

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 17,7 mg kvizartiniba (*quizartinib*) (dihidrohlorīda formā).

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 26,5 mg kvizartiniba (*quizartinib*) (dihidrohlorīda formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas apvalkotas tabletes, 8,9 mm diametrā un ar vienā pusē iespiestu uzrakstu 'DSC 511'.

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apaļas apvalkotas tabletes, 10,2 mm diametrā un ar vienā pusē iespiestu uzrakstu 'DSC 512'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

VANFLYTA ir paredzēts lietošanai kopā ar standarta citarabīna un antraciklīna indukcijas un standarta citarabīna konsolidācijas ķīmijterapiju, kurai seko VANFLYTA uzturošā monoterapija pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu FLT3-ITD pozitīvu akūtu mieloleikozi (AML).

4.2. Devas un lietošanas veids

VANFLYTA terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi pretvēža terapiju izmantošanā.

Pirms VANFLYTA lietošanas AML pacientiem ir jābūt apstiprinātai FLT3-ITD pozitīvai AML, izmantojot *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisko ierīci, kas marķēta ar CE zīmi un kurai ir atbilstošs paredzētais lietojums. Ja nav pieejama ar CE zīmi marķēta IVD, FLT3-ITD pozitīvas AML apstiprinājums ir jāveic ar alternatīvu validētu testu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic EKG un jānovērš elektrolītu līmeņa novirzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

VANFLYTA ir jāievada kombinācijā ar standarta ķīmijterapiju devā 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) vienu reizi dienā divas nedēļas katrā indukcijas terapijas ciklā. Pacienti, kuri sasniedz pilnīgu remisiju (*complete remission* – CR) vai pilnīgu remisiju ar nepilnīgu hematoloģisko atveseļošanos (*complete remission with incomplete haematologic recovery* – CRi), VANFLYTA jālieto devā 35,4 mg vienu reizi dienā divas nedēļas katrā konsolidējošās ķīmijterapijas ciklā, un pēc tam ir jāuzsāk VANFLYTA uzturošā monoterapija devā 26,5 mg vienu reizi dienā. Pēc divām nedēļām uzturošā deva ir jāpalielina līdz 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) vienu reizi dienā, ja QT intervāls, kas koriģēts pēc Fredericija (*Fredericia*) formulas (QTcF), ir ≤ 450 ms (skatīt 2. tabulu un 4.4. apakšpunktu). Uzturošo monoterapiju var turpināt līdz 36 cikliem.

Papildu informāciju par devām skatīt 1.–3. tabulā.

1. tabula. Devu shēma

VANFLYTA uzsākšana	Indukcijas terapija ^a	Konsolidācijas terapija ^b	Uzturošā terapija
	Uzsākšana 8. dienā (Shēma 7 + 3) ^c	Uzsākšana 6. dienā	Uzturošās terapijas pirmā diena
Deva	35,4 mg vienu reizi dienā	35,4 mg vienu reizi dienā	- Sākuma deva 26,5 mg vienu reizi dienā divas nedēļas, ja QTcF ir ≤ 450 ms. - Pēc divām nedēļām, ja QTcF ir ≤ 450 ms, deva ir jāpalielina līdz 53 mg vienu reizi dienā.
Ilgums (28 dienu ciklī)	Divas nedēļas katrā ciklā	Divas nedēļas katrā ciklā	Vienu reizi dienā bez pārtraukumiem starp cikliem līdz 36 cikliem ilgi.

^a Pacienti var saņemt līdz 2 indukcijas terapijas cikliem.

^b Pacienti var saņemt līdz 4 konsolidācijas terapijas cikliem.

^c Shēma 5 + 2 kā otrajam indukcijas ciklam VANFLYTA lietošanu uzsāk 6. dienā.

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija

Pacienti, kuriem jāveic asinsrades cilmes šūnu transplantācija (*haematopoietic stem cell transplantation* – HSCT), VANFLYTA lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms pacienta sagatavošanas kursa uzsākšanas. To var atsākt pēc transplantācijas pabeigšanas, pamatojoties uz leukocītu skaitu un ārstējošā ārsta ieskatiem, pacientiem ar pietiekamu asins šūnu skaita atjaunošanos un ≤ 2 . pakāpes transplantāta atgrūšanas reakciju (*graft versus host disease* – GVHD), kuriem 21 dienas laikā nav nepieciešama jaunas GVHD terapijas uzsākšana, ievērojot iepriekš aprakstītos ieteikumus par devām.

Devas izmaiņas

VANFLYTA lietošanu drīkst uzsākt tikai tad, ja QTcF ir ≤ 450 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteiktās devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā skatīt 2. tabulā. Par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību dēļ un/vai lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem skatīt 3. tabulu.

2. tabula. Ieteiktās devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Ieteicamā darbība
QTcF 450–480 ms (1. pakāpe)	Turpināt VANFLYTA devas lietošanu.

Nevēlamā blakusparādība	Ieteicamā darbība
QTcF 481–500 ms (2. pakāpe)	- Samazināt VANFLYTA devu (skatīt 3. tabulu) bez pārtraukuma. - Atsākt VANFLYTA iepriekšējās devas līmenī nākamajā ciklā, ja QTcF ir samazinājies līdz < 450 ms. Rūpīgi uzraudzīt pacientu, vai pirmajā ciklā ar palielinātu devu nerodas pagarināts QT.
QTcF ≥ 501 ms (3. pakāpe)	- Pārtraukt VANFLYTA lietošanu. - Atsākt VANFLYTA lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 3. tabulu), kad QTcF rādītājs atgriežas < 450 ms līmenī. - Nepalielināt devu līdz 53 mg vienu reizi dienā uzturošās terapijas laikā, ja indukcijas un/vai konsolidācijas terapijas laikā novēroja QTcF > 500 ms un ir aizdomas, ka tas ir saistīts ar VANFLYTA lietošanu. Turpināt lietot 26,5 mg devu vienu reizi dienā.
Atkārtots QTcF ≥ 501 ms (3. pakāpe)	Pilnībā pārtraukt lietot VANFLYTA, ja atkārtoti novēro QTcF > 500 ms, neraugoties uz atbilstošu devas samazinājumu/citu riska faktoru novēršanu (piemēram, seruma elektrolītu novirzes, vienlaicīgi lietotās zāles, kas pagarina QT).
<i>Torsade de pointes</i> ; polimorfiska kambaru tahikardija; dzīvību apdraudošas aritmijas pazīmes/simptomi (4. pakāpe)	Pilnībā pārtraukt VANFLYTA lietošanu.
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības	- Pārtraukt VANFLYTA lietošanu. - Atsākt ārstēšanu ar iepriekšējo devu, ja nevēlamā blakusparādība uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. - Atsākt ārstēšanu ar samazinātu devu (skatīt 3. tabulu), ja nevēlamā blakusparādība uzlabojas līdz < 3. pakāpei. - Pilnībā izbeigt lietošanu, ja 3. vai 4. pakāpes nevēlamā blakusparādība turpinās ilgāk par 28 dienām un ir aizdomas, ka tā ir saistīta ar VANFLYTA lietošanu.
Pastāvīga 4. pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija bez aktīvas kaulu smadzeņu slimības	Samazināt devu (skatīt 3. tabulu).

Pakāpes ir saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta nevēlamo notikumu kopējās terminoloģijas kritēriju 4.03. versiju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* – NCI CTCAE v4.03).

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību un/vai vienlaicīgi lietotu spēcīgu CYP3A inhibitoru gadījumā

3. tabula. Devas pielāgošana atbilstoši fāzei nevēlamu blakusparādību un/vai vienlaicīgi lietotu spēcīgu CYP3A inhibitoru gadījumā, saņemot ārstēšanu ar VANFLYTA

Ārstēšanas fāze	Pilna deva	Devas samazināšana		
		Nevēlamā blakusparādība	Vienlaicīgi lietoti spēcīgi CYP3A inhibitori	Nevēlamā blakusparādība un vienlaicīgi lietoti spēcīgi CYP3A inhibitori
Indukcijas vai konsolidācijas terapija	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Pārtraukt
Uzturošā terapija (pirmās divas nedēļas)	26,5 mg	Pārtraukt	17,7 mg	Pārtraukt
Uzturošā terapija (pēc divām nedēļām)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Izlaista deva vai vemšana

Ja VANFLYTA deva tiek izlaista vai netiek lietota parastajā laikā, pacientam jālieto deva iespējami drīz tajā pašā dienā un jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajam grafikam nākamajā dienā. Pacients nedrīkst lietot divas devas vienā dienā.

