

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita

VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 17.7 mg quizartinib (bħala dihydrochloride).

VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 26.5 mg quizartinib (bħala dihydrochloride).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod, tondi, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.9 mm u mnaqqa b'"DSC 511" fuq naħa waħda.

VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli sofor, tondi, miksija b'rita, b'dijametru ta' 10.2 mm u mnaqqa b'"DSC 512" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VANFLYTA huwa indikat biex jingħata flimkien ma' kimoterapija standard ta' induzzjoni b'cytarabine u anthracycline u kimoterapija standard ta' konsolidazzjoni b'cytarabine, segwiti minn VANFLYTA bħala terapija ta' manutenzjoni b'agent wiehed għal pazjenti adulti b'lewkimja akuta tal-mijelojde (AML, acute myeloid leukaemia) li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata u li hija pożittiva għal FLT3-ITD.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'VANFLYTA għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kancer.

Qabel ma jieħdu VANFLYTA, il-pazjenti b'AML għandu jkollhom konferma ta' AML pożittiva għal FLT3-ITD bl-użu ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD, in-vitro diagnostic) bil-marka CE intiz għall-finijiet korrispondenti. Jekk ma jkunx disponibbli IVD bil-marka CE, il-konferma ta' AML pożittiva għal FLT3-ITD għandha tiġi vvalutata permezz ta' test alternattiv ivvalidat.

Għandhom jitwettqu ECGs u l-anormalitajiet fl-elettroliti għandhom jiġu kkorreġuti qabel ma jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

VANFLYTA għandu jingħata flimkien ma' kimoterapija standard f' doża ta' 35.4 mg (2×17.7 mg) darba kuljum għal ġimagħtejn f' kull ċiklu ta' induzzjoni. Għal pazjenti li jiksbu remissjoni sħiħa (CR, complete remission) jew remissjoni sħiħa bi rkupru ematoloġiku mhux sħiħ (CRi, complete remission with incomplete haematologic recovery), VANFLYTA għandu jingħata f' doża ta' 35.4 mg darba kuljum għal ġimagħtejn f' kull ċiklu ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni segwit minn VANFLYTA bħala terapija ta' manutenzjoni b' aġent wieħed mibdi b' doża ta' 26.5 mg darba kuljum. Wara ġimagħtejn, id-doża ta' manutenzjoni għandha tiżdied għal 53 mg (2×26.5 mg) darba kuljum jekk l-intervall QT ikkoreġut bil-formula ta' Fridericia (QTcF) ikun ≤ 450 ms (ara Tabella 2 u sezzjoni 4.4). It-terapija ta' manutenzjoni b' aġent wieħed tista' titkompla għal mhux aktar minn 36 ċiklu.

Għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ ara Tabelli 1 sa 3.

Tabella 1: Kors tad-doża

L-ewwel għoti ta' VANFLYTA	Induzzjoni ^a	Konsolidazzjoni ^b	Manutenzjoni
	Bidu f' jum 8 (Għal kors ta' 7 + 3) ^c	Bidu f' jum 6	L-ewwel jum ta' terapija ta' manutenzjoni
Doża	35.4 mg darba kuljum	35.4 mg darba kuljum	<ul style="list-style-type: none"> Doża tal-bidu ta' 26.5 mg darba kuljum għal ġimagħtejn jekk il-QTcF ikun ≤ 450 ms. Wara ġimagħtejn, jekk il-QTcF ikun ≤ 450 ms, id-doża għandha tiżdied għal 53 mg darba kuljum.
Tul ta' żmien (ċikli ta' 28 jum)	Ġimagħtejn f' kull ċiklu	Ġimagħtejn f' kull ċiklu	Darba kuljum mingħajr waqfa bejn iċ-ċikli għal mhux aktar minn 36 ċiklu.

^a Il-pazjenti jistgħu jirċievu sa 2 ċikli ta' induzzjoni.

^a Il-pazjenti jistgħu jirċievu sa 4 ċikli ta' konsolidazzjoni.

^c Għal kors ta' 5 + 2 bħala t-tieni ċiklu ta' induzzjoni, VANFLYTA se jinbeda fis-6 jum.

Trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici

Għall-pazjenti li jipproċedu għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation), VANFLYTA għandu jitwaqqaf 7 ijiem qabel il-bidu ta' kors ta' kondizzjonament. Jista' jitkompla wara t-tmiem tat-trapjant abbażi tal-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem (WBC, white blood cell count) u fid-diskrezzjoni tat-tabib inkarigat mit-trattament għal pazjenti li jkollhom irkupru ematoloġiku suffiċjenti u b' marda tat-trapjant kontra r-riċevitur ta' \leq Grad 2 (GVHD, graft-versus-host disease), li ma jkunux jeħtieġu li tinbeda terapija sistemika ġdida għal GVHD fi żmien 21 jum, skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ immiżżla hawn fuq.

Modifiki fid-doża

VANFLYTA għandu jinbeda biss jekk il-QTcF ikun ≤ 450 ms (ara sezzjoni 4.4).

Għal modifiki tad-doża rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi, ara Tabella 2. Għal aġġustamenti fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi u/jew użu konkomitanti ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A, ara Tabella 3.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet għal modifiki tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Azzjoni rakkomandata
QTcF 450-480 ms (Grad 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Kompli bid-doża ta' VANFLYTA.
QTcF 481-500 ms (Grad 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Naqqas id-doża ta' VANFLYTA (ara Tabella 3) mingħajr interruzzjoni. • Erga' ibda VANFLYTA bid-doża preċedenti fiċ-ċiklu li jmiss jekk il-QTcF ikun naqas għal < 450 ms. Żomm il-pazjent taħt monitoraġġ mill-qrib għal titwil fil-QT għall-ewwel ċiklu bid-doża miżjuda.
QTcF ≥ 501 ms (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf VANFLYTA għal xi żmien. • Erga' ibda VANFLYTA b'doża mnaqqsa (ara Tabella 3) meta l-QTcF jerga' lura għal < 450 ms. • Iżżidx id-doża għal 53 mg darba kuljum waqt il-perjodu tal-manutezzjoni jekk jiġi osservat QTcF > 500 ms waqt il-perjodu tal-induzzjoni u/jew il-konsolidazzjoni, u jkun issuspettat li dan ikun assoċjat ma' VANFLYTA. Ibqa' bid-doża ta' 26.5 mg darba kuljum.
QTcF b'mod rikorrenti ≥ 501 ms (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf VANFLYTA b'mod permanenti jekk jerga' jsehħ QTcF > 500 ms minkejja tnaqqis xieraq fid-doża u l-korrezzjoni/eliminazzjoni ta' fatturi oħra ta' riskju (eż., anormalitajiet fl-elettroliti fis-serum, prodotti mediċinali konkomitanti li jtawlu l-QT).
Torsade de pointes; takikardija ventrikulari polimorfika; sinjali/sintomi ta' aritmija ta' theddida għall-ħajja (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf VANFLYTA b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf VANFLYTA għal xi żmien. • Erga' ibda t-trattament bid-doża preċedenti jekk ir-reazzjoni avversa titjeb għal ≤ Grad 1. • Erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa (ara Tabella 3) jekk ir-reazzjoni avversa titjeb għal < Grade 3. • Waqqaf b'mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew 4 tippersisti għal iktar minn 28 jum u jekk ikun hemm suspett li hija assoċjata ma' VANFLYTA.
Newtopenija jew tromboċitopenija persistenti ta' Grad 4 mingħajr mard attiv tal-mudullun	<ul style="list-style-type: none"> • Naqqas id-doża (ara Tabella 3).

Il-klassifi huma skont il-Kriterji għal Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi stabbiliti mill-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer verżjoni 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Aġġustamenti tad-doża għal reazzjonijiet avversi u/jew użu konkomitanti ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A

Tabella 3: Aġġustamenti tad-doża skont il-fażi għal reazzjonijiet avversi u/jew użu konkomitanti ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A waqt trattament b'VANFLYTA

Fażi tat-trattament	Doża shiha	Tnaqqis tad-Doża		
		Reazzjoni avversa	Inibituri qawwijin ta' CYP3A konkomitanti	Reazzjoni avversa u inibituri qawwijin ta' CYP3A konkomitanti
Induzzjoni jew Konsolidazzjoni	35.4 mg	26.5 mg	17.7 mg	Waqqaf għal xi żmien
Manutenzjoni (l-ewwel ġimagħtejn)	26.5 mg	Waqqaf għal xi żmien	17.7 mg	Waqqaf għal xi żmien
Manutenzjoni (wara ġimagħtejn)	53 mg	35.4 mg	26.5 mg	17.7 mg

Doża maqbuża jew rimettar

Jekk doża ta' VANFLYTA tinqabeż jew ma tittehidx fil-ħin tas-soltu, il-pazjent għandu jieħu d-doża malajr kemm jista' jkun fl-istess jum, u l-jum ta' wara terġa' titkompla l-iskeda tas-soltu. Il-pazjent m'għandux jieħu żewġ doži fl-istess jum.

Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu VANFLYTA, hu m'għandux jieħu doża addizzjonali dakinhar iżda jieħu d-doża li jmiss l-għada fil-ħin tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fl-anzjani.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx rakkomandazzjoni għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied.

VANFLYTA mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx rakkomandazzjoni għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi.

VANFLYTA mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr < 30 mL/min, stmat bil-formula Cockcroft-Gault), minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati f'din il-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' VANFLYTA fit-tfal u l-adolesxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.1). M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

VANFLYTA hu għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sindrome kongenitali ta' QT twil (ara sezzjoni 4.4).
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Titwil tal-intervall QT

Quizartinib huwa assoċjat ma' titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.8). It-titwil tal-intervall QT jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji ventrikulari jew torsade de pointes. Pazjenti bis-sindrome ta' QT twil u/jew li kellhom episodji ta' torsade de pointes kienu esklużi mill-programm ta' żvilupp ta' quizartinib. VANFLYTA m'għandux jintuża f'pazjenti bis-sindrome kongenitali ta' QT twil.

VANFLYTA għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li huma f'riskju sinifikanti li jiżviluppaw titwil tal-intervall QT. Dawn jinkludu pazjenti b'mard kardjovaskulari mhux ikkontrollat jew sinifikanti (eż., storja medika ta' imblokk tal-qalb tat-tieni jew it-tielet grad (mingħajr pacemaker), infart mijokardiku fi żmien 6 xhur, angina pectoris mhux ikkontrollata, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, storja medika ta' aritmiji ventrikulari b'relevanza klinika jew torsade de pointes), u pazjenti li qegħdin jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QT. L-elettroliti għandhom jinżammu fil-firxa normali (ara sezzjoni 4.2).

Tibdiex it-trattament b'VANFLYTA jekk l-intervall QTcF ikun aktar minn 450 ms.

Waqgħat l-induzzjoni u l-konsolidazzjoni, għandhom isiru ECGs qabel il-bidu u mbagħad darba fil-gimgha matul it-trattament bi quizartinib jew aktar ta' spiss kif indikat klinikament.

Waqgħat il-manutenzjoni, l-ECGs għandhom isiru qabel il-bidu u mbagħad darba fil-gimgha għall-ewwel xahar wara l-bidu u l-eskalazzjoni tad-doża, u minn hemm 'il quddiem kif indikat klinikament. Id-doża tal-bidu tal-manutenzjoni m'għandhiex tizdied jekk l-intervall QTcF ikun akbar minn 450 ms (ara Tabella 1).

Waqgħat VANFLYTA b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw titwil fl-intervall QT b'sinjali jew sintomi ta' aritmija li hi ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.2).

Il-monitoraġġ tal-intervall QT permezz tal-ECG għandu jitwettaq b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li huma f'riskju sinifikanti li jiżviluppaw titwil fl-intervall QT u torsade de pointes.

Il-monitoraġġ u l-korrezzjoni ta' ipokalemija u ipomanjeżemija għandhom jitwettqu qabel u matul it-trattament b'VANFLYTA. Għandhom jitwettqu monitoraġġ aktar frekwenti tal-elettroliti u ECGs f'pazjenti li jkollhom episodji ta' dijarea jew rimettar.

Monitoraġġ bl-ECG bi prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall QT

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss bl-ECG jekk ikun meħtieġ l-għoti flimkien ta' VANFLYTA ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QT (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A

Id-doża ta' VANFLYTA għandha titnaqqas meta jintuża flimkien ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A minħabba li dawn jistgħu jzidu l-esponiment ta' quizartinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet f'pazjenti anzjani

Infezzjonijiet fatali seħhew b'mod aktar frekwenti b'quizartinib f'pazjenti anzjani (jigifieri, li għandhom aktar minn 65 sena), meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar speċjalment fil-perjodu bikri tat-trattament. Pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet severi waqt l-induzzjoni.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Abbaži ta' sejbiet f'animali, quizartinib jista' jikkawża ħsara lill-embriju u lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jsirilhom test tat-tqala fi żmien 7 ijiem qabel jinbeda t-trattament b'VANFLYTA. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa mill-anqas 7 xhur wara l-aħħar doża. Pazjenti rġiel li jkollhom sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Kard għall-pazjent

It-tabib li jikteb ir-ricetta għal VANFLYTA għandu jiddiskuti r-riskji ta' din it-terapija mal-pazjent. Il-pazjent se jiġi pprovdut bil-kard għall-pazjent ma' kull ricetta (inkluża fil-pakkett tal-prodott mediċinali).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Quizartinib u l-metabolit attiv tiegħu AC886 huma metabolizzati primarjament minn CYP3A *in vitro*.

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq VANFLYTA

Inibituri qawwijin ta' CYP3A/P-glycoprotein (P-gp)

L-għoti flimkien ta' ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 28 jum), inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp, ma' doża waħda ta' VANFLYTA żied il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva (AUC_{inf}) ta' quizartinib b'1.17 darbiet u 1.94 darbiet, rispettivament, u naqqas is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' AC886 bi 2.5 darbiet u 1.18 darbiet, rispettivament, meta mqabbel ma' VANFLYTA waħdu. Fi stat fiss, l-esponiment ta' quizartinib (C_{max} u $AUC_{0-24siegha}$) kien stmat li żdied b'1.86 darbiet u 1.96 darbiet, rispettivament, u l-esponiment ta' AC886 (C_{max} u $AUC_{0-24siegha}$) naqas b'1.22 darbiet u 1.17 darbiet, rispettivament. Żieda fl-esponiment ta' quizartinib tista' żżid ir-riskju ta' tossiċità.

Id-doża ta' VANFLYTA għandha titnaqqas kif muri fit-tabella ta' hawn taħt jekk l-użu konkomitanti ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat. Għal aktar dettalji dwar l-aġġustamenti tad-doża, ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2.

Doża shiha	Tnaqqis tad-doża għall-użu konkomitanti ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A
26.5 mg	17.7 mg
35.4 mg	
53 mg	26.5 mg

Eżempji ta' inibituri qawwijin ta' CYP3A/P-gp jinkludu itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, nefazodone, telithromycin u prodotti mediċinali antiretrovirali (Ċerti mediċini użati biex jittrattaw l-HIV jistgħu jew iżidu r-riskju tal-effetti sekondarji (eż., ritonavir) jew inaqqsu l-effikaċja (eż., efavirenz jew etravirine) ta' VANFLYTA).

Inibituri moderati ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' fluconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 28 jum), inibitur moderat ta' CYP3A, ma' doża waħda ta' VANFLYTA żied is- C_{max} ta' quizartinib u AC886 b'1.11 darbiet u 1.02 darbiet,

rispettivament, u $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ b' 1.20 darbjet u 1.14 darbjet, rispettivament. Din il-bidla ma kinitx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża.

Indutturi qawwijin jew moderati ta' CYP3A

L-ġhoti flimkien ta' efavirenz (trattament lead-in b'doża ta' 600 mg darba kuljum għal 14-il jum), induttur moderat ta' CYP3A, ma' doża waħda ta' VANFLYTA naqqas is- C_{max} u $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ ta' quizartinib b'madwar 1.18 darbjet u 9.7 darbjet, rispettivament, meta mqabbel ma' VANFLYTA waħdu. Is- C_{max} u $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ ta' AC886 naqsu b'madwar 3.1 darbjet u 26 darbjet, rispettivament (ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis fl-esponiment ta' quizartinib jista' jwassal għal nuqqas fl-effikaċċja. Għandu jiġi evitat l-ġhoti flimkien ta' VANFLYTA ma' indutturi qawwijin jew moderati ta' CYP3A.

Eżempji ta' indutturi qawwijin ta' CYP3A4 jinkludu apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin, rifampicin u ċerti prodotti mediċinali erbali bħal St. John's Wort (magħruf ukoll bħala *Hypericum perforatum*). Eżempji ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 jinkludu efavirenz, bosentan, etravirine, phenobarbital u primidone.

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall QT

L-ġhoti flimkien ta' VANFLYTA ma' prodotti mediċinali oħra li jtawlu l-intervall QT jista' jkompli jżid l-inċidenza ta' titwil tal-QT. Eżempji ta' prodotti mediċinali li jtawlu l-QT jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, azoles antifungali, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidine, doxycycline, moxifloxacin, atovaquone, prochlorperazine u tacrolimus. Għandha tintuża attenzjoni meta jkun qed jingħataw flimkien prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall QT u VANFLYTA (ara sezzjoni 4.4).

Aġenti li jnaqqsu l-aċidu tal-istonku

L-inibitur tal-pompa tal-protoni lansoprazole naqqas is- C_{max} ta' quizartinib b'1.16 darbjet u $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ b'1.05 darbjet. Dan it-tnaqqis fl-assorbiment ta' quizartinib ma kienx ikkunsidrat li għandu rilevanza klinika. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża.

