ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane
VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 17,7 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku).

VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 26,5 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 8,9 mm, z wytłoczonym napisem „DSC 511” po jednej stronie.

VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane

Żółte, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 10,2 mm, z wytłoczonym napisem „DSC 512” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VANFLYTA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem VANFLYTA powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego VANFLYTA obecność mutacji FLT3-ITD u pacjentów z AML musi być potwierdzona przy użyciu urządzenia do diagnostyki *in vitro* (IVD) z

certyfikatem CE i przeznaczonego do tego celu. Jeśli urządzenie IVD z certyfikatem CE nie jest dostępne, obecność mutacji FLT3-ITD musi być potwierdzona przy użyciu innego zwalidowanego testu.
Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać EKG i skorygować nieprawidłowości elektrolitowe (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt leczniczy VANFLYTA należy podawać w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w dawce 35,4 mg (2 × 17,7 mg) raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii indukcyjnej. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub do całkowitej remisji z niecałkowitą odnową hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete haematologic recovery*, CRi), produkt leczniczy VANFLYTA należy podawać w dawce 35,4 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii konsolidującej, a następnie w monoterapii podtrzymującej, rozpoczynając od dawki 26,5 mg raz na dobę. Po dwóch tygodniach dawkę podtrzymującą należy zwiększyć do 53 mg (2 × 26,5 mg) raz na dobę, jeżeli odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericii (QTcF) wynosi ≤450 ms (patrz Tabela 2 i punkt 4.4). Monoterapię podtrzymującą można kontynuować maksymalnie przez 36 cykli.

Więcej informacji na temat dawkowania patrz Tabele 1 do 3.

Tabela 1. Schemat dawkowania

Rozpoczęcie leczenia produktem VANFLYTA	**Indukcja**[a]	**Konsolidacja**[b]	**Terapia podtrzymująca**
	Zaczynając od dnia 8 (W przypadku schematu 7 + 3)[c]	**Zaczynając od dnia 6**	**Pierwszy dzień monoterapii podtrzymującej**
Dawka	35,4 mg raz na dobę	35,4 mg raz na dobę	• Dawka początkowa 26,5 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, jeżeli QTcF wynosi ≤450 ms. • Po dwóch tygodniach, jeżeli QTcF wynosi ≤450 ms, dawkę należy zwiększyć do 53 mg raz na dobę.
Czas trwania leczenia (cykle 28-dniowe)	Dwa tygodnie w każdym cyklu	Dwa tygodnie w każdym cyklu	Raz na dobę bez przerw między cyklami przez maksymalnie 36 cykli.

[a] Pacjenci mogą otrzymać do 2 cykli chemioterapii indukcyjnej.
[b] Pacjenci mogą otrzymać do 4 cykli chemioterapii konsolidującej.
[c] W przypadku schematu 5 + 2 jako drugiego cyklu chemioterapii indukcyjnej, podawanie produktu leczniczego VANFLYTA należy rozpocząć w dniu 6.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
U pacjentów, których poddaje się przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), należy przerwać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA na 7 dni przed włączeniem schematu leczenia kondycjonującego. Stosowanie produktu leczniczego VANFLYTA można wznowić po wykonaniu przeszczepienia, w oparciu o liczbę białek krwinek (ang. *white blood cell*, WBC) oraz decyzję lekarza prowadzącego leczenie, u pacjentów z wystarczającą odnową hematologiczną i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease,* GVHD) stopnia ≤2, niewymagającą wdrożenia nowego leczenia ogólnoustrojowego w związku z GVHD w ciągu 21 dni, zgodnie z opisanymi powyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

Modyfikacje dawki
Podawanie produktu VANFLYTA należy rozpocząć wyłącznie, jeśli QTcF wynosi ≤450 ms (patrz punkt 4.4).

Zalecane modyfikacje dawki ze względu na działania niepożądane patrz Tabela 2. Modyfikacje dawki ze względu na działania niepożądane i/lub jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A, patrz Tabela 3.

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki ze względu na działania niepożądane