Ja pacientam pēc VANFLYTA lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu tajā pašā dienā, bet nākamā deva viņam jālieto nākamajā dienā parastajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteikta.

VANFLYTA nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem (C kategorija pēc Čailda-Pju (*Child-Pugh*) klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, jo zāļu drošums un efektivitāte šai pacientu grupai nav noteikta.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteikta.

VANFLYTA nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{cr} < 30 ml/min, kas aprēķināta pēc Kokrofta-Golta formulas), jo zāļu drošums un efektivitāte šai pacientu grupai nav noteikta.

Pediātriskā populācija

VANFLYTA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

VANFLYTA paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu kopā ar ēdienu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Iedzimts garā QT sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

QT intervāla pagarināšanās

Kvizartinibs ir saistīts ar QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). QT intervāla pagarināšanās var palielināt ventrikulāras aritmijas vai *torsade de pointes* risku. Pacienti ar iedzimtu garā QT sindromu un/vai *torsade de pointes* anamnēzē tika izslēgti no kvizartiniba izstrādes programmas. VANFLYTA nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu garā QT sindromu.

VANFLYTA jālieto ar piesardzību pacientiem, kuri ir pakļauti ievērojamam QT intervāla pagarināšanās riskam. Tas attiecas uz pacientiem ar nekontrolētu vai nozīmīgu sirds un asinsvadu slimību (piemēram, 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde anamnēzē (bez kardiostimulatora), miokarda infarkts iepriekšējo 6 mēnešu laikā, nekontrolēta stenokardija, nekontrolēta hipertensija, sastrēguma sirds mazspēja, klīniski nozīmīga ventrikulāra aritmija vai *torsade de pointes* anamnēzē), kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu. Elektrolītu līmenis jāuztur normālā diapazonā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neuzsākt ārstēšanu ar VANFLYTA, ja QTcF intervāls ir lielāks nekā 450 ms.

Indukcijas un konsolidācijas terapijas laikā, lietojot kvizartinibu, pirms zāļu lietošanas uzsākšanas un pēc tam reizi nedēļā vai biežāk, kā klīniski indicēts, ir jāveic EKG.

Uzturošās terapijas laikā EKG ir jāveic pirms zāļu lietošanas uzsākšanas un pēc tam vienu reizi nedēļā pirmajā mēnesī pēc zāļu lietošanas uzsākšanas un devas palielināšanas, un pēc tam, kā klīniski indicēts. Uzturošās terapijas sākuma devu nedrīkst palielināt, ja QTcF intervāls ir lielāks par 450 ms (skatīt 1. tabulu).

Pacientiem, kuriem rodas QT intervāla pagarināšanās ar dzīvībai bīstamas aritmijas pazīmēm vai simptomiem, pilnībā jāpārtrauc VANFLYTA (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Biežāka QT intervāla kontrole ar EKG jāveic pacientiem, kuri ir pakļauti ievērojamam QT intervāla pagarināšanās un *torsade de pointes* riskam.

Pirms ārstēšanas ar VANFLYTA un tās laikā jāveic hipokalēmijas un hipomagnēmijas kontrole un korekcija. Biežāka elektrolītu līmeņa kontrole un EKG jāveic pacientiem, kuriem ir caureja vai vemšana.

EKG kontrole, lietojot zāles, kas pagarina QT intervālu

Ja nepieciešams lietot VANFLYTA vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, biežāk ir jāveic pacientu kontrole ar EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem

VANFLYTA deva jāsamazina, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jo tie var palielināt kvizartiniba iedarbību (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Infekcijas gados vecākiem pacientiem

Letālas infekcijas kvizartiniba lietošanas laikā biežāk notika gados vecākiem pacientiem (tas ir, vecākiem par 65 gadiem), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, it īpaši agrīnajā ārstēšanas periodā.

Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir rūpīgi jānovēro, vai indukcijas terapijas laikā nerodas smagas infekcijas.

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pamatojoties uz atradēm pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot kvizartinibu grūtniecei, var kaitēt embrijam un auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā 7 dienu laikā pirms VANFLYTA terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests. Sievietēm reproduktīvā vecumā VANFLYTA terapijas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. VANFLYTA terapijas laikā un vēl vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienta kartīte

Parakstītājam ar pacientu ir jāapspriež VANFLYTA terapijas riski. Pacientam kopā ar katru parakstīto zāļu devu tiks izsniegta pacienta kartīte (iekļauta zāļu iepakojumā).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kvizartinibu un tā aktīvo metabolītu AC886 *in vitro* galvenokārt metabolizē CYP3A.

Citu zāļu ietekme uz VANFLYTA

Spēcīgi CYP3A/P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori

Spēcīga CYP3A/P-gp inhibitora ketokonazola (200 mg divas reizes dienā 28 dienas) vienlaicīga lietošana ar vienreizēju VANFLYTA devu palielināja kvizartiniba maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) un laukumu zem līknes (AUC_{inf}) attiecīgi 1,17 reizes un 1,94 reizes un samazināja AC886 C_{max} un AUC_{inf} attiecīgi 2,5 reizes un 1,18 reizes, salīdzinot ar viena paša VANFLYTA lietošanu. Tika noteikts, ka līdzsvara koncentrācijā kvizartiniba iedarbība (C_{max} un AUC_{0-24h}) palielinājās attiecīgi 1,86 reizes un 1,96 reizes un AC886 iedarbība (C_{max} un AUC_{0-24h}) samazinājās attiecīgi 1,22 reizes un 1,17 reizes. Paaugstināta kvizartiniba iedarbība var palielināt toksicitātes risku.

Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas, VANFLYTA deva ir jāsamazina, kā parādīts tabulā tālāk. Sīkāku informāciju par devas pielāgošanu skatīt 3. tabulā, 4.2. apakšpunktā.

Pilna deva	Devas samazināšana vienlaicīgi lietotu spēcīgu CYP3A inhibitoru gadījumā
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Daži no spēcīgiem CYP3A/P-gp inhibitoriem ir itrakonazols, posakonazols, vorikonazols, klaritromicīns, nefazodons, telitromicīns un pretetrovīrusu zāles (noteiktas zāles, kuras lieto HIV ārstēšanai, var vai nu paaugstināt VANFLYTA blakusparādību risku (piemēram, ritonavīrs), vai samazināt VANFLYTA efektivitāti (piemēram, efavirens vai etravirīns)).

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori

Vidēji spēcīga CYP3A inhibitora flukonazola (200 mg divas reizes dienā 28 dienas) vienlaicīga lietošana ar vienreizēju VANFLYTA devu palielināja kvizartiniba un AC886 C_{max} attiecīgi 1,11 reizes un 1,02 reizes un AUC_{inf} attiecīgi 1,20 reizes un 1,14 reizes. Šī izmaiņa netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Devas pielāgošana netiek ieteikta.

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A induktori

Vidēji spēcīga CYP3A induktora efavirensa vienlaicīga ievadīšana (ievadterapija 600 mg vienu reizi dienā 14 dienas ilgi) ar vienreizēju VANFLYTA devu samazināja kvizartiniba C_{max} un AUC_{inf} attiecīgi aptuveni 1,81 reizi un 9,7 reizes, salīdzinot ar viena paša VANFLYTA lietošanu. AC886 C_{max} un AUC_{inf} samazinājās attiecīgi 3,1 reizi un 26 reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mazāka kvizartinība iedarbība var izraisīt samazinātu zāļu efektivitāti. Ir jāizvairās no VANFLYTA lietošanas kopā ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem.

Daži spēcīgi CYP3A4 induktori ir apalutamīds, karbamazepīns, enzalutamīds, mitotāns, fenitoīns, rifampicīns un dažas augu izcelsmes zāles, kā divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*). Daži vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori ir efavirenzs, bosentāns, etravirīns, fenobarbitāls un primidons.

Vāji CYP3A induktori

Rufinamīda vienlaicīga ievadīšana (ievadterapija 400 mg divreiz dienā 11 dienas ilgi) ar vienreizēju VANFLYTA devu veselīgām pētāmajām personām samazināja kvizartinība $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ attiecīgi aptuveni 1,24 reizes un 1,52 reizes un samazināja aktīvā metabolīta AC886 $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ attiecīgi 1,88 reizes un 2,12 reizes. Vienlaicīgi ievadot vāju CYP3A induktoru nebija klīniski nozīmīgu izmaiņu kvizartinība iedarbībā. Devas pielāgošana netiek ieteikta.