Effett ta' VANFLYTA fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati ta' P-glycoprotein (P-gp)

L-ġhoti flimkien ta' quizartinib u dabigatran etexilate (substrat ta' P-gp) żied is- C_{max} ta' dabigatran totali u ħieles b'1.12 darbjet u 1.13 darbjet, rispettivament, u żied $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ ta' dabigatran totali u ħieles b'1.13 darbjet u 1.11 darbjet, rispettivament (ara sezzjoni 5.2). Quizartinib huwa inibitur dgħajef ta' P-gp, u l-ebda modifika tad-doża mhi rakkomandata meta substrati ta' P-gp jingħataw flimkien ma' VANFLYTA.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jsirilhom test tat-tqala fi żmien 7 ijiem qabel jinbeda t-trattament b'VANFLYTA.

Quizartinib jista' jikkawża hsara lill-embriju u lill-fetu meta jiġi mogħti lil nisa tqal (ara sezzjoni 5.3); għalhekk nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża.

Pazjenti rġiel li jkollhom siehba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' quizartinib f'nisa tqal. Abbażi ta' sejbiet f'animali, quizartinib jista' jikkawża tossiċità lill-embriju u lill-fetu meta jinghata lil nisa tqal (ara sezzjoni 5.3).

VANFLYTA m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi, ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ it-trattament. In-nisa tqal għandhom jiġu avżati dwar il-potenzjal ta' riskju għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk quizartinib/metaboliti attivi jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi li qegħdin jiġu mreddgħin mhux eskluż. Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li qegħdin jiġu mreddgħin, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa tal-anqas 5 ġimgħat wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda data mill-bnedmin dwar l-effett ta' quizartinib fuq il-fertilità. Abbażi ta' sejbiet f'animali, il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel tista' tiġi affettwata ħażin waqt it-trattament b'VANFLYTA (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

VANFLYTA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu żieda fl-alanine aminotransferase (58.9%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (40.0%), tnaqqis fl-emoglobina (37.4%), dijarea (37.0%), dardir (34.0%), uġiġħ addominali (29.4%), uġiġħ ta' ras (27.5%), rimettar (24.5%) u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (21.9%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew 4 kienu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (40%), tnaqqis fl-emoglobina (35.5%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (21.5%), żieda fl-alanine aminotransferase (12.1%), batteremja (7.2%) u infezzjonijiet minn fungus (5.7%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni fil-grupp ta' VANFLYTA kienu newtopenija (3.0%), infezzjonijiet minn fungus (2.3%) u infezzjonijiet tal-herpes (2.3%). Reazzjonijiet avversi b'riżultat fatali kienu infezzjonijiet minn fungus (0.8%) u arrest kardijaku (0.4%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni assoċjati mal-interruzzjoni fid-doża ta' VANFLYTA kienu newtopenija (10.6%), tromboċitopenija (4.5%) u titwil tal-intervall QT fuq l-elettrokardjogramma (2.6%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni assoċjati mat-tnaqqis fid-doża kienu newtopenija (9.1%), tromboċitopenija (4.5%), u titwil tal-intervall QT fuq l-elettrokardjogramma (3.8%).

L-aktar reazzjoni avversa komuni assoċjata mat-twaqqif permanenti ta' VANFLYTA kienet tromboċitopenija (1.1%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' VANFLYTA ġiet investigata fi QuANTUM-First, studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti adulti b'AML pożittiva għal FLT3-ITD li kienet għadha kif ġiet iddijanostikata.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class) tal-MedDRA. F'kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont il-frekwenza bir-reazzjonijiet l-aktar frekwenti l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla f'ordni fejn dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Il-grad i kollha %	Grad 3 jew 4 %	Grupp ta' frekwenza (Il-grad i kollha)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ^a	18.1	1.9	Komuni hafna
Infezzjonijiet minn fungus ^b	15.1	5.7	Komuni hafna
Infezzjonijiet tal-herpes ^c	14.0	3.0	Komuni hafna
Batteremija ^d	11.3	7.2	Komuni hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Tromboċitopenija ^e	40.0	40.0	Komuni hafna
Anemija ^e	37.4	35.5	Komuni hafna
Newtrogenija ^e	21.9	21.5	Komuni hafna
Panċitopenija	2.6	2.3	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Tnaqqis fl-aptit	17.4	4.9	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema nervuża			
Uġiġh ta' ras ^f	27.5	0	Komuni hafna
Disturbi fil-qalb			
Arrest kardijaku ^g	0.8	0.4	Mhux komuni
Fibrillazzjoni ventrikulari ^g	0.4	0.4	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Epistassi	15.1	1.1	Komuni hafna
Disturbi gastro-intestinali			
Dijarea ^h	37.0	3.8	Komuni hafna
Dardir	34.0	1.5	Komuni hafna
Uġiġh addominali ⁱ	29.4	2.3	Komuni hafna
Rimettar	24.5	0	Komuni hafna
Dispepsja	11.3	0.4	Komuni hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda fl-ALT ^e	58.9	12.1	Komuni hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Edema ^j	18.9	0.4	Komuni hafna
Investigazzjonijiet			
Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma ^k	14.0	3.0	Komuni hafna

Kimoterapija standard = cytarabine (cytosine arabinoside) u anthracycline (daunorubicin jew idarubicin).

^a Infezzjonijiet tal-passaġġ respiratorju ta' fuq jinkludu infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq, nasofaringite, sinusite, rinite, tonsillite, laringofaringite, faringite batterika, faringotonsillite, faringite virali u sinusite akuta.

^b Infezzjonijiet minn fungus jinkludu kandidjażi orali, aspergillozi bronkopulmonari, infezzjoni minn fungus, kandidjażi vulvovaginali, infezzjoni minn aspergillus, infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' isfel minn fungus, infezzjoni orali minn fungus, infezzjoni minn candida, infezzjoni tal-ġilda minn fungus, mukormikozi, kandidjażi orofaringeali, aspergillozi orali, infezzjoni tal-fwied minn fungus, kandidjażi epatosplenika, onikomikozi, fungemija, candida sistemika u mikozi sistemika.

^c L-infezzjonijiet tal-herpes jinkludu herpes orali, herpes zoster, infezzjonijiet mill-virus tal-herpes, herpes simplex, infezzjoni mill-herpes virus uman 6, herpes ġenitali u dermatite tal-herpes.

^d Batteremija tinkludi batteremija, batteremija minn Klebsiella, batteremija minn Staphylococcus, batteremija minn Enterococcus, batteremija minn Streptococcus, batteremija relatata ma' apparat, batteremija minn Escherichia, batteremija minn Corynebacterium u batteremija minn Pseudomonas.

- ^e Termini bbażati fuq data tal-laboratorju.
- ^f Uġiġh ta' ras jinkludi uġiġh ta' ras, uġiġh ta' ras minn tensjoni u emikranja.
- ^g Individwu wieħed esperjenza żewġ avvenimenti (fibrillazzjoni ventrikulari u arrest kardijaku).
- ^h Dijarea tinkludi dijarea u dijarea emorragika.
- ⁱ Uġiġh addominali jinkludi wġiġh addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skonfort addominali, uġiġh fin-naħa ta' isfel tal-addome, u wġiġh gastrointestinali.
- ^j Edema tinkludi edema periferali, edema tal-wiċċ, edima, volum żejjed ta' fluwidu, edema ġeneralizzata, nefħa periferali, edema lokalizzata u nefħa tal-wiċċ.
- ^k Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma jinkludi titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma u intervall QT anormali fuq l-elettrokardjogramma.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi fil-qalb

Quizartinib itawwal l-intervall QT fuq l-ECG. Reazzjonijiet avversi ta' kwalunkwe grad ta' titwil tal-intervall QT li deher mit-trattament kienu rrapportati f' 14.0% tal-pazjenti ttrattati b'VANFLYTA u 3.0% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet ta' severità ta' Grad 3 jew ogħla. Titwil tal-QT kien assoċjat ma' tnaqqis fid-doża f' 10 (3.8%) pazjenti, ma' interruzzjoni tad-doża f' 7 (2.6%) pazjenti, u ma' waqfien f' 2 (0.8%) pazjenti. QTcF > 500 ms seħħ fi 2.3% tal-pazjenti abbażi ta' eżami ċentrali tad-data tal-ECGs. Żewġ (0.8%) pazjenti ttrattati b'VANFLYTA esperjenzaw arrest kardijaku b'fibrillazzjoni ventrikulari rreġistrata, wieħed b'riżultat fatali, it-tnejn f'kuntest ta' ipokalemija severa. Elettrokardjogrammi, monitoraġġ u l-korrezzjoni ta' ipokalemija u ipomanjeżemija għandhom jitwettqu qabel u waqt it-trattament b'VANFLYTA. Għall-modifika tad-doża għal pazjenti b'titwil tal-intervall QT, ara sezzjoni 4.2.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Infezzjonijiet fatali seħħew b'rata aktar frekwenti bi quizartinib f' pazjenti anzjani (jiġifieri, b'età aktar minn 65 sena), meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (13% vs. 5.7%), speċjalment fil-perjodu bikri tat-trattament.

Pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet severi waqt l-induzzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal dozi eċċessivi ta' VANFLYTA. Għal doża eċċessiva sostanzjali, għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ, b'interruzzjoni tat-trattament, evalwazzjoni tal-ematoloġija u monitoraġġ tal-ECG kif ukoll attenzjoni għall-elettroliti tas-serum u prodotti mediċinali konkometanti li jistgħu jippreddisponu lill-pazjenti għal titwil tal-intervall QT u/jew torsade de pointes. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'kura skont is-sintomi u ta' appoġġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EX11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Quizartinib huwa inibitur tar-riċettur tyrosine kinase FLT3. Quizartinib u l-metabolit ewlieni tiegħu AC886 jintrabtu b'kompetizzjoni ma' xulxin maż-żona tal-irbit ta' FLT3 fuq adenosine triphosphate (ATP) b'affinità għolja. Quizartinib u AC886 jinibixxu l-attività ta' FLT3 kinase, u ma jhallux l-awtofosforilazzjoni tar-riċettur, b'hekk aktar 'il quddiem jinibixxu s-senjalar tar-riċettur ta' FLT3 u jimblukkaw il-proliferazzjoni taċ-ċelluli li tiddependi fuq FLT3-ITD.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija kardijaka

L-analiżi tar-rispons għall-esponiment ta' QuANTUM-First bassret titwil tal-intervall QTcF li jiddependi mill-konċentrazzjoni ta' 24.1 ms [il-limitu ta' fuq ta' intervall ta' kunfidenza ta' 90% fuq iż-żewġ naħat (CI): 26.6 ms] fis-C_{max} ta' quizartinib fi stat fiss (53 mg) waqt terapija ta' manutenzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' quizartinib vs. placebo ġew investigati fi studju ta' fażi III, double-blind, ikkontrollat bi placebo, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, l-istudju QuANTUM-First. L-istudju rreġistra 539 pazjent adult bl-età ta' bejn 18 u 75 sena (25% kellhom 65 sena jew aktar), li kienu għadhom kif ġew iddijanostikati b'AML pożittiva għal FLT3-ITD, kif iddeterminat prospettivment minn analiżi ta' studju kliniku. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu VANFLYTA 35.4 mg darba kuljum (n = 268) jew placebo (n = 271) għal ġimagħtejn f'kull ċiklu flimkien ma' kimoterapija standard (induzzjoni segwita minn konsolidazzjoni għal pazjenti li rrispondew) segwit minn terapija ta' manutenzjoni b'aġent wiehed b'VANFLYTA (26.5 mg darba kuljum għal ġimagħtejn u 53 mg darba kuljum minn hemm 'il quddiem) jew placebo għal mhux aktar minn 36 ċiklu (28 jum/ċiklu).

Il-pazjenti rċeew sa 2 ċikli ta' kimoterapija ta' induzzjoni jew b'daunorubicin fil-jiem 1, 2 u 3 jew idarubicin fil-jiem 1, 2 u 3 u cytarabine għal 7 ijiem, segwiti minn terapija ta' wara remissjoni li kienet tikkonsisti minn mhux aktar minn 4 ċikli ta' kimoterapija ta' konsolidazzjoni u /jew HSCT. Il-kimoterapija ta' konsolidazzjoni kienet tikkonsisti f'cytarabine fil-jiem 1, 3 u 5. Pazjenti li pproċedew għal HSCT waqfu jirċievu t-trattament tal-istudju 7 ijiem qabel il-bidu ta' kors ta' kundizzjonament. Jekk joghġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' daunorubicin, idarubicin u cytarabine.

Iż-żewġ gruppi tat-trattament li ntgħażlu b'mod każwali kienu bbilancjati tajjeb fir-rigward tad-demografija fil-linja bażi, il-karatteristiċi tal-marda u l-fatturi ta' stratifikazzjoni. Mill-539 pazjent, l-età medjana kienet 56 sena (medda 20-75 sena), 26.1% tal-pazjenti fil-fergħa ta' quizartinib u 24% tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo kellhom 65 sena jew aktar; 54.5% kienu nisa u 45.5% kienu rġiel; 59.7% kienu Bojod, 29.3% kienu Asjatiċi, 1.3% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani, u 9.7% kienu ta' razez oħra. Erbgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni fil-linja bażi skont il-Grupp Koperattiv tal-Lvant dwar l-Onkoloġija (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0 jew 1. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (72.4%) kellhom status ta' riskju ċitoġenetiku intermedju fil-linja bażi. Il-frekwenza tal-varjant tal-allele (VAF, variant allele frequency) ta' FLT3-ITD kienet ta' 3-25% f'35.6% tal-pazjenti, aktar minn 25-50% fi 52.1% tal-pazjenti u aktar minn 50% fi 12.1% tal-pazjenti.

Il-miżura primarja tal-effikaċja kienet is-sopravivenza globali (OS, overall survival) definita bhala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali sal-mewt minn kwalunkwe kawża.

L-istudju wera tiġib statistikament sinifikanti fl-OS għall-fergħa ta' quizartinib (ara Tabella 5 u Figura 1). Iż-żmien medjan ta' segwitu tal-istudju kien ta' 39.2 xahar.

Kienet osservata differenza bejn il-fergħa ta' quizartinib u l-fergħa tal-placebo fl-istimi tar-rati ta' sopravivenza (95% CI) fil-punti ta' żmien ewlenin ta' 12, 24, 36 u 48 xahar (ara Tabella 5).

Ir-rata ta' remissjoni shiħa (CR, complete remission) [95% CI] għal quizartinib kienet 54.9% (147/268) [48.7, 60.9] vs 55.4% (150/271) [49.2, 61.4] għall-plaċebo.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja minn QuANTUM-First (popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati)

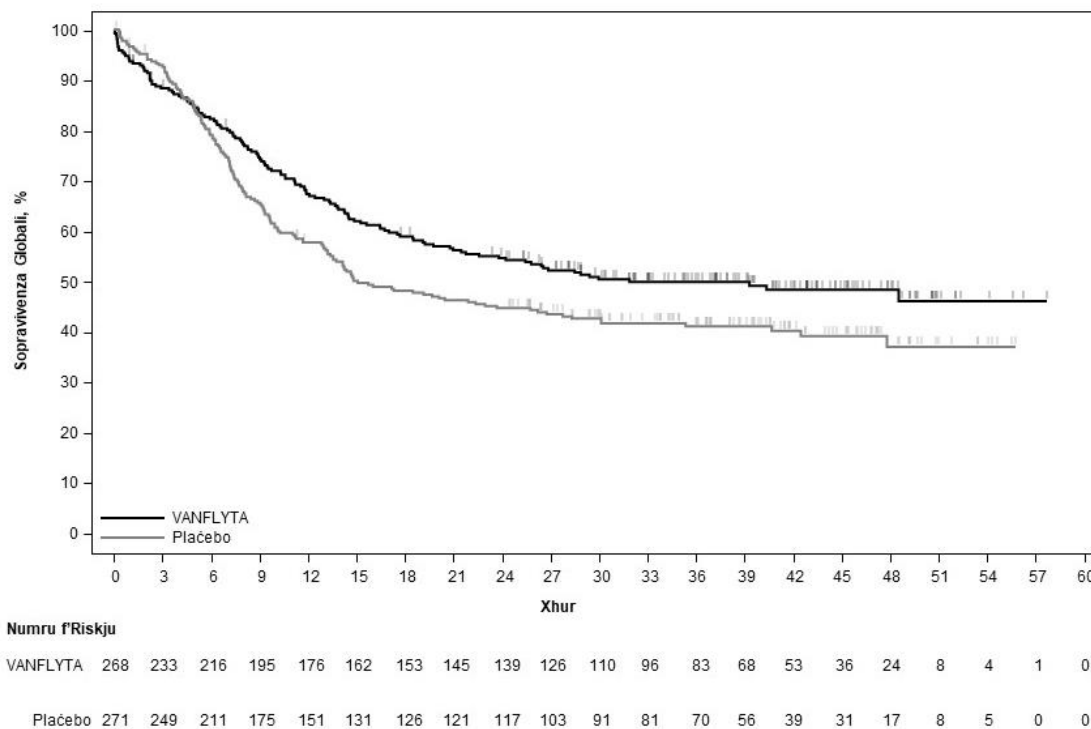
	Quizartinib N = 268	Plaċebo N = 271
OS (xhur)		
Medjan (95% CI) ^a	31.9 (21.0, NE)	15.1 (13.2, 26.2)
HR ^b relattiv għall-plaċebo (95% CI)	0.776 (0.615, 0.979)	
Valur-p (test log-rank stratifikat ta' żewġ naħat) ^c	0.0324	
Rata' ta' OS (%) (95% CI)^a		
12-il xahar	67.4 (61.3, 72.7)	57.7 (51.6, 63.4)
24 xahar	54.7 (48.4, 60.5)	44.7 (38.7, 50.6)
36 xahar	49.9 (43.7, 55.9)	41.1 (35.0, 47.0)
48 xahar	48.4 (41.9, 54.5)	37.0 (29.8, 44.2)

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli

^a Stima Kaplan-Meier

^b Il-proporzjon ta' periklu (HR, hazard ratio) kien ibbażat fuq il-mudell stratifikat ta' rigressjoni Cox.