Działanie niepożądane	Zalecane działanie
QTcF 450-480 ms (stopień 1)	• Kontynuować podawanie tej samej dawki produktu leczniczego VANFLYTA.
QTcF 481-500 ms (stopień 2)	• Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego VANFLYTA (patrz tabela 3) bez przerywania podawania. • Wznowić podawanie produktu leczniczego VANFLYTA w poprzedniej dawce w następnym cyklu, jeśli odstęp QTcF uległ zmniejszeniu do <450 ms. Ściśle monitorować pacjenta pod kątem wydłużenia odstępu QT podczas pierwszego cyklu ze zwiększoną dawką.
QTcF ≥501 ms (stopień 3)	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA. • Wznowić leczenie produktem leczniczym VANFLYTA w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3), gdy odstęp QTcF powróci do poziomu <450 ms. • Nie zwiększać dawki do 53 mg raz na dobę w trakcie leczenia podtrzymującego, jeśli podczas chemioterapii indukcyjnej i/lub konsolidującej zaobserwowano QTcF >500 ms i jeżeli istnieje podejrzenie związku z produktem VANFLYTA. Utrzymywać dawkę 26,5 mg raz na dobę.
Nawrót QTcF ≥501 ms (stopień 3)	• Trwale przerwać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA, jeżeli nastąpi nawrót QTcF >500 ms pomimo odpowiedniego zmniejszenia dawki i korekty/eliminacji innych czynników ryzyka (np. nieprawidłowych wartości elektrolitów w surowicy, jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT).
Częstoskurcz typu *torsade de pointes*; wielokształtny częstoskurcz komorowy; objawy przedmiotowe lub podmiotowe zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (stopień 4)	• Trwale przerwać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA.
Niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3 lub 4	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA. • Wznowić leczenie w poprzedniej dawce, jeżeli działanie niepożądane ulegnie poprawie do stopnia ≤1. • Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3), jeśli działanie niepożądane ulegnie poprawie do stopnia <3. • Trwale przerwać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA, jeśli działanie niepożądane stopnia 3 lub 4 będzie się utrzymywać dłużej niż 28 dni i istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym VANFLYTA.

Działanie niepożądane	Zalecane działanie
Utrzymująca się neutropenia stopnia 4 lub małopłytkowość bez czynnej choroby szpiku kostnego	• Zmniejszyć dawkę (patrz tabela 3).

Stopnie według kryteriów National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Modyfikacje dawki ze względu na działania niepożądane i/lub jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A

Tabela 3. Modyfikacje dawki według fazy leczenia ze względu na działania niepożądane i/lub jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A podczas leczenia produktem VANFLYTA

Faza leczenia	Pełna dawka	Zmniejszenie dawki		
		Działanie niepożądane	Jednocześnie stosowane silne inhibitory CYP3A	Działanie niepożądane i jednocześnie stosowane silne inhibitory CYP3A
Indukcja lub konsolidacja	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Wstrzymać
Leczenie podtrzymujące (pierwsze dwa tygodnie)	26,5 mg	Wstrzymać	17,7 mg	Wstrzymać
Leczenie podtrzymujące (po dwóch tygodniach)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Pominięcie dawki lub wymioty
W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego VANFLYTA lub nieprzyjęcia jej o zwykłej porze pacjent powinien przyjąć dawkę możliwie jak najszybciej tego samego dnia, a następnego dnia powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek tego samego dnia.

Jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu leczniczego VANFLYTA, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VANFLYTA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z tej grupy.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VANFLYTA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min, według wzoru Cockcrofta-Gaulta), ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z tej grupy.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VANFLYTA u dzieci w wieku do 18 lat (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy VANFLYTA jest przeznaczony do podania doustnego.
Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, z posiłkiem lub poza porą posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (patrz punkt 4.4).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wydłużenie zespołu QT

Stosowanie kwizartynibu jest związane z wydłużeniem zespołu QT (patrz punkt 4.8). Wydłużenie odstępu QTc może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu komorowego lub częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Pacjenci z zespołem wydłużonego odstępu QT i/lub częstoskurczem typu *torsade de pointes* w wywiadzie byli wykluczani z programu badań klinicznych kwizartynibu. Produktu leczniczego VANFLYTA nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT.

Produkt leczniczy VANFLYTA należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Do tej grupy należą pacjenci z niekontrolowaną lub istotną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. obecnością w wywiadzie bloku serca drugiego lub trzeciego stopnia (bez rozrusznika), zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niekontrolowaną dusznicą bolesną, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, obecnością w wywiadzie klinicznie istotnych zaburzeń rytmu komorowego lub częstoskurczu typu *torsade de pointes*), a także pacjenci otrzymujący jednocześnie produkty lecznicze o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT. Stężenie elektrolitów należy utrzymywać w zakresie wartości prawidłowych (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym VANFLYTA, jeśli odstęp QTcF przekracza 450 ms.

W trakcie chemioterapii indukcyjnej i konsolidującej należy wykonywać badania EKG przed rozpoczęciem leczenia kwizartynibem, a następnie raz w tygodniu w trakcie leczenia lub częściej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W trakcie leczenia podtrzymującego należy wykonywać badania EKG przed rozpoczęciem leczenia kwizartynibem, a następnie raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po wdrożeniu i zwiększeniu dawki, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Dawki początkowej leczenia podtrzymującego nie należy zwiększać, jeśli odstęp QTcF przekracza 450 ms (patrz tabela 1).

Należy trwale przerwać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA u pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc przy objawach przedmiotowych lub podmiotowych zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie odstępu QT za pomocą badania EKG należy wykonywać częściej u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

Należy monitorować występowanie i dokonywać korekty hipokaliemii i hipomagnezemii przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA. Należy wykonywać częstsze monitorowanie stężenia elektrolitów i badania EKG u pacjentów, u których występuje biegunka lub wymioty.

