamid, a karbamazepin, az enzalutamid, a mitotán, a fenitoin, a rifampicin és bizonyos gyógynövénykészítmények, például a közönséges orbáncfű (más néven *Hypericum perforatum*). Közepesen erős CYP3A4-induktor például az efavirenz, a boszentán, az etravirin, a fenobarbitál és a primidon.

QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek

A VANFLYTA és más QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek egyidejű alkalmazása tovább növelheti a QT-megnyúlás kialakulásának gyakoriságát. A QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek közé tartoznak többek között a gombaellenes azolok, az ondanszetron, a graniszetron, az azitromicin, a pentamidin, a doxiciklin, a moxifloxacin, az atovakon, a proklórperazin és a takrolimus. Óvatosan kell eljárni, ha a VANFLYTA-t a QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerekkel egyidejűleg kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyomorsavcsökkentő szerek

A protonpumpa-gátló lanzoprazol a kvizartinib $C_{\max}$ értékét 1,16-szorosával, az $AUC_{\inf}$ értékét 1,05-szörösével csökkentette. A kvizartinib abszorpciójának ezt a csökkenését nem tekintették klinikailag relevánsnak. Nincs szükség dózismódosításra.

A VANFLYTA más gyógyszerekre gyakorolt hatása

P-glycoprotein (P-gp) szubsztrátok

A kvizartinib és a dabigatrán-etexilát (egy P-gp szubsztrátum) egyidejű alkalmazása az összes dabigatrán $C_{\max}$ értékét 1,12-szeresével, a szabad dabigatrán $C_{\max}$ értékét 1,13-szorosával növelte, az összes dabigatrán $AUC_{\inf}$ értékét 1,13-szorosával, a szabad dabigatrán $AUC_{\inf}$ értékét 1,11-szeresével növelte (lásd 5.2 pont). A kvizartinib gyenge P-gp-inhibitor, és nincs szükség dózismódosításra P-gp szubsztrátok és a VANFLYTA egyidejű alkalmazása esetén.

Emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátok

In vitro adatok azt mutatják, hogy a kvizartinib a BCRP inhibitora. Ennek klinikai jelentősége jelenleg nem ismert. Elővigyázatosság szükséges a kvizartinib olyan gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazásánál, amelyek a BCRP szubsztrátjai.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a VANFLYTA-kezelés elkezdése előtti 7 napon belül.

A kvizartinib a terhesség idején alkalmazva embryofoetális károsodást okozhat (lásd 5.3 pont), ezért a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a VANFLYTA-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelétől számított legalább 7 hónapig.

Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes nőpartnere van, hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a VANFLYTA-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevételeitől számított legalább 4 hónapig.

Terhesség

A kvizartinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletekből származó eredmények alapján terhes nőknél alkalmazva a kvizartinib embryofoetalis toxicitást okozhat (lásd 5.3 pont).

A VANFLYTA-t nem szabad alkalmazni terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést. A terhes nőket figyelmeztetni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatra.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kvizartinib vagy aktív metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatott gyermekeket érintő súlyos mellékhatások lehetősége miatt a VANFLYTA-val kezelt anyáknak tilos szoptatni a kezelés ideje alatt és legalább 5 hétig az utolsó gyógyszeradag alkalmazását követően (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A kvizartinib termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek humán adatok. Az állatkísérletekből származó eredmények alapján a VANFLYTA-kezelés károsíthatja a nők és férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VANFLYTA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb nemkívánatos események a megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (58,9%), a csökkent thrombocytaszám (40,0%), a csökkent hemoglobinszint (37,4%), a hasmenés (37,0%), a hányinger (34,0%), az abdominális fájdalom (29,4%), a fejfájás (27,5%), a hányás (24,5%) és a csökkent neutrophilszám (21,9%) voltak.

A leggyakoribb 3. vagy 4. fokú mellékhatások a csökkent thrombocytaszám (40%), a csökkent hemoglobinszint (35,5%), a csökkent neutrophilszám (21,5%), a megemelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (12,1%), a bacteraemia (7,2%) és a gombás fertőzések (5,7%) voltak. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a VANFLYTA-karban a neutropenia (3,0%), a gombás fertőzések (2,3%) és a herpeszfertőzések (2,3%) voltak. Végzetes kimenetelű mellékhatások a gombás fertőzések (0,8%) és a szívmegállás (0,4%) voltak.

A VANFLYTA dózismegszakításával járó leggyakoribb mellékhatások a neutropenia (10,6%), a thrombocytopenia (4,5%) és az elektrokardiogramon a megnyúlt QT-távolság (2,6%) voltak. A dóziscsökkentéssel járó leggyakoribb mellékhatások a neutropenia (9,1%), a thrombocytopenia (4,5%) és az elektrokardiogramon a megnyúlt QT-távolság (3,8%) voltak.

A VANFLYTA végleges leállításával járó leggyakoribb mellékhatás a thrombocytopenia (1,1%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A VANFLYTA biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, a QuANTUM-First vizsgálatban tanulmányozták újonnan diagnosztizált, FLT3-ITD-pozitív AML-ben szenvedő felnőtt betegeknél.

A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszer-kategóriák szerint soroltuk fel. Az egyes szervrendszer-kategóriákban a mellékhatások gyakoriságát az alábbi egyezmény szerint sorolták be: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás	Minden súlyossági fokú %	3. vagy 4. fokú %	Gyakorisági kategória (minden súlyossági fokú)
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			
Felső légúti fertőzések ^a	18,1	1,9	Nagyon gyakori
Gombás fertőzések ^b	15,1	5,7	Nagyon gyakori
Herpeszferőzések ^c	14,0	3,0	Nagyon gyakori
Bacteraemia ^d	11,3	7,2	Nagyon gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Thrombocytopenia ^e	40,0	40,0	Nagyon gyakori
Anaemia ^e	37,4	35,5	Nagyon gyakori
Neutropenia ^e	21,9	21,5	Nagyon gyakori
Pancytopenia	2,6	2,3	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Étvágycsökkenés	17,4	4,9	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Fejfájás ^f	27,5	0	Nagyon gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Szívmegállás ^g	0,8	0,4	Nem gyakori
Ventricularis fibrillatio ^g	0,4	0,4	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Epistaxis	15,1	1,1	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasmenés ^h	37,0	3,8	Nagyon gyakori
Hányinger	34,0	1,5	Nagyon gyakori
Abdominalis fájdalom ⁱ	29,4	2,3	Nagyon gyakori
Hányás	24,5	0	Nagyon gyakori
Dyspepsia	11,3	0,4	Nagyon gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett GPT (ALAT) ^e	58,9	12,1	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Oedema ^j	18,9	0,4	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon ^k	14,0	3,0	Nagyon gyakori

Standard kemoterápia = citarabin (citozin-arabinozid) és antraciklin (daunorubicin vagy idarubicin).