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali fi QuANTUM-First



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'VANFLYTA f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' lewkimja akuta tal-mijeloidje (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' quizartinib u l-metabolit attiv tiegħu AC886 giet evalwata f'individwi adulti f'saħħithom (doża waħda) u f'pazjenti b'AML li kienet għadha kif giet iddijanjustikata (stat fiss).

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' quizartinib mill-formulazzjoni tal-pilloli kienet 71%. Wara l-għoti orali fi stat ta' sawm f'pazjenti f'saħħithom, il-hin għall-koncentrazzjoni massima (t_{max} medjan) ta' quizartinib u AC886 imkejla wara d-doża kienet ta' madwar 4 sigħat (firxa ta' 2 sa 8 sigħat) u 5 sa 6 sigħat (firxa ta' 4 sa 120 siegħa) rispettivament.

L-għoti ta' quizartinib mal-ikel, f'individwi f'saħħithom, naqqas is- C_{max} ta' quizartinib b'1.09 darbiet, zied l- AUC_{inf} b'1.08 darbiet u $t-t_{max}$ għe ttardjat b'sagħtejn. Dawn il-bidliet fl-esponiment mhumiex meqjusa li għandhom relevanza klinika. VANFLYTA jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Abbażi ta' mmudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni popolazzjoni f'pazjenti b'AML li kienet għadha kif giet iddijanjustikata, b'doża ta' 35.4 mg/day, fi stat fiss waqt terapija ta' manutenzjoni, il-medja ġeometrika (%CV) tas- C_{max} ta' quizartinib u AC886 kienet stmata li hija 140 ng/mL (71%) u 163 ng/mL (52%), rispettivament, u l-medja ġeometrika (%CV) tal- $AUC_{0-24siegħa}$ kienet 2 680 ng•h/mL (85%) u 3 590 ng•h/mL (51%), rispettivament.

Waqt terapija ta' konsolidazzjoni b'doża ta' 35.4 mg/day, fi stat fiss, il-medja ġeometrika (%CV) tas- C_{max} ta' quizartinib u AC886 kienet stmata li hija 204 ng/mL (64%) u 172 ng/mL (47%), rispettivament, u l-medja ġeometrika (%CV) tal- $AUC_{0-24siegħa}$ kienet 3 930 ng•h/mL (78%) u 3 800 ng•h/mL (46%), rispettivament.

Waqt terapija ta' manutenzjoni b'doża ta' 53 mg/jum, fi stat fiss, il-medja ġeometrika (%CV) tas- C_{max} ta' quizartinib u AC886 kienet stmata li hija 529 ng/mL (60%) u 262 ng/mL (48%), rispettivament, u l-medja ġeometrika (%CV) tal- $AUC_{0-24siegħa}$ kienet 10 200 ng•h/mL (75%) u 5 790 ng•h/mL (46%), rispettivament.

Distribuzzjoni

L-irbit *in vitro* ta' quizartinib u AC886 ma' proteini fil-plażma umana huwa ta' 99% jew aktar.

Il-proporzjon tad-demem/plażma ta' quizartinib u ta' AC886 huma dipendenti fuq il-koncentrazzjoni, li jindika saturazzjoni tad-distribuzzjoni għall-eritroċiti. F'koncentrazzjonijiet fil-plażma b'relevanza klinika, il-proporzjon tad-demem/plażma huwa madwar 1.3 għal quizartinib u madwar 2.8 għal AC886. Il-proporzjon tad-demem/plażma ta' AC886 jiddependi wkoll fuq l-ematokrit, b'tendenza li jizjed f'livelli oġhla tal-ematokrit.

Il-medja ġeometrika (%CV) tal-volum tad-distribuzzjoni ta' quizartinib f'individwi f'saħħithom kienet stmata li hija 275 L (17%).

Bijotrasformazzjoni

Quizartinib huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u CYP3A5 *in vitro* permezz ta' mogħdijiet ossidattivi li jipproduċi l-metabolit attiv AC886, li mbagħad jerga' jiġi mmetabolizzat minn CYP3A4 u CYP3A5. Il-proporzjon tal- $AUC_{0-24siegħa}$ ta' AC886/quizartinib fi stat fiss waqt terapija ta' manutenzjoni kien 0.57.

Eliminazzjoni

Il-medji (SD) tal-half-lives ($t_{1/2}$) effettivi ta' quizartinib u AC886 huma 81 siegħa (73) u 136 siegħa (113), rispettivament, f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif giet iddijanjustikata. Il-medji (SD) tal-

proporzjonijiet tal-akkumulazzjoni ($AUC_{0-24\text{siegħa}}$) għal quizartinib u AC886 kienu 5.4 (4.4) u 8.7 (6.8), rispettivament.

Quizartinib u l-metaboliti tiegħu huma eliminati primarjament mir-rotta tal-fwied u tal-marrara bl-eskrezzjoni prinċipalment permezz tal-ippurgar (76.3% tad-doża radjuattiva mogħtija mill-ħalq). Quizartinib mhux mibdul irrappreżenta madwar 4% tad-doża radjuattiva mogħtija mill-ħalq fl-ippurgar. L-eskrezzjoni mill-kliwi hija rotta minuri ta' eliminazzjoni tad-doża radjuattiva mogħtija (< 2%).

Il-medja ġeometrika (%CV) tat-tneħħija totali mill-ġisem (CL) ta' quizartinib f'individwi f'saħħithom kienet stmata li hija 2.23 L/siegħa (29%).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Quizartinib u AC886 urew kinetika lineari fil-firxa ta' doži minn 26.5 mg sa 79.5 mg f'individwi f'saħħithom u 17.7 mg sa 53 mg f'pazjenti b'AML.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

L-età (18 sa 91 sena), ir-razza, is-sess, il-piż tal-ġisem jew indeboliment tal-kliwi (CL_{cr} 30 sa 89 mL/min, stmata bil-formula Cockcroft-Gault) ma kellhomx effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' quizartinib u AC886 abbaži ta' analiżi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni.

Studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Trasportaturi

Studji *in vitro* wrew li quizartinib huwa substrat għal P-gp iżda mhux għal BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 jew MRP2. AC886 huwa substrat għal BCRP iżda mhux għal OATP1B1, OATP1B3, MATE1 jew MRP2. Madankollu, l-għoti ta' doża waħda ta' quizartinib ma' ketoconazole, inibitur qawwi kemm għal CYP3A kif ukoll għal P-gp, zied is- C_{max} ta' quizartinib b'madwar 1.17 darbiet, li jissuġġerixxi li l-effett ta' P-gp huwa minimu. Billi huwa meħtieġ aġġustament fid-doża għal inibituri qawwjin ta' CYP3A konkomitanti, li hafna minnhom jinibixxu wkoll lill-P-gp, m'hemmx b'żonn ta' aġġustament speċifiku tad-doża għall-inibituri ta' P-gp.

Substrati ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT)1A1

Quizartinib jinibixxi lil UGT1A1 b'Ki *in vitro* stmat ta' 0.78 μM . Abbaži ta' analiżi ta' farmakokinetika bbażata fuq il-fizjoloġija (PBPK, *physiologically based pharmacokinetic*), quizartinib kien imbassar li jżid is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' raltegravir (substrat ta' UGT1A1) b'1.03 darbiet li ma kienx ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Fi studju ta' fażi 1 b'doża waħda (26.5 mg), il-farmakokinetika ta' quizartinib u AC886 giet ivvalutata f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A) jew indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) u mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-esponiment (C_{max} u AUC_{inf}) ta' quizartinib u AC886 kienu simili (differenza ta' $\leq 30\%$) għall-gruppi kollha. L-irbit ta' quizartinib u AC886 mal-proteini tad-demem mhux affettwat minn indeboliment fil-funzjoni tal-fwied. Għaldaqstant l-indeboliment tal-fwied ma kellux effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' quizartinib u AC886.

M'hemmx rakkomandazzjoni għal aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied.

