

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 17,7 mg kvizartinibo (dihidrochlorido pavidalu).

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 26,5 mg kvizartinibo (dihidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos, apvalios, 8,9 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „DSC 511“.

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, apvalios, 10,2 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „DSC 512“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

VANFLYTA derinyje su standartine citarabino ir antraciklino indukcine ir standartine citarabino konsoliduojančia chemoterapija, po kurios skiriamas palaikomasis gydymas vienu VANFLYTA vaistiniu preparatu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) su FLT3-ITD mutacija, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą VANFLYTA turi pradėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Prieš pradėdant vartoti VANFLYTA, ŪML sergantiems pacientams turi būti patvirtinta ŪML su FLT3-ITD mutacija diagnozė, naudojant CE ženklų pažymėtą *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemonę, patvirtintą naudoti būtent šiam tikslui. Jei CE ženklų pažymėtos IVD priemonės nėra, ŪML su FLT3-ITD mutacija diagnozę reikia patvirtinti atliekant alternatyvų patvirtintą tyrimą.

Prieš pradėdant gydymą, reikia atlikti EKG ir koreguoti elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

VANFLYTA reikia skirti 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) doze vieną kartą per parą dvi savaites kiekvieno indukcinio ciklo metu kartu su standartinė chemoterapija. Pacientams, kuriems pasiekta visiška remisija (VR) arba visiška remisija su nevisišku hematologiniu atsikūrimu (VRn), VANFLYTA reikia skirti po 35,4 mg vieną kartą per parą dvi savaites kiekvieno konsoliduojančios chemoterapijos ciklo metu, po kurio pradėdama palaikomasis gydymas vienu VANFLYTA vaistiniu preparatu po 26,5 mg vieną kartą per parą. Po dviejų savaitių palaikomąją dozę reikia padidinti iki 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) vieną kartą per parą, jei QT intervalas, koreguotas pagal Fridericia formulę (QTcF), yra ≤ 450 ms (žr. 2 lentelę ir 4.4 skyrių). Palaikomąjį gydymą vienu vaistiniu preparatu galima tęsti iki 36 ciklų.

Papildoma dozavimo informacija pateikta 1-3 lentelėse.

1 lentelė. Dozavimo režimas

VANFLYTA vartojimo pradžia	Indukcinis gydymas ^a	Konsoliduojantis gydymas ^b	Palaikomasis gydymas
	Pradedant 8 diena (7 + 3 režimui) ^c	Pradedant 6 diena	Pirmoji palaikomojo gydymo diena
Dozė	35,4 mg vieną kartą per parą	35,4 mg vieną kartą per parą	<ul style="list-style-type: none"> Pradinė 26,5 mg dozė vieną kartą per parą dvi savaites, jei QTcF yra ≤ 450 ms. Po dviejų savaitių, jei QTcF yra ≤ 450 ms, dozę reikia padidinti iki 53 mg vieną kartą per parą.
Trukmė (28 dienų ciklai)	Dvi savaitės kiekviename cikle	Dvi savaitės kiekviename cikle	Vieną kartą per parą be pertraukos tarp ciklų iki 36 ciklų.

^a Pacientams galima skirti iki 2 indukcinio gydymo ciklų.

^b Pacientams galima skirti iki 4 konsoliduojančio gydymo ciklų.

^c Jeigu 5 + 2 režimas yra antrasis indukcinio gydymo ciklas, VANFLYTA bus pradėtas vartoti 6 dieną.

Hemotopoetinių (kraujodaros) kamieninių ląstelių transplantacija

Pacientams, kuriems po to taikoma hematopoetinių (kraujodaros) kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), reikia nustoti vartoti VANFLYTA likus 7 dienoms iki paruošiamojo gydymo. Gydymą galima atnaujinti po transplantacijos pabaigos, atsižvelgiant į leukocitų (WBC) skaičių gydančio gydytojo nuožiūra pacientams, kuriems yra pakankamas hematologinis atsikūrimas ir ≤ 2 laipsnio transplantato prieš šeiminingą ligą (angl. *graft-versus-host disease*, GVHD), dėl kurios nereikia pradėti naujo sisteminio GVHD gydymo per 21 dieną, laikantis pirmiau aprašytų dozavimo rekomendacijų.

Dozės keitimas

VANFLYTA galima pradėti vartoti tik tuo atveju, jei QTcF yra ≤ 450 ms (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų pateiktas 2 lentelėje. Dozės koregavimo informaciją dėl nepageidaujamų reakcijų ir (arba) vartojimo kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais atveju žr. 3 lentelėje.

2 lentelė. Dozės keitimo dėl nepageidaujamų reakcijų rekomendacijos

Nepageidaujama reakcija	Rekomenduojamas veiksmas
QTcF 450-480 ms (1 laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> Toliau vartoti VANFLYTA dozę.

Nepageidaujama reakcija	Rekomenduojamas veiksmas
QTcF 481-500 ms (2 laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> • Sumažinti VANFLYTA dozę, bet vartojimo nenutraukti (žr. 3 lentelę). • Jei QTcF sumažėjo iki < 450 ms, kitame cikle vėl reikia pradėti vartoti ankstesnę VANFLYTA dozę. Pirmojo padidintos dozės vartojimo ciklo metu atidžiai stebėkite, ar pacientui nepailgėja QT intervalas.
QTcF ≥ 501 ms (3 laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> • Laikina nutraukti VANFLYTA vartojimą. • Vėl pradėti vartoti VANFLYTA sumažinta doze (žr. 3 lentelę), kai QTcF vėl bus < 450 ms. • Nededinti dozės iki 53 mg vieną kartą per parą palaikomojo gydymo metu, jei indukcinio ir (arba) konsoliduojančio gydymo metu nustatytas QTcF > 500 ms ir įtariama, kad tai susiję su VANFLYTA vartojimu. Palaikyti 26,5 mg dozės vieną kartą per parą vartojimą.
Pakartotinai nustatoma QTcF ≥ 501 ms (3 laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> • Visiškai nutraukti VANFLYTA vartojimą, jei pasikartoja QTcF > 500 ms, nepaisant tinkamo dozės sumažinimo ir kitų rizikos veiksnių (pvz., serumo elektrolitų pokyčių, QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų vartojimo kartu) koregavimo / pašalinimo.
Dvikryptė verpstinė skilvelinė tachikardija (<i>Torsade de pointes</i>); polimorfine skilvelinė tachikardija; gyvybei pavojingos aritmijos požymiai ir (arba) simptomai (4 laipsnio)	<ul style="list-style-type: none"> • Visiškai nutraukti VANFLYTA vartojimą.
3 ar 4 laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos	<ul style="list-style-type: none"> • Laikina nutraukti VANFLYTA vartojimą. • Gydymą tęsti ankstesne doze, jeigu nepageidaujama reakcija sumažėja iki ≤ 1 laipsnio. • Vėl pradėti gydymą sumažinta doze (žr. 3 lentelę), jeigu nepageidaujama reakcija sumažėja iki < 3 laipsnio. • Visam laikui nutraukti gydymą, jei 3 arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija išlieka ilgiau nei 28 paras ir įtariama, kad ji susijusi su VANFLYTA vartojimu.
Nuolatinė 4 laipsnio neutropenija arba trombocitopenija be aktyvios kaulų čiulpų ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Sumažinti dozę (žr. 3 lentelę).

Laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologinių kriterijų 4.03 versiją (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE v4.03).

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų ir (arba) vartojimo kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais

3 lentelė. Dozės koregavimas pagal etapus dėl nepageidaujamų reakcijų ir (arba) kartu vartojamų stiprių CYP3A inhibitorių gydymo VANFLYTA metu

Gydymo etapas	Visa dozė	Dozės mažinimai		
		Nepageidaujama reakcija	Kartu vartojami stiprūs CYP3A inhibitoriai	Nepageidaujama reakcija ir kartu vartojami stiprūs CYP3A inhibitoriai
Indukcinis arba konsoliduojantis gydymas	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Laikiniai nutraukti
Palaikomasis gydymas (pirmosios dvi savaitės)	26,5 mg	Laikiniai nutraukti	17,7 mg	Laikiniai nutraukti
Palaikomasis gydymas (po dviejų savaičių)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Praleista dozė arba vėmimas

Jeigu VANFLYTA dozė buvo praleista arba nesuvalgyta įprastu metu, pacientas turi vartoti tą dozę kiek galima greičiau tą pačią dieną, o kitą dieną turi toliau vartoti pagal įprastą grafiką. Pacientui negalima vartoti dviejų dozių tą pačią dieną.