^a A felső légúti fertőzések kategóriába tartozik a felső légúti fertőzés, a nasopharyngitis, a sinusitis, a rhinitis, a tonsillitis, a laryngopharyngitis, a bacterialis pharyngitis, a pharyngotonsillitis, a vírusos pharyngitis és az acut sinusitis.

^b A gombás fertőzések kategóriába tartozik az orális candidiasis, a bronchopulmonalis aspergillosis, a gombás fertőzés, a vulvovaginalis candidiasis, az Aspergillus fertőzés, az alsó légúti gombás fertőzés, az orális gombás

fertőzés, a Candidafertőzés, a gombás bőrfertőzés, a mucormycosis, az oropharyngealis candidiasis, az oralis aspergillosis, a gombás hepaticus fertőzés, a hepatosplenicus candidiasis, az onychomycosis, a fungemia, a systemás candida és a systemás mycosis.

^c A herpesfertőzések kategóriába tartozik az oralis herpes, a herpesvírus-fertőzés, a herpes simplex, a human herpesvirus 6 fertőzés, a genitalis herpes és a herpes dermatitis.

^d A bacteraemia kategóriába tartozik a bacteraemia, a Klebsiella bacteraemia, a Staphylococcus bacteraemia, az Enterococcus bacteraemia, a Streptococcus bacteraemia, az eszközzel összefüggő bacteraemia, az Escherichia bacteraemia, a Corynebacterium által okozott bacteraemia és a Pseudomonas bacteraemia.

^e A kifejezések laboratóriumi adatokon alapulnak.

^f A fejfájás kategóriába tartozik a fejfájás, a tenziós fejfájás és a migraine.

^g Egy alany két eseményt (ventricularis fibrillatio és szívmegállás) tapasztalt.

^h A hasmenés kategóriába tartozik a hasmenés és a haemorrhagiás hasmenés.

ⁱ Az abdominalis fájdalom kategóriába tartozik a hasi fájdalom, a felhasi fájdalom, a hasi diszkomfortérzés, az alsó hasi fájdalom, és a gastrointestinalis fájdalom.

^j Az oedema kategóriába tartozik a peripheriás oedema, az arcoedema, az oedema, a folyadék-túlterhelés, a generalizált oedema, a perifériás duzzanat, a lokalizált oedema és az arcduzzanat.

^k Az elektrokardiogramon megnyúlt QT-távolság kategóriába tartozik az elektrokardiogramon megnyúlt QT-távolság és a kóros QT-távolság az elektrokardiogramon.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A kvizartinib megnyújtja a QT-szakaszt az EKG-n. A VANFLYTA-val kezelt betegek 14,0%-ánál számoltak be bármilyen fokú QT-szakasz megnyúlásról mint a kezeléssel összefüggő mellékhatásról, és a betegek 3,0%-a tapasztalt 3. fokú vagy súlyosabb mellékhatást. A QT-szakasz megnyúlása 10 betegnél (3,8%) dóziscsökkentéssel, 7 betegnél (2,6%) dózismegszakítással és 2 betegnél (0,8%) a kezelés leállításával járt. Az EKG-adatok központi felülvizsgálata alapján QTcF > 500 ms érték a betegek 2,3%-ánál fordult elő. Két, VANFLYTA-val kezelt beteg (0,8%) tapasztalt szívmegállást feljegyzett ventricularis fibrillációval, egyikük végzetes kimenetellel. Mindkét eset súlyos hypokalaemia mellett fordult elő. A VANFLYTA-kezelés előtt és alatt elektrokardiogramot kell végezni, ellenőrizni kell a kálium- és magnéziumszintet és korrigálni kell a hypokalaemiát és hypomagnesaemiát. A QT-szakasz megnyúlását mutató betegekre vonatkozó dózismódosítást lásd 4.2 pont.

Más különleges betegcsoportok

Idős betegek

Kvizartinib-kezelés mellett gyakrabban fordult elő végzetes fertőzés idős betegek (65 éves életkor felett) körében (13%) a fiatalabb betegekkel összehasonlítva (5,7%), különösen a kezelés korai szakaszában.

A 65 év feletti betegeket gondosan monitorozni kell az indukció alatt, figyelve a súlyos fertőzések megjelenésére.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A VANFLYTA túlادagolásának nincs specifikus antidotuma. Jelentős túlادagolás esetén, ha szükséges, támogató ellátást kell nyújtani, a kezelés megszakításával, a hematológiai jellemzők értékelésével és EKG-monitorozással, figyelemmel a szérum elektrolitszintekre és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre, amelyek hajlamosíthatják a beteget a QT-szakasz megnyúlására és a

torsade de pointes típusú ritmuszavarokra. A betegeket tüneti és szupportív ellátásban kell részesíteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01EX11

Hatásmechanizmus

A kvizartinib az FLT3 tirozinkináz-receptor gátlója. A kvizartinib és fő metabolitja, az AC886 kompetitív módon, nagy affinitással kötődik az adenosin-trifoszfát (ATP) FLT3-kötő zsebéhez. A kvizartinib és az AC886 gátolják az FLT3–kináz aktivitását, megakadályozva a receptor autofoszforilációját, ezáltal gátolva a további „downstream” típusú FLT3-receptor jelátvitelt és blokkolva az FLT3–ITD–függő sejtproliferációt.

Farmakodinámiás hatások

A szív elektrofiziológiája

A QuANTUM-First vizsgálat expozíció–válasz elemzése koncentrációfüggő, 24,1 ms-os QTcF–szakasz–megnyúlást jelzett előre (kétoldalas 90%-os konfidencia-intervallum [CI] felső határa: 26,6 ms) a kvizartinib fenntartó terápia dinamikus egyensúlyi C_{max} (53 mg) értékénél a fenntartó terápia során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kvizartinib hatásosságát és biztonságosságát placebóval szemben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban, a QuANTUM-First vizsgálatban tanulmányozták. A vizsgálatba 539, 18 és 75 év közötti felnőtt beteget vontak be (25%-uk 65 éves vagy idősebb volt), akiket újonnan diagnosztizáltak FLT3–ITD–pozitív AML-lel, amit prospektív módon határoztak meg egy, a klinikai vizsgálatához kifejlesztett teszt segítségével. A betegeket naponta egyszer 35,4 mg VANFLYTA-ra (n = 268) vagy placebóra (n = 271) randomizálták (1:1 arányban) két hétre minden ciklusban, standard kemoterápiával kombinációban (az indukciót a kezelésre reagáló betegeknél konszolidáció követte), amit fenntartó monoterápia követett VANFLYTA-val (naponta egyszer 26,5 mg két hétig, majd naponta egyszer 53 mg) vagy placebóval legfeljebb 36 cikluson át (28 nap ciklusonként).