Ma kinux inkużi pazjenti li għandhom indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) fl-istudji kliniċi; għalhekk, VANFLYTA mhux irrakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-kliewi

Analiżi farmakokinetika f'popolazzjoni ta' pazjenti b'AML b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat (CLcr 30 sa 89 mL/min) wriet li l-funzjoni tal-kliewi ma affettwax it-tneħħija ta' quizartinib u AC886. Għaldaqstant, indeboliment tal-kliewi hafif u moderat ma kellux effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' quizartinib u AC886. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li jkollhom indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CLcr < 30 mL/min) ma kinux inkużi fl-istudji kliniċi, għalhekk, VANFLYTA mhux irrakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni, quizartinib kien mutaġeniku f'assaġġ ta' mutazzjoni riversiva fil-batterji, iżda mhux f'assaġġ ta' mutazzjoni f'ċelluli mammiferi (limfoma assoċjata ma' thymidine kinase fil-ġrieden) jew f'assaġġ *in vivo* ta' mutazzjoni f'animali gerriema transġeniċi. Quizartinib ma kienx klastoġeniku u ma kkawżax poliplojdi f'assaġġ ta' aberrazzjoni fil-kromożomi u ma kienx klastoġeniku jew anewġeniku f'assaġġ ta' doża waħda fuq il-mikronuklei tal-mudullun fil-firien. Assaġġ *in vivo* tal-mikronuklei tal-mudullun fil-firien kien ekwivoku wara dożaġġ ripetut għal 28 jum. Wara doża waħda oġhla, ir-riżultat kien wieħed negattiv.

Ma sarux studji dwar il-fertilità bi quizartinib fl-animali. Madankollu, sejbiet avversi fis-sistemi riproduttivi fl-irġiel u n-nisa kienu osservati fi studji ta' tossiċità b'doži ripetuti fil-firien u x-xadini. F'firien nisa, ċesti fl-ovarji u bidliet fil-mukoża vaġinali kienu osservati b'doži ta' madwar 10 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD, recommended human dose) ibbażata fuq l-AUC. Is-sejbiet f'xadini nisa kienu jinkludu atrofiġja tal-utru, l-ovarji, u l-vaġina; osservati f'doża ta' madwar 0.3 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC. Il-livelli bla ebda effett hażin osservat (NOAELs, no observed adverse effect levels) korrispondenti għal dawn il-bidliet kienu 1.5 darbiet u 0.1 darbiet tal-RHD, rispettivament, ibbażata fuq l-AUC. F'firien irġiel, deġenerazzjoni tubulari seminiferuża testikulari u n-nuqqas ta' rilaxx tal-isperma kienu osservati f'doża ta' madwar 8 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC. Sejbiet f'xadini rġiel inkludew tbatil taċ-ċelluli ġerminali fit-testikoli; osservati f'doża madwar 0.5 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC. In-NOAELs korrispondenti għal dawn il-bidliet kienu 1.4 darbiet u 0.1 darbiet tal-RHD, rispettivament, ibbażata fuq l-AUC. Wara perjodu ta' erba' ġimgħat ta' rkupru, dawn is-sejbiet kollha hlief il-bidliet fil-mukoża vaġinali fil-firien nisa kienu reversibbli.

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq l-embrijun u l-fetu, ġew osservati effetti letali fuq l-embrijun u l-fetu u zieda fit-telf wara l-impjantazzjoni f'doži tossiċi għall-omm. Effett tossiku fuq il-fetu (piż tal-fetu aktar baxx, effetti fuq l-ossifikazzjoni skeletrika) u effett teratoġeniku (anormalitajiet fil-fetu inkluz edema) kienu osservati f'doži madwar 3 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC. In-NOAEL kien 0.5 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC. Quizartinib huwa kkunsidrat li potenzjalment huwa teratoġeniku.

Studji tossikoloġiċi fuq l-animali

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti, ġew osservati effetti tossiċi fuq l-organi ematopojetiċi u limfojdi inkluz tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demem periferali u ipoċellularità tal-mudullun; effetti tossiċi fuq il-fwied inkluzi zieda fl-aminotransferases, nekrozi epatoċellulari u depożitu ta' kristalli b'birifrangenza (il-klieb); u effett tossiku fuq il-kliewi inkluzi bażofilja tubulari u depożizzjoni ta' kristalli b'birifrangenza (il-firien irġiel). Dawn il-bidliet ġew innutati f'doži ta' madwar 0.4 darbiet, 0.4 darbiet u 9 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC, rispettivament. In-NOAELs korrispondenti kienu madwar 0.1 darbiet, 0.1 darbiet u 1.5 darbiet tal-RHD ibbażata fuq l-AUC, rispettivament.

Studji farmakoloġiċi *in vitro* u dwar is-sigurtà fl-animali

Fi studji farmakoloġiċi dwar is-sigurtà kardjovaskulari li saru fuq xadini cynomolgus, quizartinib irrizulta f'titwil tal-QT f'doži ta' madwar darbtejn tal-RHD ta' 53 mg/jum ibbażati fuq is-C_{max}. In-NOAEL kien 0.4 darbiet tal-RHD ibbażata fuq is-C_{max}. Quizartinib inibixxa primarjament l-I_{Ks}

b'inibizzjoni massima ta' 67.5% fi 2.9 μ M. L-inibizzjoni massima tal- I_{Ks} minn AC886 kienet 26.9% fi 2.9 μ M. Quizartinib u AC886 fi 3 μ M inibixxew b'mod b'sinifikat statistiku l-kurrenti hERG b'16.4% u 12.0%, rispettivament. La quizartinib u lanqas AC886 ma inibixxew l- I_{Na} , l- I_{Na-L} u l- I_{Ca-L} fi kwalunkwe konċentrazzjoni ttestjata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylbetadex

Cellulose, microcrystalline (E460)

Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose (E464)

Talc (E553b)

Triacetin (E1518)

Titanium dioxide (E171)

VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylbetadex

Cellulose, microcrystalline (E460)

Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose (E464)

Talc (E553b)

Triacetin (E1518)

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' doża waħda magħmulin minn aluminju/aluminju perforat.

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita

Kaxxi tal-kartun li fihom 14 x 1 jew 28 x 1 pillola miksija b'rita.

VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita

Kaxxi tal-kartun li fihom 14 x 1, 28 x 1, jew 56 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1768/001-005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma VANFLYTA jiġi mniedi f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti,

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jsaħħaħ l-għarfien ta' min jippreskrivi u tal-pazjent/persuna li tiegħu hu l-pazjent dwar ir-riskju ta' ADRs serji relatati mat-titwil tal-intervall QTc, u l-azzjonijiet li għandhom jittiehdu biex tiġi mminimizzata l-okkorrenza tar-riskju f'pazjenti li qed jirċievu VANFLYTA.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn VANFLYTA qieghed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom u li huma mistennija jippreskrivu, jiddistribwixxu, u jużaw VANFLYTA jkollhom aċċess għal/ikunu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Pakkett bl-informazzjoni għall-pazjenti

Materjal edukattiv għat-tobba:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Deskrizzjoni ta' ADRs serji relatati ma' titwil tal-intervall QTc li seħħew bi quizartinib
- Deskrizzjoni ddettaljata tal-kors tad-dożagġ rakkomandat ta' VANFLYTA: id-doża tal-bidu u l-kriterji għaž-żieda fid-doża
- Deskrizzjoni ddettaljata tal-interruzzjoni tad-doża, it-tnaqqis tad-doża, u t-twaqqif tat-trattament b'VANFLYTA abbaži tat-tul tal-intervall QTc
- Modifika fid-doża ta' VANFLYTA għall-użu konkomitanti ta' inibituri qawwijin ta' CYP3A
- Immaniġġjar ta' mediċini ohra li jingħataw fl-istess żmien u li huma maghrufa li jikkawżaw titwil tal-QT
- Frekwenza tal-monitoraġġ bl-ECG
- Monitoraġġ u immaniġġjar tal-elettroliti fis-serum

Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Fuljett ta' tagħrif
- Kard għall-pazjent

Il-kard tal-Pazjent se jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li t-trattament b'VANFLYTA jista' jżid ir-riskju ta' ADRs relatati ma' titwil tal-intervall QTc
- Informazzjoni importanti għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li mhumiex involuti fil-kura regolari tal-pazjent dwar l-immaniġġjar tal-pazjent b'rabta mat-titwil tal-QTc
- Informazzjoni importanti għall-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ADRs serji relatati mat-titwil tal-intervall QTc u meta għandhom ifittxu attenzjoni mingħand professjonist tal-kura tas-saħħa
- Dettalji dwar kif jista' jiġi kkuntattjat min ippreskriva VANFLYTA

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita
quizartinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 17.7 mg quizartinib (bħala dihydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14 x 1 pillola miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1768/001 14 x 1 pilloli miksija b'rita
EU/1/23/1768/002 28 x 1 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

vanflyta 17.7 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VANFLYTA 17.7 mg pilloli
quizartinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita
quizartinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 26.5 mg quizartinib (bħala dihydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14 x 1 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1768/003 14 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/23/1768/004 28 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/23/1768/005 56 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

vanflyta 26.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VANFLYTA 26.5 mg pilloli
quizartinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

KARD GHALL-PAZJENT

KARD GHALL-PAZJENT

VANFLYTA

quizartinib

- Jekk jogħġbok zomm din il-kard fuqek il-ħin kollu.
- Din il-kard fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti jeħtieġ li tkun taf dwarha qabel ma tiegħu VANFLYTA u waqt it-trattament b'VANFLYTA.
- Uri din il-kard lil kull tabib, spiżjar jew kirurgu qabel kwalunkwe intervent jew trattament mediku.