Jeigu pacientas vemia pavartojęs VANFLYTA, pacientas turi nevartoti papildomos dozės tą dieną, bet turi vartoti kitą dozę kitą dieną įprastu metu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

VANFLYTA nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai neištirti.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

VANFLYTA nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) < 30 ml/min, įvertinta pagal *Cockcroft-Gault* formulę), nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai neištirti.

Vaikų populiacija

VANFLYTA saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

VANFLYTA skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia vartoti kasdien maždaug tuo pat metu, su maistu arba nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Įgimtas ilgo QT intervalo sindromas (žr. 4.4 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pailgėjęs QTc intervalas

Kvizartinibas siejamas su QT intervalo pailgėjimu (žr. 4.8 skyrių). Pailgėjęs QT intervalas gali padidinti skilvelinės aritmijos arba dvikryptės verpstinės skilvelinės tachikardijos (*torsade de pointes*) riziką. Pacientai, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas ir (arba) anksčiau pasireiškė dvikryptė verpstinė skilvelinė tachikardija, į kvizartinibo klinikinį tyrimų programą nebuvo įtraukti. VANFLYTA negalima vartoti pacientams, sergantiems įgimtu ilgo QT intervalo sindromu.

Pacientams, kuriems yra reikšminga QT intervalo pailgėjimo rizika, VANFLYTA vartoti reikia atsargiai. Tarp jų yra pacientai, kuriems yra nekontroliuojama arba reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (pvz., anksčiau buvusi antrojo arba trečiojo laipsnio širdies blokada (be stimulatoriaus), miokardo infarktas per 6 mėnesius, nekontroliuojama krūtinės angina, nekontroliuojama hipertenzija, stazinis širdies nepakankamumas, anksčiau pasireiškusi kliniškai reikšminga skilvelinė aritmija arba dvikryptė verpstinė skilvelinė tachikardija), ir pacientai, kuriems tuo pat metu skiriami vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą. Reikia palaikyti normalų elektrolitų kiekį (žr. 4.2 skyrių).

Nepradėkite gydymo VANFLYTA, jei QTcF intervalas yra ilgesnis nei 450 ms.

Indukcinio ir konsoliduojančio gydymo metu EKG reikia atlikti prieš pradėdant gydymą, o vėliau vieną kartą per savaitę gydymo kvizartinibu laikotarpiu arba dažniau, remiantis klinikinėmis indikacijomis.

Palaikomojo gydymo metu EKG reikia atlikti prieš pradėdant gydymą, tuomet vieną kartą per savaitę pirmąjį mėnesį po dozės vartojimo pradžios ir didinimo, o vėliau – remiantis klinikinėmis indikacijomis. Pradinės palaikomojo gydymo dozės nereikia didinti, jei QTcF intervalas yra ilgesnis nei 450 ms (žr. 1 lentelę).

Visiškai nutraukite VANFLYTA vartojimą pacientams, kuriems pailgėja QT intervalas su gyvybei pavojingos aritmijos požymiais arba simptomais (žr. 4.2 skyrių).

Reikia dažniau stebėti QT intervalą atliekant EKG pacientams, kuriems yra reikšminga QT intervalo pailgėjimo ir dvikryptės verpstinės skilvelinės tachikardijos pasireiškimo rizika.

Prieš pradėdant gydymą VANFLYTA ir gydymo metu reikia stebėti ir koreguoti hipokalemiją ir hipomagnezemiją. Reikia dažniau stebėti elektrolitų pusiausvyrą ir atlikti EKG pacientams, kuriems pasireiškia viduriavimas arba vėmimas.

EKG stebėjimas vartojant QT intervalą ilginančius vaistinius preparatus

VANFLYTA vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, pacientai turi būti stebimi dažniau atliekant EKG (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais

VANFLYTA dozę reikia sumažinti, jeigu kartu vartojami stiprūs CYP3A inhibitoriai, nes jie gali didinti kvizartinibo ekspoziciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Infekcijos senyviems pacientams

Mirtinos infekcijos, vartojant kvizartinibą, dažniau pasireiškė senyviems pacientams (t. y., vyresniems nei 65 metų), palyginti su jaunesniais pacientais, ypač ankstyvuoju gydymo laikotarpiu. Vyresnius nei 65 metų pacientus reikia atidžiai stebėti, ar indukcinio gydymo metu nepasireiškia sunkių infekcijų.

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais, kvizartinibas gali sukelti toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, vartojant nėščioms moterims. Per 7 dienas iki gydymo VANFLYTA pradžios vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo. Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Paciento kortelė

Receptą išrašantis gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo VANFLYTA riziką. Kartu su kiekvienu receptu pacientui bus įteikiama paciento kortelė (pridedama prie vaistinio preparato pakuotės).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kvizartinibas ir jo aktyvus metabolitas AC886 *in vitro* daugiausiai metabolizuojami CYP3A.

Kitų vaistinių preparatų poveikis VANFLYTA

Stiprūs CYP3A / P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai

Kartu su vienkartinė VANFLYTA doze vartojant stiprų CYP3A/P-gp inhibitorių ketokonazolą (200 mg du kartus per parą 28 dienas) ir vienkartinę VANFLYTA dozę, didžiausia kvizartinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas po kreive (AUC_{inf}) padidėjo atitinkamai 1,17 karto ir 1,94 karto, o AC886 C_{max} ir AUC_{inf} sumažėjo atitinkamai 2,5 karto ir 1,18 karto, palyginti su vien VANFLYTA vartojimu. Apskaičiuota, kad esant pusiausvyrinei koncentracijai, kvizartinibo poveikis (C_{max} ir AUC_{0-24h}) padidėjo atitinkamai 1,86 karto ir 1,96 karto, o AC886 poveikis (C_{max} ir AUC_{0-24h}) sumažėjo atitinkamai 1,22 karto ir 1,17 karto. Dėl padidėjusios kvizartinibo ekspozicijos gali padidėti toksinio poveikio rizika.

Jeigu negalima išvengti vartojimo kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, VANFLYTA dozę reikia mažinti, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje. Išsamesnės informacijos apie dozės koregavimą žr. 4.2 skyriaus 3 lentelėje.

Visa dozė	Dozės mažinimas vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Stiprių CYP3A/P-gp inhibitorių pavyzdžiai: itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas, nefazodonas, telitromicinas ir antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai (Tam tikri ŽIV gydyti vartojami vaistai gali padidinti šalutinio poveikio riziką (pvz., ritonaviras) arba sumažinti VANFLYTA veiksmingumą (pvz., efavirenas arba etravirinas)).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai

Kartu su vienkartinė VANFLYTA doze vartojant vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių flukonazolą (200 mg du kartus per parą 28 dienas) ir vienkartinę VANFLYTA dozę, kvizartinibo ir AC886 C_{max} padidėjo atitinkamai 1,11 karto ir 1,02 karto, o AUC_{inf} – atitinkamai 1,20 karto ir 1,14 karto. Šis pokytis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai

Kartu su vienkartinė VANFLYTA doze vartojant vidutinio stiprumo CYP3A induktorių efavirenzą (įvadinis gydymas – 600 mg vieną kartą per parą 14 dienų), kvizartinibo C_{max} ir AUC_{inf} sumažėjo maždaug 1,18 karto ir 9,7 karto, palyginti su vien tik VANFLYTA vartojimu. AC886 C_{max} ir AUC_{inf} atitinkamai sumažėjo maždaug 3,1 karto ir 26 kartus (žr. 5.2 skyrių).

Dėl sumažėjusios kvizartinibo ekspozicijos gali sumažėti veiksmingumas. Reikia vengti VANFLYTA vartoti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais.

Stiprių CYP3A4 induktorių pavyzdžiai: apalutamidas, karbamazepinas, enzalutamidas, mitotanas, fenitoinas, rifampicinas ir tam tikri žoliniai vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, paprastoji jonažolė (dar vadinama *Hypericum perforatum*). Vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių pavyzdžiai: efavirenas, bozentanas, etravirinas, fenobarbitalis ir primidonas.

QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

Vartojant VANFLYTA kartu su kitais QT intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais, gali dar dažniau pailgėti QT intervalas. QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų pavyzdžiai apima, bet neapsiriboja, priešgrybelinius azolus, ondansetroną, granisetroną, azitromiciną, pentamidiną, doksicikliną, moksifloksaciną, atovakvoną, prochlorperaziną ir takrolimuzą. Vartoti QT intervalą ilginančius vaistinius preparatus kartu su VANFLYTA reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Protonų siurblio inhibitorius lansoprazolas sumažino kvizartinibo C_{max} 1,16 karto, o AUC_{inf} – 1,05 karto. Šis kvizartinibo absorbcijos sumažėjimas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

VANFLYTA poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P-glikoproteino (P-gp) substratai

Kartu vartojant kvizartinibo ir dabigatrano eteksilato (P-gp substrato), bendrojo ir laisvojo dabigatrano C_{max} padidėjo atitinkamai 1,12 karto ir 1,13 karto, o bendrojo ir laisvojo dabigatrano AUC_{inf} padidėjo atitinkamai 1,13 karto ir 1,11 karto (žr. 5.2 skyrių). Kvizartinibas yra silpnas P-gp inhibitorius, todėl P-gp substratus vartojant kartu su VANFLYTA dozės koreguoti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Per 7 dienas iki gydymo VANFLYTA pradžios vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą.

Vartojant nėščioms moterims, kvizartinibas gali sukelti toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių), todėl vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo.

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie kvizartinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, kvizartinibas gali sukelti toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, vartojant nėščioms moterims (žr. 5.3 skyrių).

VANFLYTA negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją reikia gydyti. Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar kvizartinibas arba jo aktyvūs metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Kadangi žindomiems vaikams gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų, moterims draudžiama žindyti gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 5 savaites po paskutinės dozės vartojimo (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Žmonių tyrimų duomenų apie kvizartinibo poveikį vaisingumui nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, gydymo VANFLYTA metu gali pablogėti moterų ir vyrų vaisingumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

VANFLYTA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (58,9 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (40,0 %), sumažėjęs hemoglobino kiekis (37,4 %), viduriavimas (37,0 %), pykinimas (34,0 %), pilvo skausmas (29,4 %), galvos skausmas (27,5 %), vėmimas (24,5 %) ir sumažėjęs neutrofilų skaičius (21,9 %).

Dažniausios 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjęs trombocitų skaičius (40 %), sumažėjęs hemoglobino kiekis (35,5 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (21,5 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (12,1 %), bakteremija (7,2 %) ir grybelinės infekcijos (5,7 %). Dažniausiai pasireiškiančios sunkios nepageidaujamos reakcijos VANFLYTA vartojimo grupėje buvo neutropenija (3,0 %), grybelinės infekcijos (2,3 %) ir herpes virusų sukeltos infekcijos (2,3 %). Nepageidaujamos reakcijos, sukėlusios mirtį, buvo grybelinės infekcijos (0,8 %) ir širdies sustojimas (0,4 %).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su VANFLYTA dozės nutraukimu, buvo neutropenija (10,6 %), trombocitopenija (4,5 %) ir pailgėjęs elektrokardiogramoje QT intervalas (2,6 %). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su dozės mažinimu, buvo neutropenija (9,1 %), trombocitopenija (4,5 %) ir pailgėjęs elektrokardiogramoje QT intervalas (3,8 %).

Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija, susijusi su visišku VANFLYTA nutraukimu, buvo trombocitopenija (1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

VANFLYTA saugumas buvo tiriamas atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą QuANTUM-First, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys naujai diagnozuota ŪML su FLT3-ITD mutacija.

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje OSK nepageidaujamos reakcijos grupuojamos pagal dažnį, pirmiausiai nurodant dažniausias reakcijas, vartojant šiuos apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių %	3 ar 4 laipsnio %	Dažnio kategorija (visų laipsnių)
Infekcijos ir infestacijos			
Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a	18,1	1,9	Labai dažnas
Grybelinės infekcijos ^b	15,1	5,7	Labai dažnas
Herpes virusų sukeltos infekcijos ^c	14,0	3,0	Labai dažnas
Bakteremija ^d	11,3	7,2	Labai dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Trombocitopenija ^e	40,0	40,0	Labai dažnas
Anemija ^e	37,4	35,5	Labai dažnas
Neutropenija ^e	21,9	21,5	Labai dažnas
Pancitopenija	2,6	2,3	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Sumažėjęs apetitas	17,4	4,9	Labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas ^f	27,5	0	Labai dažnas
Širdies sutrikimai			
Širdies sustojimas ^g	0,8	0,4	Nedažnas
Skilvelių virpėjimas ^g	0,4	0,4	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kraujavimas iš nosies	15,1	1,1	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas ^h	37,0	3,8	Labai dažnas
Pykinimas	34,0	1,5	Labai dažnas
Pilvo skausmas ⁱ	29,4	2,3	Labai dažnas
Vėmimas	24,5	0	Labai dažnas
Dispepsija	11,3	0,4	Labai dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs ALT aktyvumas ^e	58,9	12,1	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Edema ^j	18,9	0,4	Labai dažnas
Tyrimai			
QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje ^k	14,0	3,0	Labai dažnas

Standartinė chemoterapija = citarabinas (citozino arabinozidas) ir antraciklinas (daunorubicinas arba idarubicinas).

^a Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją, nazofaringitą, sinusitą, rinitą, tonzilitą, laringofaringitą, bakterinį faringitą, faringotonzilitą, virusinį faringitą ir ūminį sinusitą.

^b Grybelinės infekcijos apima burnos kandidozę, bronchų ir plaučių aspergiliozę, grybelinę infekciją, vulvovaginalinę kandidozę, Aspergillus infekciją, apatinių kvėpavimo takų grybelinę infekciją, burnos grybelinę infekciją, Candida infekciją, grybelinę odos infekciją, mukormikozę, burnos ertmės kandidozę, burnos aspergiliozę, kepenų grybelinę infekciją, kepenų ir blužnies kandidozę, onichomikozę, fungemiją, sisteminę kandidozę ir sisteminę mikozę.

^c Herpes virusų sukeltos infekcijos apima herpes virusų sukeltą burnos pažeidimą, juostinę pūslelinę, herpes viruso sukeltas infekcijas, paprastąjį herpesą, žmogaus herpes viruso 6 sukeltą infekciją, herpes virusų sukeltą lytinių organų pažeidimą ir pūslelinį dermatitą.

^d Bakteremijos apima bakteremiją, *Klebsiella* bakteremiją, stafilokokinę bakteremiją, enterokokinę bakteremiją, streptokokinę bakteremiją, su priemone susijusią bakteremiją, *Escherichia* bakteremiją, *Corynebacterium* bakteremiją ir *Pseudomonas* bakteremiją.

^e Terminai pagrįsti laboratoriniais duomenimis.

^f Galvos skausmas apima galvos skausmą, įtampos sukeltą galvos skausmą ir migreną.

^g Vienam tiriamajam pasireiškė du reiškiniai (skilvelių virpėjimas ir širdies sustojimas).

^h Viduriavimas apima viduriavimą ir hemoraginį viduriavimą.

ⁱ Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo diskomfortą, apatinės pilvo dalies skausmą ir skrandžio ir žarnyno skausmą.

^j Edema apima periferinę edemą, veido edemą, edemą, skysčių perteklių, generalizuotą edemą, periferinį patinimą, lokalizuotą edemą ir veido patinimą.