A betegek legfeljebb 2 ciklus indukciós kemoterápiában részesültek vagy daunorubicinnel az 1., 2. és a 3. napon, vagy idarubicinnel az 1., 2. és 3. napon és citarabinnel 7 napig, amit legfeljebb 4 ciklus konszolidációs kemoterápiából és/vagy HSCT-ből álló posztremissziós terápia követett. A konszolidációs kemoterápia citarabinból állt az 1., 3. és 5. napon. Azoknál a betegeknél, akiknél HSCT-t terveztek, a vizsgálati kezelést leállították a kondicionáló kúra elkezdése előtt 7 nappal. A daunorubicin, az idarubicin és a citarabin adagolási javallatait lásd az alkalmazási előírásban.

A két randomizált kezelési csoport kiegyensúlyozott volt a kiindulási demográfiai adatokat, a betegségjellemzőket és a stratifikációs tényezőket tekintve. Az 539 beteg körében a medián életkor 56 év volt (tartomány: 20–75 év), a kvizartinib karban a betegek 26,1%-a, a placebocarban a betegek 24%-a volt 65 éves vagy idősebb; 54,5%-uk volt nő és 45,5%-uk férfi; 59,7%-uk volt fehér bőrű, 29,3%-uk ázsiai, 1,3%-uk fekete bőrű vagy afroamerikai, és 9,7%-uk tartozott más rasszba. A betegek nyolcvannégy %-ánál az Eastern Cooperative Oncology Group (keleti parti együttműködő onkológiai csoport, ECOG) teljesítménystátusz kiinduláskor 0 vagy 1 volt. A betegek többségénél (72,4%) a kiinduláskor a citogenetikai kockázat közepes volt. Az FLT3–ITD variáns allél gyakorisága (VAF) 3–25% volt a betegek 35,6%-ánál, 25–50%-nál magasabb volt a betegek 52,1%-ánál, és 50%-nál magasabb volt a betegek 12,1%-ánál.

Az elsődleges hatásossági mérőszám a teljes túlélés (overall survival, OS) volt, meghatározása: a randomizálástól a bármely okból bekövetkező halálozásig eltelt idő.

A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a kvizartinib-karban (lásd 5. táblázat és 1. ábra). A vizsgálat medián utánkövetési ideje 39,2 hónap volt.

A túlélési arány becsléseit tekintve (95%-os CI) a 12., 24., 36. és 48. hónapos mérőföldkő időpontokban a kvizartinib-kar és a placebocar között eltérést figyeltek meg (lásd 5. táblázat).

A kvizartinib esetén a teljes remisszió (CR) gyakorisága [95%-os CI] 54,9% volt (147/268) [48,7; 60,9] a placebokon észlelt 55,4%-kal (150/271) [49,2; 61,4] szemben.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a QuANTUM-First vizsgálatból (kezelésbe bevont populáció)

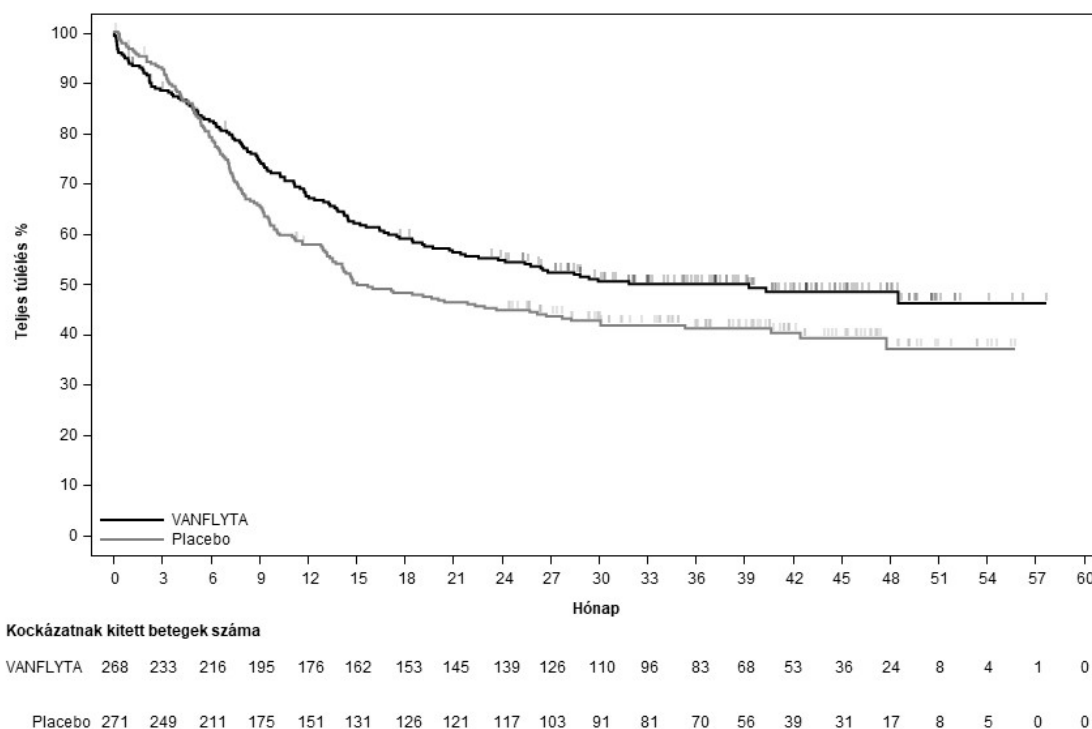
populáció)		Kvizartinib N = 268	Placebo N = 271
OS (hónap)			
Medián (95%-os CI) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)	
HR ^b a placebohoz képest (95%-os CI)	0,776 (0,615; 0,979)		
p-érték (kétoldali rétegzett log-rank teszt)	0,0324		
OS arány (%) (95%-os CI) ^a			
12 hónap	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)	
24 hónap	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)	
36 hónap	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)	
48 hónap	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)	

CI = konfidencia-intervallum; NE (not estimable) = nem becsülhető

^a Kaplan-Meier-becslés

^b A kockázati arány (HR) rétegzett Cox-féle regressziós modellen alapult.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje a QuANTUM-First vizsgálatban



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a VANFLYTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az akut myeloid leukaemia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kvizartinib és aktív metabolitja, az AC886 farmakokinetikáját egészséges felnőtt önkénteseknél (egyszeri adag) és újonnan diagnosztizált AML-ben szenvedő betegeknél (dinamikus egyensúlyi állapot) vizsgálták.