QT intervālu pagarināšanas zāles

VANFLYTA vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu, var vēl vairāk palielināt QT pagarināšanās gadījumu biežumu. Dažas no zālēm, kas pagarina QT intervālu, ir pretvēža azoli, ondansetrons, granisetrons, azitromicīns, pentamidīns, doksiciklīns, moksifloksacīns, atovakvons, prochlorperazīns, takrolīms. Jāievēro piesardzība, VANFLYTA lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa skābi mazinoši līdzekļi

Protona sūkņa inhibitori lansoprazols samazināja kvizartinība $C_{\max}$ 1,16 reizes un $AUC_{\inf}$ 1,05 reizes. Šis kvizartinība uzsūkšanās samazinājums netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Devas pielāgošana netiek ieteikta.

VANFLYTA iedarbība uz citām zālēm

P-glikoproteīna (P-gp) substrāti

Kvizartinība un dabigatrāna eteksilāta (P-gp substrāta) vienlaicīga lietošana palielināja kopējā un brīvā dabigatrāna $C_{\max}$ attiecīgi 1,12 reizes un 1,13 reizes un palielināja kopējā un brīvā dabigatrāna $AUC_{\inf}$ attiecīgi 1,13 reizes un 1,11 reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kvizartinībs ir vājš P-gp inhibitors, un devas izmaiņas netiek ieteiktas, lietojot P-gp substrātus kopā ar VANFLYTA.

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāti

In vitro dati liecina, ka kvizartinībs ir BCRP inhibitors. Klīniskā nozīme pašlaik nav zināma. Jāievēro piesardzība, kvizartinību lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir BCRP substrāti. Lietojot vienlaicīgi ar kvizartinību, jāapsver BCRP substrāta zāļu devas samazināšana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā 7 dienu laikā pirms VANFLYTA terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Lietojot VANFLYTA grūtniecības laikā, šīs zāles var kaitēt embrijam vai auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu), tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā VANFLYTA terapijas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

VANFLYTA terapijas laikā un vēl vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par kvizartiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pamatojoties uz atradēm pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot kvizartinibu grūtniecības laikā, var rasties toksiska ietekme uz embriju un augli (skatīt 5.3. apakšpunktu).

VANFLYTA nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot kontracepcijas līdzekļus, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana. Grūtnieces jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kvizartinibs un tā aktīvie metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem bērniem. Tā kā ir iespējama nopietna nevēlama reakcija ar krūti barotiem bērniem, sievietes nedrīkst barot ar krūti VANFLYTA terapijas laikā un vismaz 5 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati par kvizartiniba iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atradēm pētījumos ar dzīvniekiem, ārstēšana ar VANFLYTA var negatīvi ietekmēt sieviešu un vīriešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VANFLYTA neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (58,9 %), samazināts trombocītu skaits (40,0 %), pazemināts hemoglobīns (37,4 %), caureja (37,0 %), slikta dūša (34,0 %), vēdera sāpes (29,4 %), galvassāpes (27,5 %), vemšana (24,5 %) un samazināts neitrofilo leukocītu skaits (21,9 %).

Visbiežākās 3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija samazināts trombocītu skaits (40 %), pazemināts hemoglobīns (35,5 %), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (21,5 %), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (12,1 %), bakteriēmija (7,2 %) un sēnīšu infekcijas (5,7 %). Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības VANFLYTA grupā bija neitropēnija (3,0 %), sēnīšu infekcijas (2,3 %) un herpesvīrusu infekcijas (2,3 %). Nevēlamās blakusparādības ar letālu iznākumu bija sēnīšu infekcijas (0,8 %) un sirdsdarbības apstāšanās (0,4 %).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc VANFLYTA lietošana, bija neitropēnija (10,6 %), trombocitopēnija (4,5 %) un QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā (2,6 %). Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāsamazina deva, bija neitropēnija (9,1 %), trombocitopēnija (4,5 %) un QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā (3,8 %).

Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ bija pilnībā jāizbeidz VANFLYTA lietošana, bija trombocitopēnija (1,1 %).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

VANFLYTA drošumu pētīja pētījumā QuANTUM-First, kas bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu FLT3-ITD pozitīvu AML.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK). Katrā OSK grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc to biežuma, vispirms norādot visbiežāk sastopamās blakusparādības atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes %	3. un 4. pakāpes %	Sastopamības biežuma kategorija (visas pakāpes)
Infekcijas un infestācijas			
Augšējo elpceļu infekcijas ^a	18,1	1,9	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas ^b	15,1	5,7	Ļoti bieži
Herpesvīrusu infekcijas ^c	14,0	3,0	Ļoti bieži
Bakteriēmija ^d	11,3	7,2	Ļoti bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Trombocitopēnija ^e	40,0	40,0	Ļoti bieži
Anēmija ^e	37,4	35,5	Ļoti bieži
Neitropēnija ^e	21,9	21,5	Ļoti bieži
Pancitopēnija	2,6	2,3	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Samazināta ēstgriba	17,4	4,9	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes ^f	27,5	0	Ļoti bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
Sirds darbības apstāšanās ^g	0,8	0,4	Retāk
Kambaru mirdzēšana ^g	0,4	0,4	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Epistakse	15,1	1,1	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja ^h	37,0	3,8	Ļoti bieži
Slikta dūša	34,0	1,5	Ļoti bieži
Vēdera sāpes ⁱ	29,4	2,3	Ļoti bieži
Vemšana	24,5	0	Ļoti bieži
Dispepsija	11,3	0,4	Ļoti bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts ALAT līmenis ^e	58,9	12,1	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Tūska ^j	18,9	0,4	Ļoti bieži
Izmeklējumi			
QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā ^k	14,0	3,0	Ļoti bieži

Standarta ķīmijterapija = citarabīns (citozīna arabinozīds) un antraciklīns (daunorubicīns vai idarubicīns).

^a Augšējo elpceļu infekcijas ietver augšējo elpceļu infekciju, nazofaringītu, sinusītu, rinītu, tonsilītu, laringofaringītu, bakteriālu faringītu, faringotonsilītu, vīrusu faringītu un akūtu sinusītu.

^b Sēnīšu infekcijas ietver mutes dobuma kandidiāzi, bronhopulmonālu aspergilozi, sēnīšu infekciju, vulvovaginālu kandidozi, aspergilu infekciju, dziļāko elpceļu sēnīšu infekciju, mutes dobuma sēnīšu infekciju, kandidu infekciju, ādas sēnīšu infekciju, mukormikozi, orofaringeālu kandidiāzi, mutes dobuma aspergilozi, sēnīšu hepatīta infekciju, hepatosplenisku kandidozi, onihomikozi, fungēmiju, sistēmisku kandidozi un sistēmisku mikozi.

^c Herpesvīrusu infekcijas ietver mutes herpes, *herpes zoster*, herpesvīrusu infekcijas, *herpes simplex*, cilvēka herpesvīrusa 6 infekcija, dzimumorgānu herpes un herpesvīrusu dermatīts.

^d Bakteriēmija ietver bakteriēmiju, klebsiellu bakteriēmiju, stafilokoku bakteriēmiju, enterokoku bakteriēmiju, streptokoku bakteriēmiju, ar ierīci saistītu bakteriēmiju, *Escherichia* bakteriēmiju, *Corynebacterium* bakteriēmiju un pseidomonu bakteriēmiju.

^e Termini balstīti laboratorijas datos.

^f Galvassāpes ietver galvassāpes, saspringuma galvassāpes un migrēnu.

^g Vienai pētāmajai personai bija divi notikumi (kambaru mirdzēšana un sirdsdarbības apstāšanās).

^h Caureja ietver caureju un hemorāģisku caureju.

ⁱ Vēdera sāpes ietver vēdera sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, diskomfortu vēderā, sāpes vēdera apakšējā daļā un gastrointestinālas sāpes.

^j Tūska ietver perifērisku tūsku, sejas tūsku, tūsku, šķidruma pārslodzi, ģeneralizētu tūsku, perifērisku pietūkumu, lokalizētu tūsku un sejas pietūkumu.