^k QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje apima QT intervalo pailgėjimą elektrokardiogramoje ir QT intervalo nukrypimą nuo normos elektrokardiogramoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Širdies sutrikimai

Kvizartinibas pailgina QT intervalą EKG. Bet kokio laipsnio QT intervalo pailgėjimo gydymo metu atsiradusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 14,0 % VANFLYTA gydytų pacientų, o 3,0 % pacientų pasireiškė 3 ar didesnio sunkumo laipsnio reakcijos. QT intervalo pailgėjimas buvo susijęs su dozės sumažinimu 10 (3,8 %) pacientų, laikinu dozės vartojimo nutraukimu 7 (2,6 %) pacientams ir vartojimo nutraukimu 2 (0,8 %) pacientams. Remiantis centrine EKG duomenų peržiūra, QTcF > 500 ms nustatyta 2,3 % pacientų. Dviem (0,8 %) VANFLYTA gydytiems pacientams pasireiškė širdies sustojimas su užfiksuotu skilvelių virpėjimu, vienam iš jų jis baigėsi mirtimi, abiem atvejais esant sunkiai hipokalemijai. Prieš pradėdant gydymą VANFLYTA ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramas, stebėti ir koreguoti hipokalemiją ir hipomagnezemiją. Apie dozės koregavimą pacientams, kuriems yra pailgėjęs QT intervalas, žr. 4.2 skyriuje.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Mirtinos infekcijos, vartojant kvizartinibą, dažniau pasireiškė senyviems pacientams (t. y., vyresniems nei 65 metų), palyginti su jaunesniais pacientais (13 %, palyginti su 5,7 %), ypač ankstyvuojų gydymo laikotarpiu.

Vyresnius nei 65 metų pacientus reikia atidžiai stebėti, ar indukcinio gydymo metu nepasireiškia sunkios infekcijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Žinomo priešnuodžio VANFLYTA perdozavimui nėra. Esant dideliame perdozavime, prireikus reikia taikyti palaikomąsias priemones, pvz., nutraukti gydymą, atlikti hematologinius tyrimus ir EKG, taip pat įvertinti elektrolitų kiekį serume ir kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie gali lemti QT intervalo pailgėjimą ir (arba) dvikryptę verpstinės skilvelinės tachikardijos pasireišimą. Pacientams turi būti taikoma simptominė ir palaikomoji priežiūra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX11

Veikimo mechanizmas

Kvizartinibas yra receptoriaus tirozino kinazės FLT3 inhibitorius. Kvizartinibas ir jo pagrindinis metabolitas AC886 konkurencingai su dideliu afiniškumu jungiasi prie FLT3 adozino trifosfato (ATF) jungiamosios kišenės. Kvizartinibas ir AC886 slopina FLT3 kinazės aktyvumą, užkirsdami

kelių receptoriaus autofosforilinimui, taip slopindami tolesnius receptoriaus FLT3 skleidžiamus signalus ir blokuodami nuo FLT3-ITD priklausomą ląstelių proliferaciją.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

QuANTUM-First ekspozicijos ir atsako analizė numatė nuo koncentracijos priklausomą QTcF intervalo pailgėjimą 24,1 ms (dvipusio 90 % pasikliautinojo intervalo (PI) viršutinė riba: 26,6 ms) esant pusiausvyrinės koncentracijos kvizartinibo C_{max} (53 mg) palaikomojo gydymo metu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kvizartinibo veiksmingumas ir saugumas, palyginti su placebo, buvo tiriamas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame III fazės tyrime QuANTUM-First. Tyrime dalyvavo 539 suaugę 18-75 metų pacientai (25 % buvo 65 metų ir vyresni), kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML su FLT3-ITD mutacija, kaip nustatyta prospektyviai atliekant klinikinį tyrimą. Pacientai atsitiktinių imčių būdu (1:1) buvo atrinkti vartoti VANFLYTA 35,4 mg vieną kartą per parą (n = 268) arba placebo (n = 271) dvi savaites kiekvieno ciklo metu kartu su standartine chemoterapija (indukcinis gydymas, po kurio atsako sulaukusiems pacientams taikomas konsoliduojantis gydymas), po kurios skiriamas palaikomasis gydymas vienu VANFLYTA vaistiniu preparatu (26,5 mg vieną kartą per parą dvi savaites ir po to 53 mg vieną kartą per parą) arba placebo iki 36 ciklų (28 dienos viename cikle).

Pacientams buvo skirta iki 2 indukcinės chemoterapijos ciklų (arba daunorubicinas 1, 2 ir 3 dienomis, arba idarubicinas 1, 2 ir 3 dienomis ir citarabinas 7 dienas), po kurių buvo taikomas gydymas po remisijos, kurį sudarė iki 4 konsoliduojančios chemoterapijos ciklų ir (arba) HKLT. Konsoliduojančią chemoterapiją sudarė citarabinas 1, 3 ir 5 dienomis. Pacientams, kuriems po to buvo taikoma HKLT, tyrimo gydymas buvo nutrauktas, likus 7 dienoms iki paruošimo transplantacijai režimo pradžios. Daunorubicino, idarubicino ir citarabino dozavimo rekomendacijos pateikiamos preparato charakteristikų santraukoje.

Abi atsitiktinių imčių būdu atrinktos gydymo grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinius demografinius duomenis, ligos charakteristikas ir stratifikacijos veiksnius. Iš 539 pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (20-75 metų intervalas), 26,1 % kvizartinibo grupės pacientų ir 24 % placebo grupės pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 54,5 % pacientų buvo moterys ir 45,5 % – vyrai; 59,7 % pacientų buvo baltodžiai, 29,3 % – azijiečiai, 1,3 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai ir 9,7 % – kitų rasių. Aštuoniasdešimt keturių procentų pacientų pradinė funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę buvo 0 arba 1. Daugumos pacientų (72,4 %) pradinio įvertinimo metu citogenetinė rizika buvo vidutinė. 35,6 % pacientų FLT3-ITD variantų alelių dažnis (angl. *variant allele frequency*, VAF) buvo 3-25 %, 52,1 % pacientų – didesnis nei 25-50 %, o 12,1 % pacientų – didesnis nei 50 %.

Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo bendras išgyvenamumas (BI), apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Tyrimas parodė, kad statistiškai reikšmingai pagerėjo kvizartinibo grupės BI (žr. 5 lentelę ir 1 pav.). Tyrimo stebėjimo trukmės mediana buvo 39,2 mėnesio.

Nustatytas skirtumas tarp kvizartinibo ir placebo grupės pagal išgyvenamumo rodiklį įvertčius (95 % PI) 12, 24, 36 ir 48 mėnesių orientaciniais laiko momentais (žr. 5 lentelę).

Visiškos remisijos (VR) dažnis [95 % PI] vartojant kvizartinibą buvo 54,9 % (147 iš 268) [48,7; 60,9], palyginti su 55,4 % (150 iš 271) [49,2; 61,4] vartojant placebo.

5 lentelė. QuANTUM-First veiksmingumo rezultatai (ketinama gydyti (angl. *intent-to-treat*) populiacija)

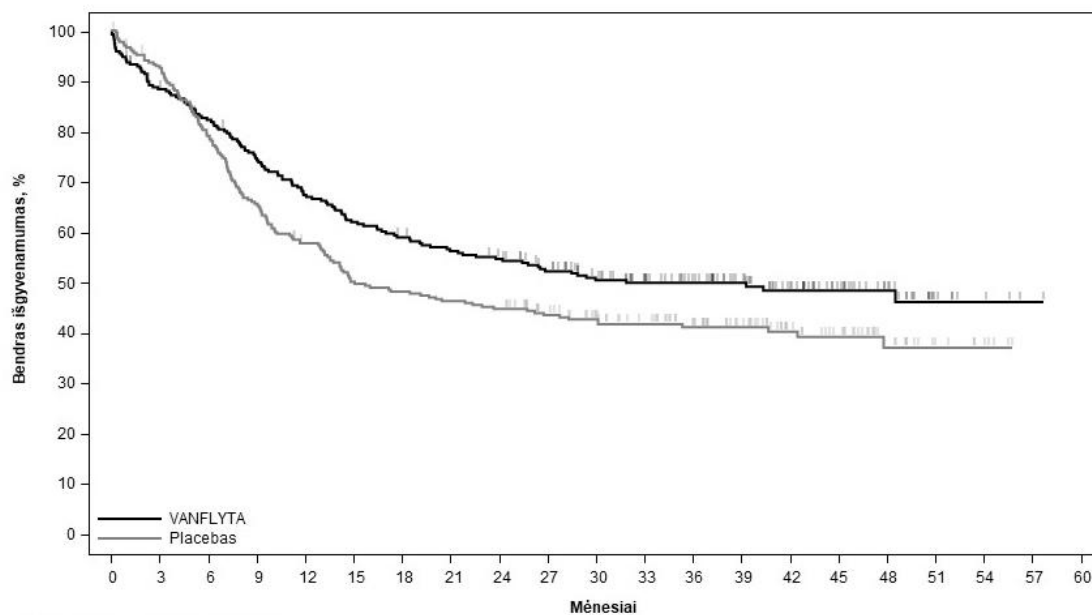
	Kvizartinibas N = 268	Placebas N = 271
BI (mėnesiai)		
Mediana (95 % PI) ^a	31,9 (21,0; NĮ)	15,1 (13,2; 26,2)
RS ^b palyginti su placebo (95 % PI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p vertė (dvipusis stratifikuotas <i>log-rank</i> testas)	0,0324	
BI rodiklis (%) (95 % PI)^a		
12 mėnesių	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 mėnesiai	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 mėnesių	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 mėnesių	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

PI = pasikliautinasis intervalas; NĮ = neįvertinama

^a Kaplan-Meier įvertis

^b Rizikos santykis (RS) nustatytas remiantis stratifikuotu Cox regresijos modeliu.