Felszívódás

A kvizartinib abszolút biológiai hasznosulása a tablettá gyógyszerformából 71% volt. Éhgyomorra történő orális alkalmazás után egészséges alanyoknál a kvizartinib a csúcskoncentrációját (medián t_{max}) a bevétel után körülbelül 4 órával (2–8 órával), az AC886 pedig a bevétel után 5–6 órával (4–120 órával) érte el.

A kvizartinib étkezés közben történő alkalmazása egészséges alanyoknál 1,09-szeresével csökkentette a kvizartinib C_{max} értékét, 1,08-szorosával növelte az AUC_{inf} értéket, és két órával késleltette a t_{max} -ot. Ezeket az expozícióban bekövetkező változásokat nem tekintik klinikailag jelentősnek. A VANFLYTA bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

Újonnan diagnosztizált AML-ben szenvedő betegek körében végzett populációs farmakokinetikai modellezés alapján, 35,4 mg/nap dózisú indukciós kezelés mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban, a kvizartinib geometriai átlag (%CV) C_{max} értéke a becslések szerint 140 ng/ml (71%), az AC886-é pedig 163 ng/ml (52%), a geometriai átlag (%CV) AUC_{0-24h} 2680 ng×h/ml (85%) és 3590 ng×h/ml (51%) volt.

35,4 mg/nap dózisú konszolidációs terápia mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban, a kvizartinib geometriai átlag (%CV) C_{max} értéke a becslések szerint 204 ng/ml (64%), az AC886-é pedig 172 ng/ml (47%), a geometriai átlag (%CV) AUC_{0-24h} 3930 ng×h/ml (78%) és 3800 ng×h/ml (46%) volt.

53 mg/nap dózisú fenntartó terápia mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban, a kvizartinib geometriai átlag (%CV) C_{max} értéke a becslések szerint 529 ng/ml (60%), az AC886-é pedig 262 ng/ml (48%), a geometriai átlag (%CV) AUC_{0-24h} 10 200 ng×óra/ml (75%) és 5790 ng×óra/ml (46%) volt.

Eloszlás

In vitro körülmények között a kvizartinib és az AC886 legalább 99%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

A kvizartinib és az AC886 vér–plazma aránya koncentrációfüggő, ami a vörösvértestekben való eloszlás telíthetőségére utal. Klinikailag jelentős plazmakoncentrációkban a vér–plazma arány körülbelül 1,3 a kvizartinib és körülbelül 2,8 az AC886 esetén. Az AC886 vér–plazma aránya függ a hematokritől is; magasabb hematokritszint mellett növekvő tendenciát mutat.

A kvizartinib eloszlási térfogatának geometriai átlaga (%CV) egészséges alanyoknál a becslések szerint 275 l (17%).

Biotranszformáció

A kvizartinibet elsődlegesen a CYP3A4 és a CYP3A5 metabolizálja *in vitro* oxidatív útvonalakon keresztül, létrehozva az AC886 elnevezésű aktív metabolitot, amelyet a CYP3A4 és a CYP3A5

metabolizál tovább. A dinamikus egyensúlyi állapotú AC886–kvizartinib AUC_{0-24h} arány a fenntartó terápia során 0,57 volt.

Elimináció

A kvizartinib átlagos (SD) effektív felezési ideje ($t_{1/2}$) 81 óra (73), az AC886 metabolit 136 óra (113) az újonnan diagnosztizált AML-ben szenvedő betegeknél. A kvizartinib átlagos (SD) akkumulációs rátája (AUC_{0-24h}) 5,4 (4,4), az AC886 metabolit 8,7 (6,8) volt.

A kvizartinib és metabolitjai elsődlegesen a hepatobiliáris útvonalon, főként a széklettel ürülnek (a szájon át alkalmazott radioaktív dózis 76,3%-a). A székletben a kvizartinib szájon át alkalmazott radioaktív dózisának körülbelül 4%-a volt jelen változatlan formában. A renális kiválasztás az alkalmazott radioaktív dózis másodlagos útvonala ($< 2\%$).

A kvizartinib teljes test clearance-ének geometriai átlaga (%CV) egészséges alanyoknál a becslések szerint 2,23 l/óra (29%).

Linearitás/nonlinearitás

A kvizartinib és az AC886 lineáris kinetikát mutatott egészséges alanyoknál a 26,5 mg és a 79,5 mg közti dózistartományban, AML-ben szenvedő betegeknél a 17,7 mg és az 53 mg közti tartományban.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (18–91 év), a rassz, a nem, a testtömeg vagy a vesekárosodás (CL_{cr} 30–89 ml/perc a Cockcroft-Gault egyenlettel becsülve) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a kvizartinib- és az AC886-expozícióra.

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok egyéb gyógyszerekkel

Transzporterek

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a kvizartinib a P-gp szubsztrátja, de nem szubsztrátja a BCRP-nek, az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak, az OCT1-nek, az OAT2-nek, a MATE1-nek vagy az MRP2-nek. Az AC886 a BCRP szubsztrátja, de nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak, a MATE1-nek vagy az MRP2-nek. A kvizartinib egyetlen dózisú alkalmazása azonban ketokonazzal, amely mind a CYP3A, mind a P-gp erős inhibitora, körülbelül 1,17-szeresével növelte a kvizartinib C_{max} értékét, azt sugallva, hogy a P-gp hatása minimális. Mivel dózismódosítás szükséges erős CYP3A-gátlókkal – amelyek közül sok gátolja a P-gp-t is – való egyidejű alkalmazás esetén, nincs szükség specifikus dózismódosításra a P-gp-inhibitorok esetén.

Emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátok

A kvizartinib gátolja a BCRP-t, a becsült *in vitro* IC_{50} értéke 0,813 μM . Mivel nem áll rendelkezésre klinikai adat, nem zárható ki, hogy a kvizartinib gátolni tudja ezt a transzportert a javasolt dózisokban.

Uridin-difoszfát-glükuronoziltranszferáz (UGT)1A1 szubsztrátok

A kvizartinib gátolja az UGT1A1-et 0,78 μM becsült *in vitro* K_i -vel. Fiziológiai alapú farmakokinetikai (PBPK) elemzés alapján a kvizartinib várhatóan 1,03-szorosával növeli a raltegravir (az UGT1A1 szubsztrátja) C_{max} és AUC_{inf} értékeit., ami nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A kvizartinib és az AC886 farmakokinetikáját egyadagos (26,5 mg) I. fázisú klinikai vizsgálatban enyhe (Child–Pugh szerinti A osztályú) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh szerinti B osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél értékelték és összehasonlították normál májfunkciójú alanyok adataival. A kvizartinib és az AC886 expozíciója (C_{max} és AUC_{inf}) hasonló volt ($\leq 30\%$ -os eltérés) az összes csoportban. A kvizartinib és az AC886 fehérjekötődését a májkárosodás nem befolyásolja. Így

a májkárosodás nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a kvizartinib- és az AC886-expozícióra. Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására.