^k QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā ietver QT intervāla pagarināšanos un anomālu QT intervālu elektrokardiogrammā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds funkcijas traucējumi

Kvizartinibs pagarina QT intervālu EKG. Jebkuras pakāpes QT intervāla pagarināšanās nevēlamās blakusparādības, kuras izraisīja ārstēšana, tika ziņotas 14,0 % ar VANFLYTA ārstētiem pacientiem, un 3,0 % pacientu blakusparādību smagums bija 3. vai augstākas pakāpes. QT intervāla pagarināšanās, kā dēļ bija jāsamazina deva, bija 10 (3,8 %) pacientiem, jāpārtrauc lietot devu 7 (2,6 %) pacientiem un jāizbeidz zāļu lietošana 2 (0,8 %) pacientiem. Pamatojoties uz EKG datu centrālu izvērtēšanu, QTcF > 500 ms tika novērots 2,3 % pacientu. Diviem (0,8 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar VANFLYTA, notika sirdsdarbības apstāšanās ar reģistrētu kambaru mirdzēšanu, viens ar letālu iznākumu, abiem tā bija smagas hipokalēmijas apstākļos. Pirms ārstēšanas ar VANFLYTA un tās laikā jāveic elektrokardiogrammas un hipokalēmijas un hipomagnēmijas kontrole un korekcija. Par devas izmaiņām pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos skatīt 4.2. apakšpunktu.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Letālas infekcijas kvizartiniba lietošanas laikā notika biežāk gados vecākiem pacientiem (tas ir, vecākiem par 65 gadiem), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (13 % un 5,7 %), it īpaši agrīnā ārstēšanas periodā.

Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir rūpīgi jākontrolē, vai indukcijas terapijas laikā nerodas smagas infekcijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

VANFLYTA pārdozēšanai nav zināma antidota. Ievērojamas pārdozēšanas gadījumā pēc vajadzības ir jāsniedz atbalstoši pasākumi, pārtraucot terapiju, izvērtējot hematoloģiju un veicot EKG kontroli, kā arī pievēršot uzmanību seruma elektrolītiem un vienlaicīgi lietotajām zālēm, kas var pacientiem izraisīt QT intervāla pagarināšanos un/vai *torsade de pointes*. Pacientiem jāsniedz simptomātiska un atbalstoša aprūpe (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX11

Darbības mehānisms

Kvizartinibs ir receptoru tirozīnkināzes FLT3 inhibitors. Kvizartinibs un tā galvenais metabolīts AC886 konkurējoši saistās ar FLT3 adenozintrifosfāta (ATP) saistošo kabatu ar augstu afinitāti. Kvizartinibs un AC886 inhibē FLT3 kināzes aktivitāti, novēršot receptora autofosforilāciju, tādējādi kavējot turpmāku FLT3 receptoru lejupejošo signālu pārraidi un bloķējot FLT3-ITD atkarīgo šūnu proliferāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirdsdarbības elektrofizioloģija

Pētījuma QuANTUM-First iedarbības-atbildes reakcijas analīze paredzēja no koncentrācijas atkarīgu QTcF intervāla pagarināšanos par 24,1 ms [divpusējā 90 % ticamības intervāla (TI) augšējā robeža: 26,6 ms] kvizartiniba līdzsvara koncentrācijā C_{max} (53 mg) uzturošās terapijas laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kvizartiniba efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo, tika pētīts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā QuANTUM-First. Pētījumā tika iekļauti 539 pieaugušie pacienti vecumā no 18 līdz 75 gadiem (25 % bija vismaz 65 gadus veci), kuriem bija pirmreizēji diagnosticēta FLT3-ITD pozitīva AML, kā prospektīvi noteikts ar klīniskā pētījuma testu. Pacienti tika randomizēti (1:1) VANFLYTA 35,4 mg vienu reizi dienā ($n = 268$) vai placebo ($n = 271$) saņemšanai divas nedēļas katrā ciklā kopā ar standarta ķīmijterapiju (indukcijas terapijai sekoja konsolidācijas terapija pacientiem ar atbildes reakciju), un pēc tam uzturošā monoterapija ar VANFLYTA (26,5 mg vienu reizi dienā divas nedēļas un pēc tam 53 mg vienu reizi dienā) vai placebo līdz 36 cikliem (28 dienas/cikls).

Pacienti saņēma līdz 2 cikliem indukcijas ķīmijterapijas ar daunorubicīnu 1., 2. un 3. dienā vai idarubicīnu 1., 2. un 3. dienā un citarabīnu 7 dienas un pēc tam pēcremisijas terapiju, kas ietvēra konsolidācijas ķīmijterapiju līdz 4 cikliem un/vai HSCT. Konsolidācijas ķīmijterapija iekļāva citarabīnu 1., 3. un 5. dienā. Pacienti, kuriem bija jāveic HSCT, pārtrauca pētījuma zāļu lietošanu 7 dienas pirms sagatavošanas kursa sākuma. Ieteikumus par devām lūdzam skatīt daunorubicīna, idarubicīna un citarabīna zāļu aprakstā.

Divas randomizētās ārstēšanas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz sākotnējā stāvokļa demogrāfiskajiem datiem, slimības raksturojumu un stratifikācijas faktoriem. 539 pacientiem vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons 20–75 gadi), 26,1 % pacientu kvizartiniba grupā un 24 % pacientu placebo grupā bija vismaz 65 gadus veci; 54,5 % bija sievietes un 45,5 % bija vīrieši, 59,7 % bija baltās rases; 29,3 % bija aziāti, 1,3 % bija melnādainie vai afroamerikāņi un 9,7 % bija citas rases pārstāvji. Astoņdesmit četriem procentiem pacientu Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1. Lielākajai daļai pacientu (72,4 %) sākotnējā stāvoklī bija vidējs citogēnētiskā riska stāvoklis. FLT3-ITD variantu alēļu biežums (*variant allele frequency* – VAF) 35,6 % pacientu bija 3–25 %, 52,1 % pacientu – lielāks par 25–50 % un 12,1 % pacientu – lielāks par 50 %.

Primārais efektivitātes rādītājs bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS), kas bija definēta kā laiks no randomizācijas līdz nāvei jebkura cēloņa dēļ.

Pētījumā demonstrēja statistiski nozīmīgu OS uzlabojumu kvizartiniba grupā (skatīt 5. tabulu un 1. attēlu). Pētījuma novērošanas laika mediāna bija 39,2 mēneši.

Izdzīvošanas rādītāju aprēķinos (95 % TI) nozīmīgos laika punktos 12., 24., 36. un 48. mēnesī tika novērotas atšķirības starp kvizartiniba grupu un placebo grupu (skatīt 5. tabulu).

Pilnīgas remisijas (*complete remission – CR*) rādītājs [95 % TI] kvizartinibam bija 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9], salīdzinot ar 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] placebo.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti no QuANTUM-First (ārstēt paredzētā populācija)

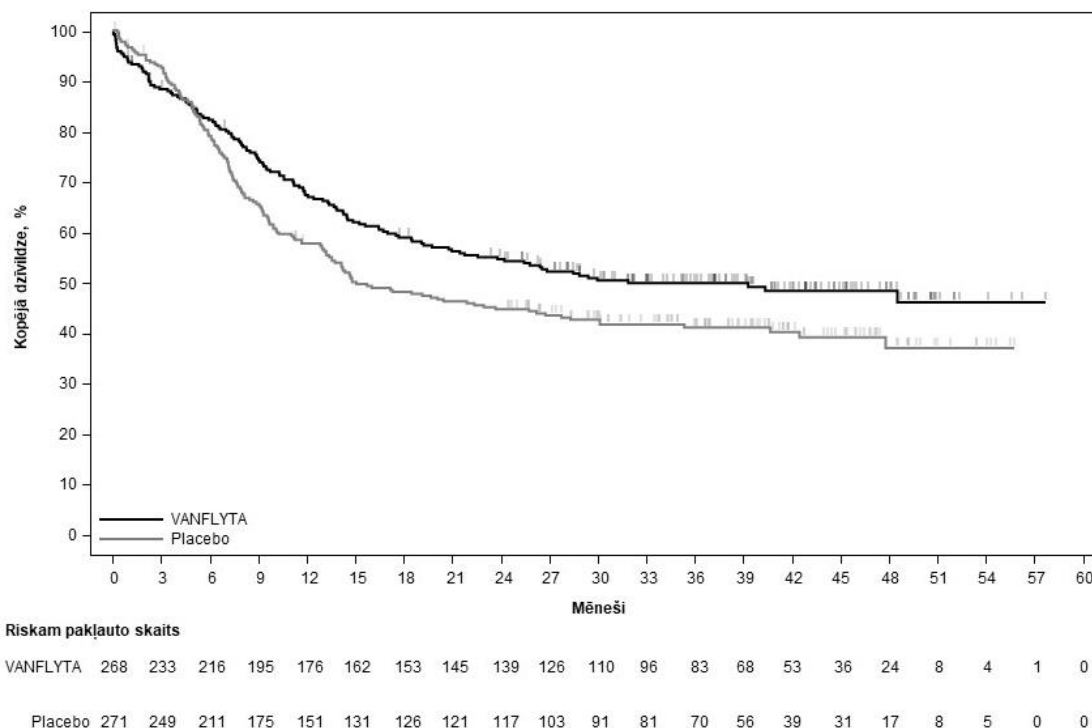
	Kvizartinibs N = 268	Placebo N = 271
OS (mēneši)		
Mediāna (95 % TI) ^a	31,9 (21,0; NN)	15,1 (13,2; 26,2)
RR ^b salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p vērtība (divpusējs stratificēts logaritmiskā ranga tests)	0,0324	
OS rādītājs (%) (95 % TI) ^a		
12 mēneši	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 mēneši	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 mēneši	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 mēneši	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

TI = ticamības intervāls; NN = nav nosakāms

^a Kaplāna-Meijera novērtējums

^b Riska attiecība (RR) balstīta stratificētā Koksas (Cox) regresijas modelī.