1 pav. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės tyrime QuANTUM-First



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

VANFLYTA	268	233	216	195	176	162	153	145	139	126	110	96	83	68	53	36	24	8	4	1	0
Placebas	271	249	211	175	151	131	126	121	117	103	91	81	70	56	39	31	17	8	5	0	0

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti VANFLYTA tyrimų su vienu arba daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ūminei mieloidinei leukemijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kvizartinibo ir jo aktyvaus metabolito AC886 farmakokinetika buvo vertinama sveikiems suaugusiems tiriamiesiems (vienkartinė dozė) ir pacientams, sergantiems naujai diagnozuota ŪML (susidarus pusiausvyrinei koncentracijai).

Absorbicija

Absolūtus kvizartinibo biologinis prieinamumas vartojant tabletes buvo 71 %. Išgėrus vaistinio preparato nevalgius sveikiems savanoriams, laikas iki didžiausios kvizartinibo ir AC886 koncentracijos (t_{max} mediana), matuojamas po dozės vartojimo, buvo atitinkamai maždaug 4 valandos (2-8 val. intervalas) ir 5-6 valandos (4-120 val. intervalas).

Sveikiems savanoriams vartojant kvizartinibą su maistu, kvizartinibo C_{max} sumažėjo 1,09 karto, AUC_{inf} padidėjo 1,08 karto, o t_{max} buvo uždelsta dvi valandas. Šie ekspozicijos pokyčiai nėra laikomi kliniškai reikšmingais. VANFLYTA galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Remiantis populiacijos farmakokinetiniu modeliavimu pacientams, kuriems naujai diagnozuota ŪML, vartojant 35,4 mg per parą dozę, apskaičiuota, kad esant pusiausvyrinei koncentracijai indukcinio gydymo metu kvizartinibo ir AC886 C_{max} geometrinis vidurkis (% VK) yra atitinkamai 140 ng/ml (71 %) ir 163 ng/ml (52 %), o AUC_{0-24h} geometrinis vidurkis (% VK) yra atitinkamai 2 680 ng•h/ml (85 %) ir 3 590 ng•h/ml (51 %).

Konsoliduojančio gydymo metu vartojant 35,4 mg per parą dozę, apskaičiuota, kad esant pusiausvyrinei koncentracijai kvizartinibo ir AC886 C_{max} geometrinis vidurkis (% VK) yra atitinkamai 204 ng/ml (64 %) ir 172 ng/ml (47 %), o AUC_{0-24h} geometrinis vidurkis (% VK) yra atitinkamai 3 930 ng•h/ml (78 %) ir 3 800 ng•h/ml (46 %).

Palaikomojo gydymo metu vartojant 53 mg per parą dozę, apskaičiuota, kad esant pusiausvyrinei koncentracijai kvizartinibo ir AC886 C_{max} geometrinis vidurkis (% VK) yra atitinkamai 529 ng/ml (60 %) ir 262 ng/ml (48 %), o AUC_{0-24h} geometrinis vidurkis (% VK) yra atitinkamai 10 200 ng•h/ml (75 %) ir 5 790 ng•h/ml (46 %).

Pasiskirstymas

In vitro kvizartinibo ir AC886 junginasis prie žmogaus plazmos baltymų yra 99 % arba didesnis.

Kvizartinibo ir AC886 santykis kraujyje ir plazmoje priklauso nuo koncentracijos, o tai rodo pasiskirstymo eritrocituose prisotinimą. Esant kliniškai svarbiai koncentracijai plazmoje, kvizartinibo kiekio kraujyje ir plazmoje santykis yra apie 1,3, o AC886 – apie 2,8. AC886 kiekio kraujyje ir plazmoje santykis taip pat priklauso nuo hematokrito, esant didesniai hematokrito kiekiui, jis paprastai yra didesnis.

Apskaičiuota, kad sveikų asmenų kvizartinibo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (% VK) yra 275 l (17 %).

Biotransformacija

Kvizartinibą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4 ir CYP3A5 *in vitro* oksidaciniais būdais, taip susidaro aktyvus metabolitas AC886, kurį toliau metabolizuoja CYP3A4 ir CYP3A5. Palaikomojo gydymo metu esant pusiausvyrinei koncentracijai, AC886 ir kvizartinibo AUC_{0-24h} santykis buvo 0,57.

Eliminacija

Pacientams, kuriems naujai diagnozuota ŪML, kvizartinibo ir AC886 efektyvaus pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) mediana (SN) yra atitinkamai 81 val. (73) ir 136 val. (113). Kvizartinibo ir AC886 kaupimosi rodiklių (AUC_{0-24h}) mediana (SN) buvo atitinkamai 5,4 (4,4) ir 8,7 (6,8).

Kvizartinibas ir jo metabolitai daugiausia šalinami per kepenis ir tulžį, o išsiskiria daugiausia su išmatomis (76,3 % per burną suvartotos radioaktyviosios dozės). Nepakitęs kvizartinibas su išmatomis sudarė maždaug 4 % per burną suvartotos radioaktyviosios dozės. Per inkstus pašalinama nedidelė suvartotos radioaktyviosios dozės dalis (< 2 %).

Nustatyta, kad sveikų asmenų kvizartinibo bendro organizmo klirensa (KL) geometrinis vidurkis (% VK) yra 2,23 l/h (29 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kvizartinibo ir AC886 kinetika buvo tiesinė, kai sveikiems žmonėms buvo skiriama 26,5-79,5 mg, o sergantiesiems ŪML – 17,7-53 mg dozė.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius (18-91 metai), rasė, lytis, kūno svoris arba inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-89 ml/min., apskaičiuotas pagal Cockcroft-Gault formulę) neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kvizartinibo ir AC886 ekspozicijai.

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimai

Nešikliai

In vitro tyrimai parodė, kad kvizartinibas yra P-gp substratas, bet nėra BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ar MRP2 substratas. AC886 yra BCRP substratas, bet nėra OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ar MRP2 substratas. Tačiau vartojant vienkartinę kvizartinibo dozę kartu su stipriu CYP3A ir P-gp inhibitoriumi ketokonazolu, kvizartinibo C_{max} padidėjo maždaug 1,17 karto, o tai rodo, kad P-gp poveikis yra minimalus. Kadangi vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, iš kurių daugelis taip pat slopina P-gp, dozę reikia koreguoti, P-gp inhibitorių dozės specialiai koreguoti nereikia.

Uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT)1A1 substratai

Kvizartinibas slopina UGT1A1, jo *in vitro* apskaičiuotasis K_i yra 0,78 μ M. Remiantis fiziologiškai pagrįsta farmakokinetine (PBPk) analize, prognozuojama, kad kvizartinibas 1,03 karto padidins raltegraviro (UGT1A1 substrato) C_{max} ir AUC_{inf} , tai nėra laikoma kliniškai reikšminga.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vienkartinės dozės (26,5 mg) 1 fazės tyrimo metu buvo vertinama kvizartinibo ir AC886 farmakokinetika tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*), ir lyginama su tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Kvizartinibo ir AC886 ekspozicija (C_{max} ir AUC_{inf}) buvo panaši (≤ 30 % skirtumas) visose grupėse. Kepenų funkcijos sutrikimas neveikia kvizartinibo ir AC886 jungimosi su baltymais. Todėl kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kvizartinibo ir AC886 ekspozicijai.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti, todėl šiems pacientams VANFLYTA vartoti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos sutrikimas

ŪML sergančių pacientų, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-89 ml/min), populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad inkstų funkcija neturėjo įtakos kvizartinibo ir AC886 klirensui. Todėl lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kvizartinibo ir AC886 ekspozicijai. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti, todėl šiems pacientams VANFLYTA vartoti nerekomenduojama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksiškumo tyrimų metu kvizartinibo mutageniškumą parodė atvirkštinės bakterijų mutacijos testas, tačiau neparodė žinduolių ląstelių mutacijos (timidino kinazės pelių limfomoje) testas arba *in vivo* transgeninio graužiko mutacijos testas. Kvizartinibas neturėjo klastogeninio poveikio ir nesukėlė poliploidijos chromosomų aberacijų analizės metu, taip pat nebuvo klastogeniškas ar aneuginiškas atliekant vienkartinės žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą. Po 28 dienas trukusio kartotinių dozių vartojimo žiurkėms *in vivo* atlikus kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą, rezultatai buvo nevienareikšmiai. Davus vienkartinę didesnę dozę, gautas neigiamas rezultatas.