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására.

Súlyos (Child–Pugh szerinti C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeket nem vontak be a klinikai vizsgálatokba, így a VANFLYTA alkalmazása az ilyen betegeknek nem javasolt.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodással (CLcr 30–89 ml/perc) élő AML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a vesefunkció nem befolyásolja a kvizartinib és az AC886 clearance-ét. Így az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodás nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a kvizartinib- és az AC886-expozícióra. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására.

Súlyos vesekárosodásban (CLcr < 30 ml/perc) szenvedő betegeket nem vontak be a klinikai vizsgálatokba, így a VANFLYTA alkalmazása az ilyen betegeknek nem javasolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitási vizsgálatok során a kvizartinib a bakteriális reverz mutációs tesztben mutagénnek bizonyult, az emlős sejtmutációs (egér lymphoma timidin-kináz) tesztben vagy *in vitro* transzgenikus rágszáló mutációs tesztben viszont nem. A kvizartinib nem volt klasztogén hatású és nem indukált poliploiditást a kromoszómaaberrációs tesztben és nem volt klasztogén vagy aneugén hatású egyadagos patkány csontvelő-micronucleus tesztben. Egy patkányoknál végzett *in vivo* csontvelő-micronucleus tesztben 28 napos ismételt adagolást követően nem voltak egyértelműek az eredmények. Magasabb egyszeri dózissal végzett vizsgálat negatív eredményt adott.

Állatokon nem végeztek termékenységi vizsgálatokat a kvizartinibbel. Patkányokon és majmokon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban azonban nemkívánatos hatásokat igazoltak a nőstény és hím állatok reprodukciós rendszere tekintetében. Nőstény patkányoknál petefészekcisztákat és hüvelynyálkahártya-változásokat figyeltek meg az AUC alapján az ajánlott humán dózis (recommended human dose, RHD) körülbelül 10-szeresének megfelelő adagok mellett. Nőstény majmokonál többek között a következő elváltozásokat találták az AUC alapján az RHD körülbelül 0,3-szorosának megfelelő adagok mellett: a méh, a petefészkek és a hüvely atrophíája. A megfigyelhető káros hatást nem okozó szintek (no observed adverse effect levels, NOAEL) ezen elváltozások esetén az AUC alapján az RHD 1,5-szerese, illetve 0,1-szerese voltak. Hím patkányoknál here-ondóvezeték degeneráció és a spermakibocsátás elmaradása volt megfigyelhető az AUC alapján az RHD körülbelül 8-szorosának megfelelő adagok mellett. Hím majmokonál többek között csírasejt-deplécio volt megfigyelhető a herékben az AUC alapján az RHD körülbelül 0,5-szörösének megfelelő adagok mellett. A NOAEL szintek ezen elváltozások esetén az AUC alapján az RHD 1,4-szerese, illetve 0,1-szerese voltak. Négyhetes regenerálódási időszak után a nőstény patkányok hüvelynyálkahártya-változásainak kivételével valamennyi elváltozás reverzibilisnek bizonyult.

Embryofoetalis reprodukciós toxicitási vizsgálatokban embryofoetalis letalitás és fokozott beágyazódás utáni embrióelhalás volt megfigyelhető az anyaállatra nézve toxikus adagok mellett. Az AUC alapján az RHD körülbelül 3-szorosának megfelelő adagok mellett foetotoxicitás (alacsonyabb magzati testtömeg, a csontváz csontosodási folyamataira kifejtett hatás) és teratogenitás (magzati rendellenességek, ideértve az oedemát is) volt megfigyelhető. A NOAEL az AUC alapján az RHD 0,5-szerese volt. A kvizartinib potenciálisan teratogén hatásának tekintendő.

Állatokon végzett toxikológiai vizsgálatok

Ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban vérképzőszervi és nyirokszervi toxicitást figyeltek meg, ideértve a perifériás vérsejtek számának csökkenését és a csontvelő-hypocellularitást, a májtotoxicitást –

többek közt emelkedett aminoszterázszintet, hepatocellularis necrosist és kettőstörőkristálylerakódást (kutyáknál) –, illetve vesetoxicitást, többek közt tubularis basophiliát és kettőskristálylerakódást (hím patkányok). Ezeket az elváltozásokat az AUC alapján az RHD 0,4-szeresénél, 0,4-szeresénél és 9-szeresénél figyelték meg. A megfelelő NOAEL szintek az AUC alapján az RHD körülbelül 0,1-szeresénél, 0,1-szeresénél és 1,5-szeresénél voltak.

Környezeti kockázateértékelési vizsgálatok kimutatták, hogy a kvizartinib kockázatot jelenthet a vízi élővilágra.

In vitro és állatokon végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok

Cynomolgus majmokkal végzett cardiovascularis biztonságossági farmakológiai vizsgálatokban a kvizartinib a QT–szakasz megnyúlásához vezetett a C_{max} alapján az 53 mg/nap RHD körülbelül kétszeresének megfelelő dózisban. A NOAEL szint a C_{max} alapján az RHD körülbelül 0,4-szerese volt. A kvizartinib elsődlegesen gátolta az I_{Ks} -t 2,9 μ M mellett 67,5%-os maximális gátlással. Az I_{Ks} AC886 általi maximális gátlása 2,9 μ M mellett 26,9% volt. A kvizartinib 3 μ M mellett statisztikailag szignifikáns mértékben gátolta a hERG áramokat 16,4%-kal, az AC886 12,0%-kal. Sem a kvizartinib, sem az AC886 nem gátolta az I_{Na} , I_{Na-L} és I_{Ca-L} áramokat egy vizsgált koncentrációban sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

VANFLYTA 17,7 mg filmdobletta

Tablettamag

Hidroxipropilbetadex
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Magnézium-sztearát

Filmdobvonat

Hipromellóz (E464)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titán-dioxid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmdobletta

Tablettamag

Hidroxipropilbetadex
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Magnézium-sztearát

Filmdobvonat

Hipromellóz (E464)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompabilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium, adagolási egységenként perforált buboréksomagolás.

VANFLYTA 17,7 mg filmdoboz

14 × 1 vagy 28 × 1 filmdobozt tartalmazó dobozok.