1. attēls. Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes līknes QuANTUM-First pētījumā



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt VANFLYTA pētījuma rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās akūtas mieloleikozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kvizartiniba un tā aktīvā metabolīta AC886 farmakokinētika tika vērtēta veseliem pieaugušajiem (ar vienreizēju devu) un pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML (līdzsvara koncentrācijā).

Uzsūkšanās

Kvizartiniba tabletes formas absolūtā biopieejamība bija 71 %. Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veselām pētāmajām personām kvizartiniba un AC886 laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (t_{max} mediāna) pēc devas bija attiecīgi aptuveni 4 stundas (diapazons: 2–8 stundas) un no 5 līdz 6 stundām (diapazons: 4–120 stundas).

Kvizartiniba lietošana kopā ar uzturu veselām pētāmajām personām samazināja kvizartiniba C_{max} 1,09 reizes, palielināja AUC_{inf} 1,08 reizes un aizkavēja t_{max} par divām stundām. Šīs iedarbības izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. VANFLYTA var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu pirmreizēji diagnosticētiem AML pacientiem devā 35,4 mg/dienā līdzsvara koncentrācijā indukcijas terapijas laikā kvizartiniba un AC886 ģeometriskais vidējais (% CV) C_{max} bija attiecīgi 140 ng/ml (71 %) un 163 ng/ml (52 %) un ģeometriskais vidējais (% CV) AUC_{0-24h} bija attiecīgi 2680 ng•h/ml (85 %) un 3590 ng•h/ml (51 %).

Konsolidācijas terapijas laikā devā 35,4 mg/dienā līdzsvara koncentrācijā kvizartiniba un AC886 ģeometriskais vidējais (% CV) C_{max} bija attiecīgi 204 ng/ml (64 %) un 172 ng/ml (47 %) un ģeometriskais vidējais (% CV) AUC_{0-24h} bija attiecīgi 3930 ng•h/ml (78 %) un 3800 ng•h/ml (46 %).

Uzturošās terapijas laikā devā 53 mg/dienā līdzsvara koncentrācijā kvizartiniba un AC886 ģeometriskais vidējais (% CV) C_{max} tika aplēsts attiecīgi kā 529 ng/ml (60 %) un 262 ng/ml (48 %) un ģeometriskais vidējais (% CV) AUC_{0-24h} bija attiecīgi 10 200 ng•h/ml (75 %) un 5790 ng•h/ml (46 %).

Izkliede

Kvizartiniba un AC886 *in vitro* saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem ir vismaz 99 %.

Kvizartiniba un AC886 asins-plazmas attiecība ir atkarīga no koncentrācijas, liecinot par piesātinājumu vielas izplatībā eritrocītos. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā plazmā asins-plazmas attiecība ir aptuveni 1,3 kvizartinibam un aptuveni 2,8 AC886. AC886 asins-plazmas attiecība ir atkarīga arī no hematokrīta, ar tendenci palielināties pie augstāka hematokrīta līmeņa.

Kvizartiniba ģeometriskais vidējais (% CV) izkļedes tilpums veselām pētāmajām personām tika noteikts kā 275 litri (17 %).

Biotransformācija

Kvizartinibu *in vitro* galvenokārt metabolizē CYP3A4 un CYP3A5 oksidatīvos ceļos, kas rada aktīvo metabolītu AC886, kuru tālāk metabolizē CYP3A4 un CYP3A5. AC886-kvizartiniba līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24h} attiecība uzturošās terapijas laikā bija 0,57.

Eliminācija

Kvizartiniba un AC886 vidējais (SN) efektīvais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija attiecīgi 81 stunda (73) un 136 stundas (113) pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML. Vidējā (SN) uzkrāšanās attiecība (AUC_{0-24h}) kvizartinibam un AC886 bija attiecīgi 5,4 (4,4) un 8,7 (6,8).

Kvizartinibs un tā metabolīti primāri tiek izvadīti hepatobiliārajā ceļā ar ekskrēciju galvenokārt fēcēs (76,3 % no iekšķīgi lietotās radioaktīvi iezīmētās devas). Neizmainītais kvizartinibs fēcēs bija aptuveni 4 % no iekšķīgi ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas. Izvadīšana caur nierēm ir maznozīmīgs ievadītās radioaktīvās devas eliminācijas ceļš (< 2 %).

Kvizartiniba ģeometriskais vidējais (% CV) kopējais organisma klīrenss (KL) veselām pētāmajām personām tika noteikts kā 2,23 l stundā (29 %).

Linearitāte/nelinearitāte

Kvizartinibs un AC886 uzrādīja lineāru kinētiku devu diapazonā no 26,5 mg līdz 79,5 mg veselām pētāmajām personām un no 17,7 mg līdz 53 mg AML pacientiem.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam (18–91 gads), rasei, dzimumam, ķermeņa masai vai nieru darbības traucējumiem (CL_{cr} 30–89 ml/min pēc Kokrofta-Gaulta formulas) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kvizartiniba un AC886 iedarbību.

Pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm

Transportvielas

In vitro pētījumos tikai secināts, ka kvizartinibs ir P-gp, bet ne BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 un MRP2 substrāts. AC886 ir BCRP, bet ne OATP1B1, OATP1B3, MATE1 vai MRP2 substrāts. Tomēr kvizartiniba vienreizējas devas lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A un P-gp inhibitoru ketokonazolu palielināja kvizartiniba C_{max} aptuveni 1,17 reizes, kas liecina, ka P-gp ietekme ir minimāla. Tā kā devas pielāgošana ir nepieciešama vienlaicīgi lietotiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, no kuriem daudzi inhibē arī P-gp, nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana P-gp inhibitoriem.

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāti

Kvizartinibs inhibē BCRP ar aplēsto *in vitro* IC₅₀ 0,813 μM. Tā kā klīniskie dati nav pieejami, nevar izslēgt, ka kvizartinibs inhibē šo transportvielu, lietojot ieteicamās devas.

Uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT)1A1 substrāti

Kvizartinibs inhibē UGT1A1 ar aplēsto *in vitro* K_i 0,78 μM. Pamatojoties uz fizioloģiski balstītu farmakokinētikas (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) analīzi, bija paredzams, ka kvizartinibs palielinās raltegravīra (UGT1A1 substrāta) C_{max} un AUC_{inf} 1,03 reizes, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas (26,5 mg) 1. fāzes pētījumā kvizartiniba un AC886 farmakokinētika tika novērtēta pētāmajām personām ar viegliem (A kategorija pēc Čailda-Pju klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B kategorija pēc Čailda-Pju klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Kvizartiniba un AC886 iedarbība (C_{max} un AUC_{inf}) bija līdzīga (≤ 30 % atšķirība) visās grupās. Kvizartiniba un AC886 saistību ar proteīniem neietekmēja aknu darbības traucējumi. Tāpēc aknu darbības traucējumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kvizartiniba un AC886 iedarbību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc Čailda-Pju klasifikācijas) klīniskajos pētījumos netika iekļauti, tāpēc šiem pacientiem VANFLYTA lietošana nav ieteicama.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē AML pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{cr} 30–89 ml/min) tika secināts, ka nieru darbība neietekmēja kvizartiniba un AC886 klīrensu. Tāpēc viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nebija klīniski nozīmīgas

ietekmes uz kvizartiniba un AC886 iedarbību. Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem netiek ieteikta.