Kvizartinibo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Tačiau atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir beždžionėmis, nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų ir patelių reprodukcinei sistemai. Žiurkių patelėms nustatyta kiaušidžių cistų ir makšties gleivinės pakitimų, duodant dozes, maždaug 10 kartų didesnes už žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD), remiantis AUC. Beždžionių patelėms nustatyta gimdos, kiaušidžių ir makšties atrofija, duodant dozes, maždaug 0,3 karto didesnes už ŽRD, remiantis AUC. Atitinkama nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) šių pokyčių atžvilgiu buvo atitinkamai 1,5 karto ir 0,1 karto didesnė už ŽRD, remiantis AUC. Žiurkių patinams nustatyta sėklidžių sėklos kanalėlių degeneracija ir sutrikęs sėklos išsiskyrimas, duodant dozes, maždaug 8 kartus didesnes už ŽRD, remiantis AUC. Beždžionių patinams nustatytas sumažėjęs lytinių ląstelių kiekis sėklidėse, duodant dozes, maždaug 0,5 karto didesnes už ŽRD, remiantis AUC. Atitinkama NOAEL šių pokyčių atžvilgiu buvo atitinkamai 1,4 karto ir 0,1 karto didesnė už ŽRD, remiantis AUC. Po keturių savaičių sveikimo laikotarpio visi šie reiškiniai, išskyrus makšties gleivinės pakitimus žiurkių patelėms, praėjo.

Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų metu nustatytas embriono ir vaisiaus mirtingumas bei padažnėjęs poimplantacinis persileidimas, duodant vaikingoms patelėms toksiškas dozes. Nustatytas toksinis poveikis vaisiui (mažesnis vaisiaus svoris, poveikis skeleto kaulėjimui) ir teratogeninis poveikis (vaisiaus anomalijos, įskaitant edemą), duodant dozes, maždaug 3 kartus didesnes už ŽRD, remiantis AUC. NOAEL buvo 0,5 karto didesnis už ŽRD, remiantis AUC. Kvizartinibas laikomas galimai teratogenišku.

Toksinio poveikio gyvūnams tyrimai

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, nustatytas toksinis poveikis kraujodaros ir limfoidiniams organams, įskaitant sumažėjusį periferinio kraujo ląstelių kiekį ir kaulų čiulpų ląstelių kiekį; toksinis poveikis kepenims, įskaitant padidėjusį aminoransferazių aktyvumą, kepenų ląstelių nekrozę ir dvimačių kristalų nusėdimą (šunims); toksinis poveikis inkstams, įskaitant kanalėlių bazofiliją ir dvimačių kristalų nusėdimą (žiurkių patinams). Šie pokyčiai nustatyti atitinkamai maždaug 0,4 karto, 0,4 karto ir 9 kartus viršijant ŽRD, remiantis AUC. Atitinkamos NOAEL vertės buvo maždaug 0,1 karto, 0,1 karto ir 1,5 karto didesnės už ŽRD, remiantis AUC.

Farmakologiniai saugumo tyrimai *in vitro* ir su gyvūnais

Atliekant širdies ir kraujagyslių saugumo farmakologinius tyrimus su krabaėdėmis makakomis, kvizartinibas sukėlė QT pailgėjimą, esant maždaug 2 kartus didesnėms už ŽRD dozėms, t. y., 53 mg per parą, remiantis C_{max} . NOAEL buvo maždaug 0,4 karto didesnė už ŽRD, remiantis C_{max} . Kvizartinibas pirmiausia slopino I_{Ks} , o didžiausias slopinimas siekė 67,5 % esant 2,9 μ M. AC886 didžiausias I_{Ks} slopinimas buvo 26,9 % esant 2,9 μ M. Kvizartinibas ir AC886, esant 3 μ M koncentracijai, statistiškai reikšmingai (atitinkamai 16,4 % ir 12,0 %) slopino širdies kalio kanalų (hERG) sroves. Nei kvizartinibas, nei AC886 neslopino I_{Na} , I_{Na-L} ir I_{Ca-L} , esant bet kokiai tirtajai koncentracijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys

Hidroksipropilbetadeksas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Magnio stearatas

Dengianti plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Talkas (E553b)
Triacetinas (E1518)
Titano dioksidas (E171)

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys

Hidroksipropilbetadeksas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Magnio stearatas

Dengianti plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Talkas (E553b)
Triacetinas (E1518)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliumininės / aliumininės perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės.

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės

Dėžutėse yra 14 x 1 arba 28 x 1 plėvele dengtos tabletės.

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės

Dėžutėse yra 14 x 1, 28 x 1 arba 56 x 1 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/23/1768/001-005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas VANFLYTA į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti informavimo programos turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su kompetentinga nacionaline institucija.

Informavimo programos tikslas – geriau informuoti vaistinį preparatą skiriančią asmenį ir pacientą ir (arba) jį prižiūrintį asmenį apie sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su QTc intervalo pailgėjimu, riziką bei apie veiksmus, kurių reikia imtis, kad būtų sumažinta ši rizika VANFLYTA gydomiems pacientams.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas VANFLYTA, visiems sveikatos priežiūros specialistams, pacientams ir (arba) prižiūrintiems asmenims, ketinantiems skirti, išduoti arba vartoti VANFLYTA, būtų pateikiamas šis informacinės medžiagos rinkinys:

- Gydytojui skirta mokomoji medžiaga
- Pacientui skirtos informacijos rinkinys

Gydytojui skirta mokomoji medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams

Rekomendacijose sveikatos priežiūros specialistams bus šie pagrindiniai elementai:

- Kvizartinibo sukeltų sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su QTc intervalo pailgėjimu, aprašymas;
- Išsamus rekomenduojamo VANFLYTA dozavimo režimo aprašymas: pradinė dozė ir dozės didinimo kriterijai;
- Išsamus VANFLYTA vartojimo laikino nutraukimo, dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo, remiantis QTc intervalo trukme, aprašymas;
- VANFLYTA dozės koregavimas, jei kartu vartojami stiprūs CYP3A inhibitoriai;
- Kitų vaistinių preparatų, ilginančių QTc intervalą, vartojimo kartu kontrolė;
- EKG stebėjimo dažnis;
- Elektrolitų kiekio serume stebėjimas ir kontrolė.

Pacientui skirtos informacijos rinkinys:

- Pakuotės lapelis
- Paciento kortelė

Paciento kortelėje bus šie pagrindiniai elementai:

- Įspėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, kad gydymas VANFLYTA gali padidinti sunkių SNR, susijusių su QTc intervalo pailgėjimu, riziką;
- Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams, nedalyvaujantiems nuolatinėje pacientų priežiūroje, apie pacientų gydymą, susijusį su QTc intervalo pailgėjimu;
- Svarbi informacija pacientams ir (arba) prižiūrintiems asmenims apie sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su QTc intervalo pailgėjimu, požymius arba simptomus ir apie tai, kada reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą;
- VANFLYTA skiriančio asmens kontaktiniai duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės
kvizartinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 17,7 mg kvizartinibo (dihidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/23/1768/001 14 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/23/1768/002 28 x 1 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

vanflyta 17,7 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VANFLYTA 17,7 mg tabletės
kvizartinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės
kvizartinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 26,5 mg kvizartinibo (dihidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1768/003 14 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/23/1768/004 28 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/23/1768/005 56 x 1 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

vanflyta 26,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VANFLYTA 26,5 mg tabletės
kvizartinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PACIENTO KORTELĖ

PACIENTO KORTELĖ

VANFLYTA

kvizartinibas

- Visada turėkite šią kortelę su savimi.
- Šioje kortelėje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti, prieš vartodami VANFLYTA ir gydymo VANFLYTA metu.
- Prieš bet kokią medicininę intervenciją arba gydymą parodykite šią kortelę gydytojui, vaistininkui arba chirurgui.