VANFLYTA 26,5 mg filmdoboz

14 × 1, 28 × 1 vagy 56 × 1 filmdobozt tartalmazó dobozok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény kockázatot jelenthet a környezetre. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1768/001-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. november 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A VANFLYTA egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját illetően, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja, hogy ismételten felhívja a gyógyszert felíró orvos és a beteg/gondozó figyelmét a QTc–megnyúláshoz kapcsolódó súlyos nemkívánatos gyógyszer mellékhatások

kockázatára, valamint a VANFLYTA-t szedő betegeknel a kockázat minimalizálása érdekében szükséges teendőkre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a VANFLYTA-t forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan rendelni, kiadni és alkalmazni fogja a VANFLYTA-t, hozzáférjen a következő oktatási csomaghoz, illetve megkapja azt:

- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Betegtájékoztató csomag

Orvosoknak szóló oktatási anyag:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató:

Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő fő elemeket fogja tartalmazni:

- A kvizartinib mellett előforduló, QTc-megnyúláshoz kapcsolódó súlyos nemkívánatos gyógyszer mellékhatások leírása.
- A VANFLYTA ajánlott adagolási rendjének részletes leírása: kezdő dózis és dózisemelési kritériumok.
- Részletes leírás a VANFLYTA adagolásának megszakításáról, a dóziscsökkentésről és a kezelés leállításáról a QTc-szakasz hossza alapján.
- A VANFLYTA dózisának módosítása az egyidejűleg alkalmazott erős CYP3A-inhibitorok mellett.
- Teendők olyan egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy a QT-szakasz megnyúlását okozzák.
- Az EKG ellenőrzésének gyakorisága.
- A szérum elektrolitszintek ellenőrzése és teendők.

Betegtájékoztató csomag:

- Betegtájékoztató
- Betegkártya:

A Betegkártya a következő fő elemeket fogja tartalmazni:

- Egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztető üzenet arról, hogy a VANFLYTA-kezelés fokozhatja a QTc-megnyúláshoz kapcsolódó súlyos nemkívánatos gyógyszer mellékhatások kialakulásának kockázatát.
- Fontos tájékoztatás a beteg rendszeres ellátásában részt nem vevő egészségügyi szakemberek számára a beteggel kapcsolatos teendőkről QTc-megnyúlás esetén.
- Fontos tájékoztatás a betegek/gondozók számára a QTc-megnyúláshoz kapcsolódó súlyos nemkívánatos gyógyszer mellékhatások okozta jelekről és tünetekről, és hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni.
- A VANFLYTA-t felíró orvos elérhetőségi adatai.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

VANFLYTA 17,7 mg filmtabletta
kvizartinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

17,7 mg kvizartinibet tartalmaz filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 × 1 filmtabletta

28 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1768/001 14 × 1 filmtabletta
EU/1/23/1768/002 28 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vanflyta 17,7 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

VANFLYTA 17,7 mg tabletta
kvizartinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

VANFLYTA 26,5 mg filmtabletta
kvizartinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

26,5 mg kvizartinibet tartalmaz filmtablettaként (dihidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 × 1 filmtabletta

28 × 1 filmtabletta

56 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vanflyta 26,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

VANFLYTA 26,5 mg tabletta
kvizartinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGKÁRTYA

BETEGKÁRTYA

VANFLYTA

kvizartinib

- Kérjük, ezt a kártyát mindig tartsa magánál!
- Ez a kártya fontos információkat tartalmaz, amelyeket ismernie kell, mielőtt elkezdené szedni a VANFLYTA-t, illetve amikről tudnia kell a VANFLYTA-kezelés alatt.
- Bármilyen egészségügyi beavatkozás vagy kezelés előtt mutassa meg ezt a kártyát az orvosnak, a gyógyszerésznek vagy a sebésznek.

Betegadatok

A beteg neve:

Születési ideje:

Vészhelyzet esetén kérem, vegyék fel a kapcsolatot az alábbi személlyel:

Név:

Telefonszám:

Kezelési információk

(Az orvos vagy a beteg tölti ki)

A VANFLYTA-t a következő, napi egyszeri adagban írták fel: mg

A kezelés elkezdésének időpontja:(ÉÉ/HH)/.....

A felíró orvos adatai

(Az orvos vagy a beteg tölti ki)

További információkért, illetve vészhelyzet esetén kérjük, vegye fel a kapcsolatot az alábbi személlyel:

Az orvos neve:

Telefonszám:

Fontos információk a beteg számára

A VANFLYTA rendellenes elektromos szív működést, úgynevezett „megnyúlt QT-szakaszt” okozhat, amely életveszélyes szívritmuszavarokhoz vezethet. Ezért nagyon fontos, hogy rendszeresen ellenőrizték szívének elektromos működését elektrokardiogram (EKG) segítségével.

Forduljon azonnal kezelőorvosához:

- szédülés, kábultság érzése vagy ájulásérzés esetén.
- ha úgy érzi, hogy szívritmusa megváltozott, például szívdobogásérzése van vagy rendellenes a pulzusa. Érezheti azt, hogy szíve túl gyorsan ver, de érezhet más, kevésbé specifikus vagy bizonytalan eredetű változást is.
- ha elájult vagy elvesztette az eszméletét, még ha csak nagyon rövid időre is, például másodpercekre.
- ha hasmenése van vagy hány, vagy nem tud elegendő mennyiségű ételt vagy italt fogyasztani.
- ha bármilyen más hirtelen változást érez a közérzetében.
- ha gyógyszerein változtat egy orvos, aki nem azonos a VANFLYTA-t felíró orvossal.

Beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt a VANFLYTA-t bármilyen más gyógyszerrel, például vény nélkül kapható készítménnyel vagy kiegészítő készítményekkel alkalmazná, mert ezek a készítmények fokozhatják Önnél a QT–szakasz megnyúlásának kockázatát.

A további információkat olvassa el a mellékelt betegtájékoztatóban!

Fontos információk az egészségügyi szakemberek számára

A VANFLYTA a QT–szakasz megnyúlásával jár, ami fokozhatja a ventricularis arrhythmia és a torsade de pointes típusú ritmuszavar kockázatát.

- Szakítsa meg a VANFLYTA-kezelést, ha a $QTcF \geq 501$ ms, és állítsa le véglegesen, ha alkalmazása összefüggésbe hozható torsade de pointes típusú ritmuszavar, polymorph ventricularis tachycardia vagy életveszélyes arrhythmia utaló jelek/tünetek kialakulásával. A kvizartinib alkalmazása ellenjavallt veseszűletett hosszú QT-szindrómás betegeknél.
- A VANFLYTA-kezelés alatt ellenőrizze a szérum elektrolitszinteket, és szükség szerint korrigálja az esetleges hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát.
- Kerülje azoknak a QT-szakasz megnyúlását okozó gyógyszereknek az alkalmazását, amelyek nem feltétlenül szükségesek. Ha ez elkerülhetetlen, ellenőrizze gyakran az EKG-t.
- A VANFLYTA adagját csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlókkal egyidejűleg alkalmazzák.