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{cr} < 30$ ml/min) klīniskajos pētījumos netika iekļauti, tāpēc šiem pacientiem VANFLYTA lietošana nav ieteicama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Genotoksicitātes pētījumos kvizartinibs bija mutagēns baktēriju reversās mutācijas testā, bet ne zīdītāju šūnu mutāciju testā (peles limfomas timidīna kināze) vai *in vivo* transgēnisku graužu mutācijas testā. Kvizartinibs nebija klastogēns un hromosomu aberācijas testā neizraisīja poliploīdiju, un tas nebija klastogēns vai aneigēnisks vienreizējas devas žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā. *In vivo* kaulu smadzeņu mikrokodolu tests žurkām bija apšaubāms pēc 28 dienu ilgas atkārtotas devas lietošanas. Pēc vienas lielākas devas lietošanas tika iegūts negatīvs rezultāts.

Fertilitātes pētījumi dzīvniekiem kvizartiniba lietošanas laikā nav veikti. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem tika konstatētas nevēlamas atrades attiecībā uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajām sistēmām. Žurku mātītēm novēroja olnīcu cistas un maksts gļotādas izmaiņas, lietojot devas, kas aptuveni 10 reižu pārsniedza cilvēkiem ieteicamo devu (*recommended human dose* – RHD), pamatojoties uz AUC. Pērtiķu mātītēm konstatēja dzemdes, olnīcu un maksts atrofiju, kas tika novērota pie devas, kas bija aptuveni $0,3 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Attiecīgais nevēlamas iedarbības neesamības līmenis (*no observed adverse effect levels* – NOAEL) šīm izmaiņām bija attiecīgi $1,5 \times$ RHD un $0,1 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Žurku tēviņiem novēroja sēklinieku piedēkļa tubulāro deģenerāciju un spermas neizdalīšanos pie devas, kas bija aptuveni $8 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Vīriešu dzimuma pērtiķiem konstatēja dzimumšūnu izsīkšanu sēkliniekos, kas tika novērota pie devas, kas bija aptuveni $0,5 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Attiecīgais NOAEL šīm izmaiņām bija attiecīgi $1,4 \times$ RHD un $0,1 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Pēc četrus nedēļas atjaunošanās perioda visas šīs atrades, izņemot maksts gļotādas izmaiņas žurku mātītēm, bija atgriezeniskas.

Embriju un augļu reproduktīvās toksicitātes pētījumos novērota embrija un augļa letalitāte un paaugstināts zudums pēc implantācijas, lietojot mātītei toksiskas devas. Fetotoksicitāte (mazāks augļa svars, ietekme uz skeleta osifikāciju) un teratogenitāte (augļa anomālijas, iekļaujot tūsku) tika novērotas pie devām, kas bija aptuveni $3 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. NOAEL bija $0,5 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Kvizartinibs tiek uzskatīts par potenciāli teratogēnu.

Toksikoloģijas pētījumi ar dzīvniekiem

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērota hematopoētisko un limfoīdo orgānu toksicitāte, tajā skaitā samazināta perifērisko asins šūnu un kaulu smadzeņu hipocelularitāte; aknu toksicitāte, tajā skaitā paaugstināts aminotransferāžu līmenis, hepatocelulāra nekroze un dubultlaušanas veida kristālu izgulsnēšanās (suņiem), kā arī nieru toksicitāte, ietverot tubulāru bazofiliju, un dubultlaušanas veida kristālu izgulsnēšanās (žurku tēviņiem). Šīs izmaiņas tika novērotas attiecīgi pie $0,4 \times$ RHD, $0,4 \times$ RHD un $9 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC. Attiecīgā NOAEL bija aptuveni $0,1 \times$ RHD, $0,1 \times$ RHD un $1,5 \times$ RHD, pamatojoties uz AUC.

Vides riska novērtējuma pētījumi ir pierādījuši, ka kvizartinibs var radīt risku ūdens videi.

In vitro un dzīvnieku drošuma farmakoloģijas pētījumi

Kardiovaskulārā drošuma farmakoloģijas pētījumos, kurus veica ar garastes makakiem, kvizartinibs izraisīja QT intervāla pagarināšanos devās, kas bija aptuveni $2 \times$ RHD ar 53 mg/dienā, pamatojoties uz C_{max} . NOAEL bija aptuveni $0,4 \times$ RHD, pamatojoties uz C_{max} . Kvizartinibs primāri inhibēja I_{Ks} ar maksimālo inhibīciju 67,5 % koncentrācijā 2,9 μ M. AC886 sasniegtā maksimālā I_{Ks} inhibīcija bija 26,9 % koncentrācijā 2,9 μ M. Kvizartinibs un AC886 koncentrācijā 3 μ M statistiski nozīmīgi inhibēja hERG strāvas attiecīgi par 16,4 % un 12,0 %. Kvizartinibs un AC886 neinhibēja I_{Na} , I_{Na-L} un I_{Ca-L} visās pārbaudītajās koncentrācijās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Hidroksipropilbetadekss
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Talks (E553b)
Triacetīns (E1518)
Titāna dioksīds (E171)

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Hidroksipropilbetadekss
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Talks (E553b)
Triacetīns (E1518)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri.

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes

Kastītes, kas satur 14 × 1 vai 28 × 1 apvalkoto tableti.

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes

Kastītes, kas satur 14 × 1, 28 × 1 vai 56 × 1 apvalkoto tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt risku videi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1768/001-005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 6. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms VANFLYTA laišanas katras dalībvalsts tirgū Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas veidus un citus programmas aspektus.

Izglītojošās programmas mērķis ir nostiprināt parakstītāja un pacienta/aprūpētāja izpratni par nopietnu ar QTc intervāla pagarināšanos saistītu nevēlamo blakusparādību risku un to, kā jārīkojas, lai pēc iespējas samazinātu to rašanās risku pacientiem, kuri lieto VANFLYTA.

RAĪ ir jānodrošina, ka ikvienā dalībvalstī, kurā tiek tirgots VANFLYTA, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri var parakstīt, izsniegt vai lietot VANFLYTA, ir pieejams/tiek izsniegts šāds izglītojošo materiālu komplekts:

- ārstu izglītojošie materiāli;
- pacienta informācijas komplekts.

Ārstu izglītojošie materiāli

- Zāļu apraksts
- Vadlīnijas veselības aprūpes speciālistiem

Vadlīnijām veselības aprūpes speciālistiem jāsaturs tālāk minētie galvenie elementi.

- o Nopietnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar QTc intervāla pagarināšanos un radušās, lietojot kvizartinibu, apraksts
- o Detalizēts ieteicamā VANFLYTA devu shēmas apraksts: sākotnējā deva un devas palielināšanās kritēriji
- o Detalizēts apraksts par VANFLYTA lietošanas pārtraukšanu, devu samazināšanu un lietošanas izbeigšanu, balsoties uz QTc intervāla garumu
- o VANFLYTA devas izmaiņas, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem
- o Citu vienlaicīgi lietotu zāļu, kuras var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, pārvaldība
- o EKG pārbaužu biežums
- o Elektrolītu līmeņu serumā pārbaudes un pārvaldība

Pacienta informācijas komplekts:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta kartīte

Pacienta kartītei jāsaturs tālāk minētie galvenie elementi.

- o Brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, ka ārstēšana ar VANFLYTA var palielināt ar QTc intervāla pagarināšanos saistītu nopietnu nevēlamo blakusparādību risku
- o Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri nav iesaistīti pacienta regulārajā aprūpē, par pacienta ārstēšanu saistībā ar QTc intervāla pagarināšanos
- o Svarīga informācija pacientiem/aprūpētājiem par nopietnu ar QTc intervāla pagarināšanos saistīto nevēlamo blakusparādību pazīmēm vai simptomiem, un norādes, kad vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista
- o VANFLYTA parakstītāja kontaktinformācija

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes
quizartinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 17,7 mg kvizartiniba (dihidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

14 × 1 apvalkotā tablete

28 × 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1768/001 14 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/23/1768/002 28 x 1 apvalkotā tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

vanflyta 17,7 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VANFLYTA 17,7 mg tabletes
quizartinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Daiichi-Sankyo (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes
quizartinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 26,5 mg kvizartiniba (dihidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 × 1 apvalkotā tablete

28 × 1 apvalkotā tablete

56 × 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

vanflyta 26,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VANFLYTA 26,5 mg tabletes
quizartinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Daiichi-Sankyo (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

PACIENTA KARTĪTE

PACIENTA KARTĪTE

VANFLYTA

kvizartinibs (*quizartinib*)

- Vienmēr ņemiet šo kartīti līdzi.
- Šī kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina, pirms sākat lietot VANFLYTA, un jāatceras visā VANFLYTA terapijas laikā.
- Parādiet šo kartīti jebkuram ārstam, farmaceitam vai ķirurgam pirms jebkuras medicīniskas iejaukšanās vai ārstēšanas.