Tagħrif dwar il-pazjent

Isem tal-pazjent:

Data tat-twelid:

F'każ ta' emergenza, jekk jogħġbok ikkuntattja lil:

Isem:

Numru tat-telefon:

Informazzjoni dwar it-Trattament

(Għandha timtela mit-tabib jew mill-pazjent)

VANFLYTA ġie ordnat f' doża li tittiehed darba kuljum ta': mg

Inbeda fi: / (xx/ss)

Informazzjoni dwar it-tabib li qed jagħti r-riċetta

(Għandha timtela mit-tabib jew mill-pazjent)

Għal aktar informazzjoni jew f'każ ta' emergenza, jekk jogħġbok ikkuntattja lil:

L-isem tat-tabib:

Numru tat-telefon:

Informazzjoni importanti għall-pazjent

VANFLYTA jista' jikkawża attività elettrika anormali f'qalbek imsejha "titwil fl-intervall tal-QTc" li tista' twassal għal disturbi fir-ritmu tal-qalb li huma ta' theddida għall-ħajja. Għalhekk huwa importanti ħafna li regolarment tigi ċċekkjata l-attività elettrika f'qalbek b'elettrokardjogramma (ECG).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk:

- Qed tħossok sturdut, rasek iddur bik, jew qisu se jagħtik ħass ħażin.
- Tħoss bidla fir-ritmu ta' qalbek, pereżempju palpitazzjonijiet jew anormalità tal-polz tiegħek. Għandek mnejn tħoss li qalbek qed tħabbat malajr wisq, imma tista' wkoll tħoss bidla mhux speċifika jew aktar vaga.
- Ħassek ħass ħażin jew kont mitluf minn sensik, anki jekk kien biss għal perjodu ta' ħin qasir ħafna, eż., sekondi.
- Issofri minn dijarea jew rimettar, jew ma tkunx tista' tiekol jew tixrob fluwidi f'ammonti suffiċjenti.
- Tħoss kwalunkwe bidla oħra f'daqqa waħda fil-benesseri tiegħek.
- Il-mediċini tiegħek jiġu mibdula minn tabib differenti minn dak li jkun kiteb ir-riċetta għal VANFLYTA.

Ikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel qabel tiegħu VANFLYTA ma' xi mediċini oħra, inklużi mediċini li ma jehtigux riċetta jew prodotti supplimentarji għax dawn jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li tiżviluppa titwil tal-intervall QT.

Għal aktar informazzjoni, jekk jogħġbok aqra l-fuljett ta' tagħrif.

Informazzjoni importanti għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

VANFLYTA huwa assoċjat ma' titwil fl-intervall QT, li jista' jżid ir-riskju ta' aritmiji ventrikulari jew torsade de pointes.

- Waqqaf VANFLYTA għal xi żmien jekk il-QTcF huwa ≥ 501 ms u waqqfu b'mod permanenti jekk ikun assoċjat ma' torsade de pointes, takikardija ventrikolari polimorfika u sinjali/sintomi ta' aritmija ta' theddida għall-ħajja. VANFLYTA mhuwiex indikat għal użu f'pazjenti bis-sindrome ta' QT twil.
- Matul it-trattament b'VANFLYTA ċekkja l-elettroliti tas-serum u kkorreġi kwalunkwe ipokalemija u ipomanjeżemija kif meħtieġ.
- Evita mediċini mhux essenzjali li jtawlu l-intervall tal-QT. Jekk ma jistgħux jiġu evitati, immonitorja l-ECG ta' spiss.
- Id-doża ta' VANFLYTA għandha titnaqqas meta jkun użat konkomitanti ma' inibituri qawwijin ta' CYP3A.

Jekk jogħġbok, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għal aktar informazzjoni.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara l-Fuljett ta' Tagħrif biex tkun taf kif għandek tirrapporta l-effetti sekondarji.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

VANFLYTA 17.7 mg pilloli miksija b'rita
VANFLYTA 26.5 mg pilloli miksija b'rita
quizartinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu VANFLYTA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VANFLYTA
3. Kif għandek tiehu VANFLYTA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen VANFLYTA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu VANFLYTA u għalxiex jintuża

X'inhu VANFLYTA

VANFLYTA fih is-sustanza attiva quizartinib. Din hi tip ta' mediċina għall-kanċer msejha "inibitur tal-protein kinase". Il-mediċina tintuża flimkien ma' kimoterapija biex jittratta lil adulti li għandhom lewkimja mijelojde akuta (AML, tip ta' kanċer fid-demm) b' mutazzjoni (bidla) fil-gene FLT3 imsejha "FLT3-ITD". It-trattament b'VANFLYTA jista' jtkompla wkoll wara trapjant tal-mudullun meta l-pazjenti jkunu rkupraw biżżejjed.

It-tabib tiegħek se jwettaq test fuq iċ-ċelloli tal-kanċer tiegħek għal bidliet fil-gene FLT3 biex ifittex mutazzjonijiet FLT3-ITD minn qabel biex jiżgura li VANFLYTA hija l-aħjar mediċina għalik.

Kif jaħdem VANFLYTA

F'AML, il-ġisem jagħmel ammont kbir ta' ċelluli bojod tad-demm anormali li ma jimmaturawx biex isiru ċelluli f'saħħithom. VANFLYTA jaħdem billi jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejha "tyrosine kinases" f'dawn iċ-ċelluli anormali. Dan inaqqas ir-rata jew iwaqqaf liċ-ċelluli anormali milli jiddividu jew ikompli jikbru bla kontroll, u jgħin liċ-ċelluli immaturi biex jikbru f'ċelluli normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VANFLYTA

Tihux VANFLYTA

- jekk inti allergiku għal quizartinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

- jekk twelidt bi problema tal-qalb imsejha “sindrome ta’ QT twil” (attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha).
- jekk qed tredda’ (ara ‘Tqala, treddigh u fertilità’).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu VANFLYTA:

- jekk għandek jew kellek xi problemi tal-qalb inkluż aritmija (ritmu anormali tal-qalb), infart mijokardijaku (attakk tal-qalb) fl-aħħar 6 xhur, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (il-qalb mhix qed tippompja biżżejjed), angina pectoris mhux ikkontrollata (uġigh fis-sider) jew pressjoni għolja mhux ikkontrollata (pressjoni li hija għolja wisq).
- jekk qallek li għandek livelli baxxi ta’ potassium jew magnesium fid-demmm.
- jekk qed tieħu mediċini li jistgħu jkawlu l-intervall QT (ritmu tal-qalb irregolari; ara ‘Mediċini oħra u VANFLYTA’).
- jekk qed tieħu inibituri qawwija ta’ CYP3A (ara ‘Mediċini oħra u VANFLYTA’).
- jekk għandek jew kellek deni, sogħla, uġigh fis-sider, qtugh ta’ nifs, għeja jew uġigh meta tgħaddi l-awrina.

Monitoraġġ waqt it-trattament b’VANFLYTA

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demmm regolari waqt it-trattament b’VANFLYTA sabiex jiċċekkja l-ammont ta’ ċelluli tad-demmm (ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm, u plejtlits) u l-elettroliti (bħal sodium, potassium, magnesium, calcium, chloride u bicarbonate fid-demmm). It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-elettroliti tiegħek aktar ta’ spiss jekk qed tesperjenza dijarea jew rimettar.

Elettrokardjogram

Qabel u waqt it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jiċċekkja qalbek b’elettrokardjogramma (ECG) biex jiżgura li qalbek qed tħabbat b’mod normali. L-ECGs se jsiru kull ġimgħa fil-bidu u inqas ta’ spiss minn hemm ’il quddiem skont kif jiġi deċiż mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja qalbek aktar ta’ spiss jekk qed tieħu mediċini oħra li jkawlu l-intervall QT (ara ‘Mediċini oħra u VANFLYTA’).

Infezzjonijiet f’pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena

Pazjenti anzjani jkunu f’riskju akbar għal infezzjonijiet serji hafna meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar, speċjalment fil-perjodu bikri tat-trattament. Jekk għandek aktar minn 65 sena inti se tkun immonitorjat mill-qrib għall-okkorrenza ta’ infezzjonijiet severi waqt l-induzzjoni.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taht il-18 il-sena għax m’hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tagħha f’dan il-grupp ta’ età.