A további információkat olvassa el az alkalmazási előírásban.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a Betegtájékoztatóban kaphatnak további tájékoztatást.

Daiichi–Sankyo (logó)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

VANFLYTA 17,7 mg filmtabletta

VANFLYTA 26,5 mg filmtabletta

kvizartinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VANFLYTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VANFLYTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a VANFLYTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VANFLYTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VANFLYTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a VANFLYTA?

A VANFLYTA a kvizartinib nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez egy daganatellenes gyógyszer, úgynevezett proteinkináz-gátló. A gyógyszert kemoterápiával együtt alkalmazzák olyan felnőttek kezelésére, akik akut mieloid leukémiában (AML, a vérrák egy fajtája) szenvednek, és az FLT3 génben az „FLT3-ITD” nevű mutációt (elváltozást) hordoznak. A VANFLYTA-kezelés csontvelő-transzplantáció után is folytatható, amikor a beteg megfelelően felépült.

Kezelőorvosa előzetesen vizsgálatot fog végezni a daganatsejtjeiben található FLT3-génben bekövetkezett változások azonosítására, hogy megállapítsa, jelen van-e az FLT3-ITD mutáció, és ez által meggyőződjön arról, hogy a VANFLYTA-kezelés megfelelő az Ön számára.

Hogyan fejti ki hatását a VANFLYTA?

AML-ben a szervezet olyan rendellenes fehérvérsejteket termel nagy mennyiségben, amelyek nem érnek egészséges, érett sejtekké. A VANFLYTA azáltal hat, hogy blokkolja az úgynevezett tirozin-kináz fehérjék aktivitását ezekben a rendellenes sejtekben. Ezáltal a rendellenes sejtek ellenőrizetlen osztódása és szaporodása lelassul vagy leáll, és ez elősegíti az éretlen sejtek normál sejtekké való átalakulását is.

2. Tudnivalók a VANFLYTA szedése előtt

Ne szedje a VANFLYTA-t:

- ha allergiás a kvizartinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Kérje orvosa tanácsát, ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet.
- ha úgynevezett veleszületett „hosszú QT-szindróma” betegségben szenved (a szív rendellenes elektromos aktivitása befolyásolja a szívritmust).
- ha szoptat (lásd Terhesség, szoptatás és termékenység).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A VANFLYTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha jelenleg van vagy korábban volt már szívproblémája, ideértve az aritmiát (rendellenes szívritmus), szívinfarktus 6 hónapon belül, pangásos szívelégtelensége (a szív nem pumpál elég erősen), kezeletlen angina pectoris (mellkasi fájdalom) vagy kezeletlen magas vérnyomása (túl magas vérnyomás).
- ha arról tájékoztatták Önt, hogy alacsony a kálium- vagy a magnéziumszint a vérében.
- ha olyan gyógyszereket szed, amik megnyújthatják a QT-szakaszt (szabálytalan szívverés; lásd Egyéb gyógyszerek és a VANFLYTA).
- ha erős CYP3A-gátlókat szed (lásd Egyéb gyógyszerek és a VANFLYTA).
- ha jelenleg van vagy korábban volt láza, köhögött, mellkasi fájdalma volt, légszomja volt, fáradt volt vagy vizeletürítés közben fájdalmat tapasztalt.

Megfigyelés VANFLYTA-kezelés alatt

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat végeztet a VANFLYTA-kezelés ideje alatt a vörsejtek (fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék) számának és az elektrolitok (mint például a nátrium, a kálium, a magnézium, a kalcium, a klorid és a bikarbonát) szintjének ellenőrzésére. Kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni az elektrolitszintjeit, ha Önnek hasmenése van vagy hányt.

Elektrokardiogram

A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa ellenőrzi a szívét elektrokardiogram (EKG) segítségével azért, hogy meggyőződjön arról, hogy a szíve normálisan működik. Az EKG-kat eleinte hetente fogják végezni, később ritkábban, kezelőorvosa döntésének megfelelően. Kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni a szív működését, ha Ön olyan gyógyszereket szed, amik megnyújthatják a QT-szakaszt (lásd Egyéb gyógyszerek és a VANFLYTA).

Fertőzések 65 évesnél idősebb betegeknél

Idős betegeknél fokozott a súlyos fertőzések kockázata a fiatalabb betegekkell összehasonlítva, különösen a korai kezelési szakaszban. Ha Ön 65 évesnél idősebb, a súlyos fertőzések előfordulását gondosan monitorozni fogják a kezelés bevezető időszakában.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek nem adható, mivel nem áll rendelkezésre elegendő információ az alkalmazásáról ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a VANFLYTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ideértve a vény nélkül kapható gyógyszereket, a vitaminokat, a savlekötőket (gyomorégésre és gyomorsavtúltengésre alkalmazott gyógyszerek) és a gyógynövénykészítményeket is. Egyes gyógyszerek ugyanis befolyásolhatják a VANFLYTA hatását.

Különösen az alábbi gyógyszerek fokozhatják a VANFLYTA mellékhatásainak kockázatát az által, hogy növelik a gyógyszer szintjét a vérben:

- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például az itraconazol, a pozakonazol vagy a vorikonazol;
- bizonyos antibiotikumok, mint például a klaritromicin vagy a telitromicin;
- nefazodon – a major depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a VANFLYTA hatékonyságát:

- a tuberkulózis (tüdőgümőkór) kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a rifampicin;
- a görcsrohamok vagy epilepszia kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a karbamazepin, a primidon, a fenobarbitál vagy a fenitoin;
- a prosztatarák kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például az apalutamid és az enzalutamid;
- mitotán – a mellékvesedaganatok tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszer;
- boszentán – a tüdőerekben kialakult magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) kezelésére szolgáló gyógyszer;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – a szorongás és az enyhe depresszió kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény.

A HIV kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek növelhetik a VANFLYTA mellékhatásainak kockázatát (például a ritonavir), vagy csökkenthetik a hatékonyságát (például az efavirenz vagy az etravirin).

QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek

A VANFLYTA és más QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek egyidejű alkalmazása tovább növelheti a QT-megnyúlás kialakulásának gyakoriságát. A QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek közé tartoznak többek között a gombaellenes azolok, az ondansetron, a graniszetron, az azitromicin, a pentamidin, a doxiciklin, a moxifloxacin, az atovakon, a proklórperazin és a takrolimusz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Terhesség alatt nem szedheti a VANFLYTA-t, a gyógyszer ugyanis károsíthatja a magzatot. Fogamzóképes nők esetében terhességi teszt elvégzése javasolt a gyógyszer szedése előtt 7 napon belül.

A nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VANFLYTA-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 7 hónapig. A férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VANFLYTA-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 4 hónapig.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Szoptatás

A VANFLYTA-kezelés ideje alatt és a kezelés leállításától számított legalább 5 hétig ne szoptasson. Nem ismert ugyanis, hogy a VANFLYTA bejut-e az anyatejbe vagy sem (lásd Ne szedje a VANFLYTA-t).

Ha Ön szoptat, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Termékenység

A VANFLYTA csökkentheti a termékenységet nőknél és férfiaknál. Ezt beszélje meg kezelőorvosával a kezelés elkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a VANFLYTA befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a VANFLYTA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a VANFLYTA-ból?

Kezelőorvosa pontosan megmondja Önnek, hogy mennyi VANFLYTA-t szedjen. Ne módosítsa az adagot, és ne hagyja abba a VANFLYTA szedését anélkül, hogy előtte azt megbeszéli kezelőorvosával.

Általában a kezdő adag naponta egyszer 35,4 mg (két darab 17,7 mg-os tablettát) 2 hétig a kemoterápia minden ciklusa alatt. A készítmény ajánlott maximális adagja naponta egyszer 53 mg.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa ennél kisebb adaggal, naponta egyszeri 17,7 mg tablettával kezdi a kezelést, ha Ön bizonyos egyéb gyógyszereket szed.

Miután kemoterápiája befejeződött, kezelőorvosa módosíthatja az adagját naponta egyszer egy darab 26,5 mg-os tablettára, amit 2 hétig kell szednie, majd ezt követően növelheti az adagot naponta egyszer 53 mg-ra (két darab 26,5 mg-os tablettát), attól függően, hogy Ön hogyan reagál a VANFLYTA-ra.

Kezelőorvosa ideiglenesen megszakíthatja a kezelést, vagy módosíthatja az adagot a vérvizsgálatok eredményei, a mellékhatások, vagy az esetlegesen szedett más gyógyszerek miatt.

Kezelőorvosa leállítja a kezelést, ha Ön összejt-átültetésen esik át. Kezelőorvosa megmondja, mikor hagyja abba a gyógyszer szedését, és mikor kezdje újra.

A gyógyszer bevétele

- A VANFLYTA-t szájon át kell bevenni étkezés közben vagy attól függetlenül.
- A VANFLYTA-t minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be. Ez segít, hogy ne felejtse el bevenni a gyógyszert.
- Ha a gyógyszer bevétele után hány, ne vegyen be további tablettákat, amíg el nem jön a következő adag szokásos bevételi ideje.

Mennyi ideig kell szedni a VANFLYTA-t?

A VANFLYTA szedését kezelőorvosa utasításának megfelelő ideig folytassa. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön állapotát és azt, hogy a kezelés továbbra is hatásos-e.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a VANFLYTA-t, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha az előírtnál több VANFLYTA-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, vagy ha valaki más véletlenül beveszi a gyógyszerét, forduljon orvoshoz vagy menjen azonnal kórházba, és vigye magával ezt a betegájékoztatót. Orvosi kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni a VANFLYTA-t

Ha elfelejtette bevenni a VANFLYTA-t, vegye be mihamarabb, ugyanazon a napon. A következő adagot a következő napon a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a VANFLYTA szedését

A VANFLYTA-kezelés abbahagyásával állapota rosszabbodhat. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, hacsak orvosa nem utasítja erre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa orvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- szédülés, szédélgés vagy ájulásérzés. Ezek egy szívrendellenesség, az úgynevezett „megnyúlt QT-szakasz” jelei lehetnek (a szív rendellenes elektromos aktivitása, ami befolyásolja a szívritmust).
- láz, köhögés, mellkasi fájdalom, légszomj, fáradékonyság vagy vizeletürítés közben tapasztalt fájdalom. Ezek fertőzés vagy lázas neutropénia (alacsony fehérvérsejtszám, amely lázzal jár) jelei lehetnek.

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- Megemelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (rendellenes májenzim-vizsgálati eredmények)
- Trombocitopénia (a vérlemezék alacsony száma)
- Anémia (a vörösvértestek alacsony száma)
- Neutropénia (a neutrofilek, a fehérvérsejtek egyik típusa számának csökkenése)
- Hasmenés
- Hányinger
- Abdominális (hasi) fájdalom
- Fejfájás
- Hányás
- Ödéma (az arc, a kar és a láb duzzanata)
- Felső légúti fertőzések (orr- és torokfertőzések)
- Csökkent étvágy
- Episztaxis (súlyos orrvérzés)
- Gombás fertőzések
- Herpeszfertőzések
- Diszpepszia (emésztési zavar)
- Bakteriemia (baktériumok a vérben)

Gyakori mellékhatások

(10 közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Pancytopenia (az összes típusú vérsejt számának csökkenése)

Nem gyakori mellékhatások

(100 közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Szívmegállás (a szív működése leáll)
- Kamrafibrilláció (a szív alsó kamráinak veszélyes, rendszertelen és szabálytalan összehúzódásai)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VANFLYTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését, vagy a bomlás bármilyen jelét észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VANFLYTA?

- A készítmény hatóanyaga a kvizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: 17,7 mg kvizartinibet tartalmaz filmtablettánként (dihidroklorid formájában).
VANFLYTA 26,5 mg: 26,5 mg kvizartinibet tartalmaz filmtablettánként (dihidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
VANFLYTA 17,7 mg:
Tablettamag Hidroxipropilbetadex, mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát
Filmbevonat: Hipromellóz, talkum, triacetin, titán-dioxid
VANFLYTA 26,5 mg:
Tablettamag Hidroxipropilbetadex, mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát
Filmbevonat: Hipromellóz, talkum, triacetin, titán-dioxid, sárga vas-oxid

Milyen a VANFLYTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A VANFLYTA 17,7 mg filmtabletta (tabletta) fehér, kerek, egyik oldalán „DSC 511” mélynyomású jelzéssel, és alumínium/alumínium, adagolási egységenként perforált buboréksomagolásban, 14 × 1 vagy 28 × 1 darab filmtablettát tartalmazó dobozban kapható.

A VANFLYTA 26,5 mg filmtabletta (tabletta) sárga, kerek, egyik oldalán „DSC 512” mélynyomású jelzéssel, és alumínium/alumínium, adagolási egységenként perforált buboréksomagolásban, 14 × 1, 28 × 1 vagy 56 × 1 darab filmtablettát tartalmazó dobozban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Németország

A gyártó

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.