Informācija par pacientu

Pacienta vārds, uzvārds:

Dzimšanas datums:

Ārkārtas gadījumā lūdz sazināties ar:

Vārds, uzvārds:

Tālruna numurs:

Informācija par ārstēšanu

(jāaizpilda ārstam vai pacientam)

VANFLYTA ir parakstīta lietošanai vienu reizi dienā šādā devā: mg

Lietošana sāktā: /(mm/gg)

Informācija par parakstītāju

(jāaizpilda ārstam vai pacientam)

Lai saņemtu vairāk informācijas ārkārtas gadījumā lūdzam sazināties ar:

Ārsta vārds, uzvārds:

Tālruna numurs:

Svarīga informācija pacientam

VANFLYTA var izraisīt patoloģisku sirds elektrisko aktivitāti, ko sauc par pagarinātu QT intervālu, kas var izraisīt dzīvībai bīstamus sirds ritma traucējumus. Tāpēc ir ļoti svarīgi regulāri pārbaudīt Jūsu sirds elektrisko aktivitāti, veicot elektrokardiogrammu (EKG).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja:

- Jūs jūtat reiboni vai ģīboni;
- Ja Jūs jūtat sirds ritma izmaiņas, piemēram, sirdsklauves vai izmaiņas pulsā; Jūs jūtat, ka sirds sitas pārāk strauji, bet varat just arī nespecifiskākas vai neskaidras izmaiņas;
- Jums bija ģībonis vai samaņas zudums, pat ja tikai uz ļoti īsu laiku, piemēram, dažām sekundēm;
- Jums radusies caureja vai vemšana, vai arī nespējat ēst vai dzert šķidrumu pietiekamā daudzumā;
- Jūs sajūtat citas pēkšņas veselības stāvokļa izmaiņas.
- Jūsu zāles ir mainījis cits ārsts, nevis tas, kurš parakstīja VANFLYTA.

Konsultējieties ar ārstu pirms VANFLYTA lietošanas kopā ar citām zālēm, tai skaitā zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, vai uztura bagātinātājiem, jo tie var palielināt risku, ka Jums attīstīsies QT intervāla pagarināšanās.

Lai iegūtu plašāku informāciju, lūdzam izlasīt lietošanas instrukciju.

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem

VANFLYTA lietošana ir saistīta ar QT intervāla pagarināšanos, kas var palielināt kambaru aritmijas vai *torsade de pointes* risku.

- Pārtraukt VANFLYTA lietošanu, ja QTcF ir ≥ 501 ms, un pilnībā izbeigt lietošanu, ja tā ir saistīta ar *torsade de pointes*, polimorfu kambaru tahikardiju vai dzīvībai bīstamas aritmijas pazīmēm/simptomiem. VANFLYTA ir kontrindicēts pacientiem ar iedzimtu garā QT sindromu.
- VANFLYTA terapijas laikā jāpārbauda elektrolītu līmenis serumā un pēc vajadzības jākorrigē hipokalēmija un hipomagnēmija.
- Jāizvairās no nebūtisku zāļu, kuras pagarina QT intervālu, lietošanas. Ja no tām nevar izvairīties, bieži jāveic EKG kontrole.
- VANFLYTA deva jāsamazina, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.

Lai iegūtu plašāku informāciju, lūdzam skatīt zāļu aprakstu (ZA).

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām, skatīt lietošanas instrukcijā pacientam.

Daiichi-Sankyo (logotips)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes

quizartinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir VANFLYTA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VANFLYTA lietošanas
3. Kā lietot VANFLYTA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VANFLYTA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VANFLYTA un kādam nolūkam to lieto

Kas ir VANFLYTA

VANFLYTA satur aktīvo vielu kvizartinibu. Tās ir pretvēža zāles, kuras sauc par proteīnkināzes inhibitoru. Zāles lieto kopā ar ķīmijterapiju, lai ārstētu pieaugušos ar akūtu mieloleikozi (AML, asins vēža veids) ar mutāciju (izmaiņām) FLT3 gēnā, ko sauc par FLT3-ITD. Ārstēšanu ar VANFLYTA var turpināt arī pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, kad pacients pietiekami atveseļojies.

Ārsts sākumā pārbaudīs, vai vēža šūnām ir FLT3 gēna izmaiņas, meklējot FLT3-ITD mutācijas, lai pārliecinātos, ka VANFLYTA ir Jums piemērotas zāles.

Kā VANFLYTA darbojas

Ja pacientam ir AML, organismā ir liels daudzums patoloģisku balto asins šūnu, kas nenobriest par veselām šūnām. VANFLYTA darbojas, bloķējot olbaltumvielu (kuras sauc par tirozīna kināzēm) darbību šajās patoloģiskajās šūnās. Tas palēnina vai aptur patoloģisku šūnu dalīšanos un nekontrolējamu augšanu un palīdz nenobriedušām šūnām izveidoties par normālām šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms VANFLYTA lietošanas

Nelietojiet VANFLYTA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kvizartinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums ir alerģija, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jūs esat piedzimis ar sirds problēmu, ko sauc par garā QT sindromu (anomāla elektriskā sirds aktivitāte, kas ietekmē sirdsdarbību);

- ja barojat bērnu ar krūti (skatīt “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms VANFLYTA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir vai ir bijušas kādas sirdsdarbības problēmas, tajā skaitā aritmija (anomāls sirds ritms), miokarda infarkts (sirdstrieka) pēdējo 6 mēnešu laikā, sastrēguma sirds mazspēja (sirds nestrādā pietiekami spēcīgi), nekontrolēta stenokardija (sāpes krūtīs) vai nekontrolēta hipertensija (pārāk augsts asinsspiediens);
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- ja Jūs lietojat zāles, kas var pagarināt QT intervālu (neregulāra sirdsdarbība; skatīt “Citas zāles un VANFLYTA”);
- ja Jūs lietojat spēcīgus CYP3A inhibitorus (skatīt “Citas zāles un VANFLYTA”);
- ja Jums ir vai ir bijis drudzis, klepus, sāpes krūtīs, elpas trūkums, nogurums vai sāpes urinējot.

Uzraudzība VANFLYTA terapijas laikā

Asins analīzes

VANFLYTA terapijas laikā ārsts veiks Jums regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnas (baltās asins šūnas, sarkanās asins šūnas un trombocītus) un elektrolītu (sāļu, piemēram, nātrija, kālija, magnija, kalcija, hlorīda un bikarbonāta) līmeni asinīs. Ārsts pārbaudīs elektrolītu līmeni biežāk, ja Jums ir caureja vai vemšana.

Elektrokardiogramma

Pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs Jūsu sirdi, veicot elektrokardiogrammu (EKG), lai pārliecinātos, ka sirds darbojas normāli. Sākumā EKG veiks reizi nedēļā un pēc tam retāk atbilstoši ārsta ieskatiem. Ārsts pārbaudīs Jūsu sirdi biežāk, ja Jūs lietojat zāles, kas pagarina QT intervālu (skatīt sadaļu “Citas zāles un VANFLYTA”).

Infekcijas pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem

Gados vecākiem pacientiem ir paaugstināts ļoti nopietnu infekciju risks, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, it īpaši agrīnā ārstēšanas periodā. Ja Jūsu vecums ir lielāks par 65 gadiem, Jūs rūpīgi kontrolēs, lai noteiktu, vai ārstēšanas uzsākšanas periodā nerodas nopietnas infekcijas.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo nav pietiekamas informācijas par to lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un VANFLYTA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, vitamīniem, antacīdiem (zāles pret grēdām vai kuņģa skābumu) un augu izcelsmes līdzekļiem. Tā jārikojas tāpēc, ka dažas zāles var ietekmēt VANFLYTA iedarbību.