Mediċini oħra u VANFLYTA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li jittieħdu mingħajr riċetta, vitamini, antaċidi (mediċini għal hruq ta’ stonku u aċidità fl-istonku), u supplementi erbali. Dan għaliex mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VANFLYTA.

B’mod partikolari, dawn il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta’ effetti sekondarji b’VANFLYTA billi jżidu l-livelli ta’ din il-mediċina fid-demmm:

- ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw infezzjonijiet minn fungus – bħal itraconazole, posaconazole jew voriconazole;
- ċerti antibijotiċi – bħal clarithromycin jew telithromycin;
- nefazodone, mediċina uzata biex titratta depressjoni maġġuri.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' VANFLYTA:

- ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw it-tuberkulożi – bħal rifampicin;
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw l-aċċessjonijiet jew epilessija – bħal carbamazepine, primidone, phenobarbital jew phenytoin;
- ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw kanċer tal-prostata – bħal apalutamide u enzalutamide;
- mitotane – mediċina użata għat-trattament ta' sintomi ta' tumuri tal-glandoli adrenali;
- bosentan – mediċina użata biex tittratta pressjoni għolja fil-pulmun (pressjoni għolja arterjali pulmonari);
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) – prodott erbali użat għall-ansjetà u depressjoni hafifa.

Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-HIV jistgħu jew iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji (eż., ritonavir) jew inaqqsu l-effettività (eż., efavirenz jew etravirine) ta' VANFLYTA.

Prodotti mediċinali li jkawlu l-intervall QT

L-għoti ta' VANFLYTA flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jkawlu l-intervall QT jista' jkompli jżid ir-riskju ta' titwil tal-QT. Eżempji ta' prodotti mediċinali li jkawlu l-intervall QT jinkludu iżda mhumiex limitati għal azoles antifungali, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidine, doxycycline, moxifloxacin, atovaquone, prochlorperazine u tacrolimus.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

M'għandekx tiegħu VANFLYTA waqt it-tqala. Dan għaliex jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandu jsirilhom test tat-tqala fi żmien 7 ijiem qabel ma jieħdu din il-mediċina.

In-nisa għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa mill-inqas 7 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. L-irġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'VANFLYTA u sa mill-inqas 4 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, l-ispizjar jew l-infirmier tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Treddiġ

It-treddiġ għandu jieqaf waqt it-trattament b'VANFLYTA, u sa mill-inqas 5 ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament. Dan għaliex mhux magħruf jekk VANFLYTA jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek (ara 'Tiegħu VANFLYTA').

Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib, l-ispizjar jew l-infirmier tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Fertilità

VANFLYTA jista' jnaqqas il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel jinbeda t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

VANFLYTA x'aktarx li mhux ser jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew thaddem il-magni.

3. Kif għandek tiegħu VANFLYTA

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu VANFLYTA

It-tabib jew l-ispizjar tiegħek ser jgħidulek eżattament kemm għandek tiehu VANFLYTA. M'għandekx tibdel id-doża tiegħek, jew tieqaf tiehu VANFLYTA mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

Generalment tibda billi tiehu 35.4 mg (żewġ pilloli ta' 17.7 mg) darba kuljum għal ġimagħtejn waqt kull ċiklu ta' kimoterapija. Id-doża massima rakkomandata hi ta' 53 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doża inqas ta' pillola waħda ta' 17.7 mg darba kuljum jekk qed tiehu ċerti mediċini oħra.

Wara li titlesta l-kimoterapija tiegħek, jista' jkun li t-tabib tiegħek jibdiliek id-doża tiegħek għal pillola waħda ta' 26.5 mg darba kuljum għal ġimagħtejn u mbagħad iżidlek id-doża għal 53 mg (żewġ pilloli ta' 26.5 mg) darba kuljum minn hemm 'il quddiem skont kif tirispondi għal VANFLYTA.

It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament għal ftit żmien jew ibiddel id-doża tiegħek abbażi tat-testijiet tad-demem, ta' effetti sekondarji jew mediċini oħra li tista' tkun qed tiehu.

It-tabib tiegħek ser iwaqqaf it-trattament tiegħek jekk qed isirlek trapjant ta' ċelluli staminali. It-tabib tiegħek se jgħidlek meta għandek tieqaf tiehu l-mediċina tiegħek u meta għandek terġa' tibdiha.

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- Għandek tiehu VANFLYTA mill-ħalq - mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Hu VANFLYTA bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum. Dan ser jgħinek tiftakar tiehu l-mediċina tiegħek.
- Jekk tirremetti wara li tiehu din il-mediċina, tiħux aktar pilloli qabel id-doża skedata li jmisssek.

Għal kemm żmien għandek tiehu VANFLYTA

Kompli hu VANFLYTA għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek ser jissorvelja l-kundizzjoni tiegħek b'mod regolari sabiex jiċċekkja li t-trattament qed ikompli jaħdem.

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tiehu VANFLYTA, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiehu aktar VANFLYTA milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu aktar pilloli milli suppost, jew jekk xi hadd ieħor aċċidentalment jiehu l-mediċina tiegħek, kellem tabib minnufih jew mur l-isptar u hu dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek. Jista' jkun meħtieġ trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu VANFLYTA

Jekk tinsa tiehu VANFLYTA, ħudu malajr kemm jista' jkun fl-istess ġurnata. L-għada, hu d-doża tiegħek li jmiss fil-ħin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ doži fl-istess ġurnata) biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu VANFLYTA

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'VANFLYTA, dan jista' jkun kawża li l-kundizzjoni tiegħek tmur għall-aġħar. Tiqafx tiehu l-mediċina tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnotta l-effetti sekundarji li ġejjin:

- thoss sturdament, mhux f'postok jew ikun ser iħossok hażin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema f'qalbek imsejha "titwil fl-intervall tal-QT" (attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha).
- deni, sogħla, uġiġh fis-sider, nuqqas ta' nifs, gheja, jew uġiġh meta tghaddi l-awrina. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni jew newtropsenja bid-deni (għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm baxx bid-deni).

Effetti sekundarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Żieda fl-alanine aminotransferase (riżultati anormali ta' enzimi tal-fwied)
- Trombocitopenija (livelli baxxi tal-plejtlits fid-demmm)
- Anemija livelli baxxi taċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Newtropsenja (livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- Dijarea
- Dardir (thossok imdardar)
- Uġiġh fl-addome (l-istonku)
- Uġiġh ta' ras
- Rimettar
- Edema (nefha tal-wiċċ, dirgħajn u riġlejn)
- Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (infezzjonijiet fl-immieher u l-grizmejn)
- Tnaqqis fl-aptit
- Epistassi (ħruġ ta' demm qawwi mill-immieher)
- Infezzjonijiet ikkawżati minn fungus
- Infezzjonijiet tal-herpes
- Dispepsija (indigestjoni)
- Batteremija (batterji preżenti fid-demmm)

Effetti sekundarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Pancitopenija (livelli baxxi ta' kull tip ta' ċellula tad-demmm)

Effetti sekundarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Arrest kardijaku (il-qalb tieqaf thabbat)
- Fibrillazzjoni ventrikulari (kontrazzjonijiet perikolużi, irregolari u mhux koordinati tal-kompartimenti ta' isfel tal-qalb)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen VANFLYTA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett ikun difettuż jew juri sinjali ta' tbaġhis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih VANFLYTA

- Is-sustanza attiva hi quizartinib.
VANFLYTA 17.7 mg: Kull pillola miksija b'rita fiha 17.7 mg quizartinib (bħala dihydrochloride).
VANFLYTA 26.5 mg: Kull pillola miksija b'rita fiha 26.5 mg quizartinib (bħala dihydrochloride).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
VANFLYTA 17.7 mg:
Qalba tal-pillola: Hydroxypropylbetadex, microcrystalline cellulose, magnesium stearate
Kisja b'rita: Hypromellose, talc, triacetin, titanium dioxide
VANFLYTA 26.5 mg:
Qalba tal-pillola: Hydroxypropylbetadex, microcrystalline cellulose, magnesium stearate
Kisja b'rita: Hypromellose, talc, triacetin, titanium dioxide, yellow iron oxide

Kif jidher VANFLYTA u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' VANFLYTA 17.7 mg huma bojod, tondi u b'"DSC 511" fuq naħa waħda, u huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 14 x 1 jew 28 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda magħmulin minn aluminju/aluminju perforat.

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' VANFLYTA 26.5 mg huma sofor, tondi u b'"DSC 512" fuq naħa waħda, u huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 14 x 1, 28 x 1 jew 56 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda magħmulin minn aluminju/aluminju perforat.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

Manifattur

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 800

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Daiichi Sankyo 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.