Paciento informacija

Paciento vardas, pavardė:

Gimimo data:

Prireikus neatidėliotinos pagalbos, prašome kreiptis:

Vardas, pavardė:

Tel. Nr.

Gydymo informacija

(Pildo gydytojas arba pacientas)

Buvo skirta vartoti vieną kartą per parą tokią VANFLYTA dozę: mg

Gydymas pradėtas/ (MMMM m. {mėnesio} mėn.)

Vaistą skiriančio asmens informacija

(Pildo gydytojas arba pacientas)

Prireikus daugiau informacijos arba neatidėliotinos pagalbos, prašome kreiptis:

Gydytojo vardas, pavardė:

Tel. Nr.

Pakuotės lapelis: svarbi informacija pacientui

VANFLYTA gali sukelti nenormalų širdies elektrinį aktyvumą, vadinamą „pailgėjusiu QT intervalu“, dėl kurio gali pasireikšti gyvybei pavojingų širdies ritmo sutrikimų. Todėl labai svarbu reguliariai tikrinti Jūsų širdies elektrinį aktyvumą atliekant elektrokardiogramą (EKG).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu:

- Juntate galvos svaigimą, sukimąsi arba alpulį.
- Juntate širdies ritmo pakitimą, pvz., smarkų plakimą arba nenormalų pulsą. Galite justti, kad Jūsų širdis plaka per greitai, tačiau galite justti ir labiau nespecifinį arba nežymų pakitimą.
- Nualpote arba netekote sąmonės, net jei tai truko tik labai trumpai, pvz., kelias sekundes.
- Jūs viduriuojate arba vemiate arba negebate suvalgyti arba išgerti pakankamo kiekio maisto arba skysčių.
- Pajutote bet kokį kitą staigų savo savijautos pakitimą.
- Jūsų vartojamus vaistus keičia ne VANFLYTA skiriantis, o kitas gydytojas.

Prieš pradėdami vartoti VANFLYTA kartu su kitais vaistais, įskaitant nereceptinius vaistus arba papildus, pasitarkite su gydytoju, nes jie gali didinti QTc intervalo pailgėjimo riziką.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams

VANFLYTA susijęs su pailgėjusiu QT intervalu, dėl to gali padidėti skilvelinės aritmijos arba dvikryptės verpstinės skilvelinės tachikardijos rizika.

- Laikinais nutraukite VANFLYTA vartojimą, jeigu QTcF yra ≥ 501 ms ir visiškai nutraukite vartojimą, jeigu jis yra susijęs su dvikrypte verpstine skilveline tachikardija, polimorfine skilveline tachikardija arba gyvybei pavojingos aritmijos požymiais ir (arba) simptomais. VANFLYTA draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra ilgo QT intervalo sindromas.
- Gydymo VANFLYTA metu tikrinkite elektrolitų kiekį serume ir, jei reikia, koreguokite hipokalemiją ir hipomagnezemiją.
- Venkite skirti nebūtinus vaistus, kurie ilgina QT intervalą. Jeigu to išvengti negalima, dažnai atlikite EKG.
- Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti VANFLYTA dozę.

Daugiau informacijos pateikiama preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. paciento informaciniame lapelyje.

Daiichi-Sankyo (logotipas)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės

kvizartinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra VANFLYTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VANFLYTA
3. Kaip vartoti VANFLYTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VANFLYTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra VANFLYTA ir kam jis vartojamas

Kas yra VANFLYTA

VANFLYTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos kvizartinibo. Tai yra tam tikro tipo vaistas nuo vėžio, vadinamas „baltymų kinazės inhibitoriumi“. Vaistas vartojamas kartu su chemoterapija suaugusiesiems, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (ŪML, tam tikro tipo kraujo vėžiu) su FLT3 geno, vadinamo „FLT3-ITD“, mutacija (pakitimu), gydyti. Gydyimą VANFLYTA taip pat galima tęsti, kai pacientai pakankamai atsigauna po kaulų čiulpu transplantacijos.

Gydytojas prieš tai patikrins Jūsų vėžines ląsteles, ar FLT3 gene yra pakitimų ieškodamas FLT3-ITD, kad įsitikintų, jog VANFLYTA Jums tinka.

Kaip veikia VANFLYTA

Sergant ŪML, organizme pagaminamas didelis kiekis nenormalių baltųjų kraujo ląstelių, kurios nesubręsta ir netampa sveikomis ląstelėmis. VANFLYTA veikia blokuodamas baltymų, vadinamų „tirozino kinazėmis“, veikimą šiose nenormaliose ląstelėse. Tai sulėtina arba sustabdo nekontroliuojamą nenormalių ląstelių dalijimąsi ir augimą bei padeda nebrandžioms ląstelėms išaugti normaliomis ląstelėmis.

2. Kas žinotina prieš vartojant VANFLYTA

VANFLYTA vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija kvizartinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad Jums yra alergija, pasitarkite su gydytoju;
- jei gimėte turėdami širdies sutrikimą, vadinamą „ilgo QT intervalo sindromu“ (sutrikusį širdies elektrinį aktyvumą, veikiantį širdies ritmą);

- jeigu žindote kūdikį (žr. „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti VANFLYTA:

- jeigu Jums yra arba yra buvę širdies sutrikimų, įskaitant aritmiją (sutrikusį širdies ritmą), miokardo infarktą (širdies priepuolis) per 6 mėnesius, stazinį širdies nepakankamumą (širdis veikia nepakankamai gerai), nekontroliuojamą krūtinės anginą (krūtinės skausmas) arba nekontroliuojamą hipertenziją (per aukštas kraujospūdis);
- jeigu Jums yra sąkė, kad Jums yra sumažėjusi kalio arba magnio koncentracija kraujyje;
- jeigu vartojate vaistus, kurie gali pailginti QT intervalą (nereguliarus širdies ritmas; žr. „Kiti vaistai ir VANFLYTA“);
- jeigu vartojate stiprius CYP3A inhibitorius (žr. „Kiti vaistai ir VANFLYTA“);
- jeigu Jums yra arba yra buvęs karščiavimas, kosulys, krūtinės skausmas, dusulys, nuovargis arba skausmas šlapinantis.

Stebėjimas gydymo VANFLYTA metu

Kraujo tyrimai

Gydymo VANFLYTA metu gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) kiekį kraujyje bei elektrolitų (pvz., tokių druskų kaip natrio, kalio, magnio, kalcio, chlorido ir hidrokarbonato kraujyje) kiekį. Jeigu viduriuojate ar vemiate, gydytojas elektrolitų kiekį Jums tikrins dažniau.

Elektrokardiograma

Prieš pradėdami gydymą ir gydymo metu gydytojas patikrins Jūsų širdies veiklą atlikdamas elektrokardiogramą (EKG), kad patikrintų, ar Jūsų širdis plaka normaliai. Iš pradžių EKG bus atliekama kas savaitę, o po to rečiau, kaip nuspręs gydytojas. Jeigu vartojate kitų vaistų, kurie ilgina QT intervalą, gydytojas tikrins Jūsų širdies veiklą dažniau (žr. „Kiti vaistai ir VANFLYTA“).

Vyresnių nei 65 metų pacientų infekcijos

Senyviems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, kyla didesnė labai sunkių infekcijų rizika, ypač ankstyvuojų gydymo laikotarpiu. Jei esate vyresni nei 65 metų amžiaus, būsite atidžiai stebimi dėl sunkių infekcijų atsiradimo indukcinio gydymo metu.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams arba paaugliams, nes nepakanka informacijos apie vartojimą šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir VANFLYTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus, įsigytus be recepto, vitaminus, antacidinius vaistus (vaistus nuo rėmens ir skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus) bei vaistažolių papildus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikalinga dėl to, kad kai kurie vaistai gali turėti įtakos VANFLYTA poveikiui.