Šīs zāles, lietojot ar VANFLYTA, var paaugstināt blakusparādību risku, paaugstinot šo zāļu koncentrāciju asinīs:

- noteiktas zāles, kuras izmanto sēnīšu infekciju ārstēšanai, – piemēram, itraconazols, posakonazols vai vorikonazols;
- noteiktas antibiotikas – piemēram, klaritromicīns vai telitromicīns;
- nefazodons, zāles, kuras lieto smagas depresijas ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt VANFLYTA efektivitāti:

- noteiktas zāles, kuras lieto tuberkulozes ārstēšanai, – piemēram, rifampicīns;

- noteiktas zāles, kuras lieto krampju vai epilepsijas ārstēšanai, – piemēram, karbamazepīns, primidons, fenobarbitāls vai fenitoīns;
- noteiktas zāles, kuras lieto prostatas vēža ārstēšanai, – piemēram, apalutamīds un enzalutamīds;
- mitotāns – zāles, kuras lieto virsnieru dziedzeru audzēju izraisītu simptomu ārstēšanai;
- bosentāns – zāles, kuras lieto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu plaušās (pulmonālā arteriālā hipertensija);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes līdzekli, ko izmanto trauksmes un vieglas depresijas mazināšanai.

Noteiktas zāles, kuras lieto HIV ārstēšanai, var palielināt blakusparādību risku (piemēram, ritonavīrs) vai samazināt VANFLYTA efektivitāti (piemēram, efavirenzs vai etravirīns).

Zāles, kas pagarina QT intervālu

VANFLYTA vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kuras pagarina QT intervālu, var vēl vairāk palielināt QT pagarināšanās risku. Piemēri zālēm, kuras pagarina QT intervālu, ir pretsēnīšu azoli, ondansetrone, granisetrone, azitromicīns, pentamidīns, doksiciklīns, moksifloksacīns, atovakvons, prochlorperazīns, takrolīms.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Sievietes nedrīkst lietot VANFLYTA grūtniecības laikā. Tas ir tāpēc, ka šīs zāles var kaitēt nedzimušajam bērnam. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, 7 dienu laikā pirms šo zāļu lietošanas ir jāveic grūtniecības tests.

Sievietēm VANFLYTA terapijas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem VANFLYTA terapijas laikā un vēl vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti VANFLYTA terapijas laikā un vismaz 5 nedēļas pēc tās pārtraukšanas. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai VANFLYTA nokļūst mātes pienā (skatīt “Nelietojiet VANFLYTA šādos gadījumos”).

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Fertilitāte

VANFLYTA var samazināt sieviešu un vīriešu fertilitāti. Tas Jums jāapspiež ar ārstu pirms terapijas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka VANFLYTA varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot VANFLYTA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz VANFLYTA lietot

Ārsts vai farmaceits Jums pateiks precīzi, cik daudz VANFLYTA Jums jālieto. Nemainiet devu un nepārtrauciet lietot VANFLYTA, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Parasti Jūs sāksiet lietot 35,4 mg (divas 17,7 mg tabletes) vienu reizi dienā divas nedēļas ilgi katrā ķīmijterapijas ciklā. Ieteicamā maksimālā deva ir 53 mg vienu reizi dienā.

Ja Jūs lietojat noteiktas citas zāles, ārsts var sākumā parakstīt Jums mazāku devu – vienu 17,7 mg tableti vienu reizi dienā.

Kad ķīmijterapija ir pabeigta, ārsts var izmainīt Jūsu devu uz vienu 26,5 mg tableti vienu reizi dienā 2 nedēļas ilgi un pēc tam palielināt devu līdz 53 mg (divas 26,5 mg tabletes) vienu reizi dienā lietošanai turpmāk atkarībā no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz VANFLYTA.

Ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu vai mainīt devu, pamatojoties uz asinsanalīzēm, blakusparādībām vai citām zālēm, kuras Jūs varētu lietot.

Ārsts pārtrauks terapiju, ja Jums veiks cilmes šūnu transplantāciju. Ārsts izstāstīs, kad pārtraukt zāļu lietošanu un kad to atsākt.

Šo zāļu lietošana

- Lietojiet VANFLYTA iekšķīgi vai nu ar ēdienu, vai bez tā.
- VANFLYTA jālieto apmēram vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas palīdzēs Jums atcerēties lietot zāles.
- Ja pēc zāļu lietošanas Jums rodas vemšana, nelietojiet vairāk tablešu līdz nākamajai plānotajai devai.

Cik ilgi jālieto VANFLYTA

Turpiniet lietot VANFLYTA tik ilgi, cik ārsts Jums norādījis to darīt. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai terapija turpina iedarboties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par VANFLYTA lietošanas ilgumu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis VANFLYTA vairāk nekā noteikts

Ja nejauši lietojāt vairāk tablešu, nekā noteikts, vai ja kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu un paņemiet līdz šo lietošanas instrukciju. Var būt nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Ja esat aizmirsis lietot VANFLYTA

Ja aizmirsāt lietot VANFLYTA devu, lietojiet to pēc iespējas ātrāk tajā pašā dienā. Nākamo devu lietojiet nākamajā dienā ierastajā laikā.

Nelietojiet papildu devu (divas devas vienā un tajā pašā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot VANFLYTA

VANFLYTA terapijas pārtraukšana var izraisīt Jūsu stāvokļa pasliktināšanos. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien ārsts to nav norādījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat šādas blakusparādības:

- jūtat reiboni vai ģīboni. Šādas pazīmes var liecināt par sirds slimību, ko sauc par garu QT intervālu (anomāla sirds elektriskā aktivitāte, kas ietekmē sirdsdarbību);
- drudzi, klepu, sāpes krūškurvī, elpas trūkumu, nogurumu vai sāpes urinējot. Tās var būt infekcijas vai febrilas neitropēnijas (mazs balto asins šūnu skaits ar drudzi) pazīmes.

Ļoti biežas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (patoloģiski aknu enzīmu rādītāji);
- trombocitopēnija (pazemināts trombocītu līmenis);
- anēmija (pazemināts sarkano asins šūnu līmenis);
- neitropēnija (zems neitrofilu – balto asins šūnu veida – līmenis)
- caureja;
- slikta dūša;
- vēdera sāpes;
- galvassāpes;
- vemšana;
- tūska (sejas, roku un kāju pietūkums);
- augšējo elpceļu infekcijas (deguna un rīkles infekcijas);
- samazināta ēstgriba;
- epistakse (smaga deguna asiņošana);
- sēnīšu infekcijas;
- herpesvīrusu infekcijas;
- dispepsija (gremošanas traucējumi);
- bakteriēmija (baktēriju klātbūtne asinīs).

Biežas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- pancitopēnija (pazemināts visu veidu asins šūnu līmenis).

Retākas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sirdsdarbības apstāšanās (sirds pārstāj pukstēt);
- kambaru mirdzēšana (bīstamas, neregulāras un nekoordinētas sirds apakšējo kambaru kontrakcijas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt VANFLYTA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blisteriem pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādu iepakojuma bojājumus vai jebkādas citas iejaukšanās pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VANFLYTA satur

- Aktīvā viela ir kvizartinibs.
VANFLYTA 17,7 mg: Katra apvalkotā tablete satur 17,7 mg kvizartiniba (dihidrohlorīda formā).
VANFLYTA 26,5 mg: Katra apvalkotā tablete satur 26,5 mg kvizartiniba (dihidrohlorīda formā).
- Citas sastāvdaļas ir
VANFLYTA 17,7 mg:
Tabletes kodols: hidroksipropilbetadekss, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts
Apvalks: hipromeloze, talks, triacetīns, titāna dioksīds
VANFLYTA 26,5 mg:
Tabletes kodols: hidroksipropilbetadekss, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts
Apvalks: hipromeloze, talks, triacetīns, titāna dioksīds, dzeltenais dzelzs oksīds

VANFLYTA ārējais izskats un iepakojums

VANFLYTA 17,7 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas, apaļas, ar uzrakstu 'DSC 511' vienā pusē un pieejamas kastītēs, kas satur 14 × 1 vai 28 × 1 apvalkoto tableti alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

VANFLYTA 26,5 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir dzeltenas, apaļas, ar uzrakstu 'DSC 512' vienā pusē un pieejamas kastītēs, kas satur 14 × 1, 28 × 1 vai 56 × 1 apvalkoto tableti alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vācija

Ražotājs

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227

Česká republika

Genesis Biopharma Czech Republic S.R.O.
Tel: +357 22765715

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf.: +45 80 83 12 11

Deutschland

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

Eesti

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

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

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Genesis Biopharma Hungary kft
Tel.: +357 22765715

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Nederland

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

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 80 83 12 11

Österreich

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

Polska

Genesis Biopharma Poland sp. Z.O.O.
Tel.: +357 22765715

Portugal

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

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90

Slovenská republika

Genesis Biopharma Slovakia S.R.O.
Tel: +357 22765715

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +45 80 83 12 11

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +45 80 83 12 11

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.