Pavyzdžiui, toliau nurodyti vaistai gali didinti VANFLYTA šalutinio poveikio riziką, didindami šio vaisto koncentraciją kraujyje:

- tam tikri vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti, pvz., itrakonazolas, pozakonazolas arba vorikonazolas;
- tam tikri antibiotikai, pvz., klaritromicinas ar telitromicinas;
- nefazodonas – vaistas, vartojamas sunkiai depresijai gydyti.

Toliau nurodyti vaistai gali mažinti VANFLYTA veiksmingumą:

- tam tikri vaistai, vartojami tuberkuliozei gydyti, pvz., rifampicinas;
- tam tikri vaistai, vartojami priepuoliams arba epilepsijai gydyti, pvz., karbamazepinas, primidonas, fenobarbitalis arba fenitoinas;
- tam tikri vaistai, vartojami prostatos vėžiui gydyti, pavyzdžiui, apalutamidas ir enzalutamidas;
- mitotanas – vaistas, vartojamas antinksčių navikų simptomams gydyti;

- bozentanas – vaistas, vartojamas aukštam kraujospūdžiui plaučiuose (plaučių arterinei hipertenzijai) gydyti;
- jonažolės vaistinis preparatas (*Hypericum perforatum*) – žolinis preparatas, vartojamas nerimui ir lengvai depresijai gydyti.

Kai kurie vaistai, vartojami ŽIV gydyti, gali padidinti šalutinio poveikio riziką (pvz., ritonaviras) arba sumažinti VANFLYTA veiksmingumą (pvz., efavirenzas arba etravirinas).

QT intervalą ilginantys vaistai

VANFLYTA vartojant kartu su kitais vaistais, ilginančiais QT intervalą, gali dar labiau padidėti QT intervalo pailgėjimo rizika. QT intervalą ilginančių vaistų pavyzdžiai apima, bet neapsiriboja, priešgrybelinius azolus, ondansetroną, granisetroną, azitromiciną, pentamidiną, doksicikliną, moksifloksaciną, atovakvoną, prochlorperaziną ir takrolimuzą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Nėštumo metu VANFLYTA vartoti negalima. Taip yra todėl, kad jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Per 7 dienas iki vaisto vartojimo pradžios moterims, kurios gali pastoti, rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo nutraukimo. Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 4 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Žindymo laikotarpis

Gydymo VANFLYTA metu ir paskui bent 5 savaites po gydymo nutraukimo žindyti negalima. Žindyti negalima dėl to, kad nežinoma, ar VANFLYTA išsiskiria į motinos pieną (žr. „VANFLYTA vartoti draudžiama“).

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vaisingumas

VANFLYTA gali mažinti moterų ir vyrų vaisingumą. Prieš pradėdant gydymą, turite aptarti tai su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

VANFLYTA gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

3. Kaip vartoti VANFLYTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek VANFLYTA reikia vartoti

Gydytojas arba vaistininkas Jums tiksliai nurodys, kiek VANFLYTA reikia vartoti. Nekeiskite dozės arba nenutraukite VANFLYTA vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Paprastai pradėsite vartoti po 35,4 mg (dvi 17,7 mg tabletės) vieną kartą per parą 2 savaites kiekvieno chemoterapijos ciklo metu. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 53 mg, vartojama vieną kartą per parą.

Jeigu vartojate tam tikrus kitus vaistus, gydytojas gali iš pradžių Jums skirti vartoti mažesnę dozę – vieną 17,7 mg tabletę vieną kartą per parą.

Pasibaigus chemoterapijai, gydytojas gali pakeisti dozę į vieną 26,5 mg tabletę vieną kartą per parą 2 savaites, o vėliau dozę padidinti iki 53 mg (dvi 26,5 mg tabletės) vieną kartą per parą, priklausomai nuo to, kaip reaguosite į VANFLYTA.

Gydytojas gali laikinai nutraukti gydymą arba keisti dozę, atsižvelgdamas į kraujo tyrimus, šalutinį poveikį arba kitus vaistus, kuriuos galbūt vartojate.

Jeigu Jums taikoma kamieninių ląstelių transplantacija, gydytojas nutrauks Jūsų gydymą. Gydytojas Jums nurodys, kada nustoti vartoti vaistą ir kada jį vėl pradėti vartoti.

Šio vaisto vartojimas

- VANFLYTA vartokite per burną su maistu arba nevalgę.
- Vartokite VANFLYTA kasdien maždaug tuo pat metu. Tai padės Jums prisiminti pavartoti vaistą.
- Jeigu pavartoję šio vaisto vemiame, nevartokite daugiau tablečių iki numatyto kitos dozės vartojimo laiko.

Kiek laiko vartoti VANFLYTA

Toliau vartokite VANFLYTA tiek laiko, kiek gydytojas nurodė. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę, kad patikrintų, ar gydymas toliau veikia.

Jeigu kiltų klausimų, kiek laiko vartoti VANFLYTA, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę VANFLYTA dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote daugiau tablečių nei reikia arba kitas asmuo atsitiktinai pavartojo Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę ir su savimi turėkite pakuotės lapelį. Gali reikėti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti VANFLYTA

Pamiršę pavartoti VANFLYTA, vartokite jį kiek galima greičiau tą pačią dieną. Vartokite kitą dozę įprastu metu kitą dieną.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti VANFLYTA

Nutraukus gydymą VANFLYTA, Jūsų būklė gali pablogėti. Negalima nustoti vartoti šio vaisto, kol nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

- juntate galvos svaigimą, sukimąsi arba alpulį. Tai gali būti širdies sutrikimo, vadinamo „pailgėjusiu QT intervalu“ (sutrikusio širdies elektrinio aktyvumo, veikiančio širdies ritmą), požymiai;

- karščiavimas, kosulys, krūtinės skausmas, dusulys, nuovargis arba skausmas šlapinantis. Tai gali būti infekcijos arba febrilios neutropenijos (mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus su karščiavimu) požymiai.

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (nuo normos nukrypę kepenų fermentų rezultatai);
- Trombocitopenija (mažas trombocitų skaičius kraujyje);
- Anemija (mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius);
- Neutropenija (mažas neutrofilų – tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių – skaičius);
- Viduriavimas;
- Pykinimas (pykinimo pojūtis);
- Pilvo (skrandžio) skausmas;
- Galvos skausmas;
- Vėmimas;
- Edema (veido, rankų ir kojų patinimas);
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (nosies ir gerklės infekcijos);
- Sumažėjęs apetitas;
- Kraujavimas iš nosies (sunkus kraujavimas iš nosies);
- Grybelinės infekcijos;
- Herpes virusų sukeltos infekcijos;
- Dispepsija (nevirškinimas);
- Bakteremija (bakterijos kraujyje).

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Pancitopenija (mažas visų tipų kraujo ląstelių skaičius).

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Širdies sustojimas (širdis nustoja plakti);
- Skilvelių virpėjimas (pavojingi, nereguliarūs ir nekoordinuoti apatinių širdies kamerų susitraukimai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti VANFLYTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus bet kokią pakuotės pažeidimą ar bandymo atidaryti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

VANFLYTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kvizartinibas.
VANFLYTA 17,7 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 17,7 mg kvizartinibo (dihidrochlorido pavidalu).
VANFLYTA 26,5 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 26,5 mg kvizartinibo (dihidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra
VANFLYTA 17,7 mg:
Tabletės branduolys: hidroksipropilbetadeksas, mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas
Dengianti plėvelė: hipromeliozė, talkas, triacetinas, titano dioksidas
VANFLYTA 26,5 mg:
Tabletės branduolys: hidroksipropilbetadeksas, mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas
Dengianti plėvelė: hipromeliozė, talkas, triacetinas, titano dioksidas, geltonasis geležies oksidas

VANFLYTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

VANFLYTA 17,7 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos, apvalios, vienoje jų pusėje įspausta „DSC 511“, jos tiekiamos dėžutėse, kuriose yra 14 x 1 arba 28 x 1 plėvele dengtos tabletės aliumininėse / aliumininėse perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

VANFLYTA 26,5 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra geltonos, apvalios, vienoje jų pusėje įspausta „DSC 512“, jos tiekiamos dėžutėse, kuriose yra 14 x 1, 28 x 1 arba 56 x 1 plėvele dengtos tabletės aliumininėse / aliumininėse perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

Gamintojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.