Monitorowanie wyników EKG w przypadku podawania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT
U pacjentów należy częściej wykonywać badania EKG, jeśli wymagane jest stosowanie produktu VANFLYTA jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A
Należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego VANFLYTA podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, gdyż mogą one zwiększać ekspozycję na kwizartynib (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Zakażenia u osób w podeszłym wieku

Zakażenia zakończone zgonem występowały częściej u osób w podeszłym wieku (tj. powyżej 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami, szczególnie we wczesnym okresie leczenia kwizartynibem. Pacjentów powyżej 65. roku życia należy uważnie monitorować pod kątem zakażeń w trakcie leczenia indukcyjnego.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Na podstawie wyników badań prowadzonych na zwierzętach kwizartynib może mieć szkodliwy wpływ na zarodek i płód, jeśli jest podawany kobiecie w okresie ciąży. U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego VANFLYTA należy wykonać test ciążowy. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA oraz przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu jego ostatniej dawki. Mężczyźni z partnerkami zdolnymi do zajścia w ciążę powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Karta pacjenta

Lekarz przepisujący produkt leczniczy VANFLYTA musi omówić z pacjentem ryzyko związane z leczeniem. Wraz z każdą receptą pacjent otrzyma kartę pacjenta (dołączoną do opakowania produktu leczniczego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwizartynib i jego czynny metabolit AC886 są metabolizowane *in vitro* głównie przez CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy VANFLYTA

Silne inhibitory CYP3A/ glikoproteiny P (ang. P-glycoprotein, P-gp)
Jednoczesne stosowanie ketokonazolu (200 mg dwa razy na dobę przez 28 dni), silnego inhibitora CYP3A/P-gp, z pojedynczą dawką produktu leczniczego VANFLYTA zwiększało maksymalne stężenie kwizartynibu w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą (AUC_{inf}) odpowiednio 1,17- i 1,94-krotnie, oraz zmniejszało C_{max} i AUC_{inf} metabolitu AC886 odpowiednio 2,5- i 1,18-krotnie, w porównaniu z samym produktem VANFLYTA. W stanie stacjonarnym ekspozycja na kwizartynib (C_{max} i AUC_{0-24h})

wzrastała, odpowiednio, 1,86-i 1,96-krotnie, a ekspozycja na AC886 (C_{max} i AUC_{0-24h}) malała, odpowiednio, 1,22- i 1,17-krotnie. Zwiększona ekspozycja na kwizartynib może nasilać ryzyko toksyczności.

Dawkę produktu leczniczego VANFLYTA należy zmniejszyć, jak to pokazano w tabeli poniżej, jeśli nie możliwe jest uniknięcie jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. Więcej informacji na temat dostosowywania dawki, patrz Tabela 3 w punkcie 4.2.

Pełna dawka	**Zmniejszanie dawki ze względu na jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A**
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Do silnych inhibitorów CYP3A/P-gp należą między innymi: itrakonazol, posakonazol, worykonazol, klarytromycyna, nefazodon, telitromycyna i leki przeciwretrowirusowe (niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. rytonawir) lub zmniejszać skuteczność leku VANFLYTA (np. efawirenz lub etrawiryna)).

Umiarkowane inhibitory CYP3A
Jednoczesne stosowanie flukonazolu (200 mg dwa razy na dobę przez 28 dni), umiarkowanego inhibitora CYP3A, z pojedynczą dawką produktu leczniczego VANFLYTA zwiększało C_{max} kwizartynibu i metabolitu AC886 odpowiednio 1,11- i 1,02-krotnie, oraz AUC_{inf} odpowiednio 1,20- i 1,14-krotnie. Zmiany tej nie uznano za klinicznie istotną. Nie jest zalecana modyfikacja dawki.

Silne lub umiarkowane induktory CYP3A
Jednoczesne stosowanie efawirenzu (w dawce wprowadzającej 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), umiarkowanego induktora CYP3A, z pojedynczą dawką produktu leczniczego VANFLYTA, zmniejszało C_{max} i AUC_{inf} kwizartynibu odpowiednio około 1,18-i 9,7-krotnie, w porównaniu z samym produktem VANFLYTA. C_{max} i AUC_{inf} metabolitu AC886 ulegały zmniejszeniu odpowiednio około 3,1- i 26-krotnie (patrz punkt 5.2).

Zmniejszenie ekspozycji na kwizartynib może prowadzić do spadku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego VANFLYTA z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A.

Do silnych induktorów CYP3A4 należą między innymi apalutamid, karbamazepina, enzalutamid, mitotan, fenytoina, rifampicyna i niektóre preparaty ziołowe takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Do umiarkowanych induktorów CYP3A4 należą efawirenz, bosentan, etrawiryna, fenobarbital i prymidon.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT
Jednoczesne podawanie produktu leczniczego VANFLYTA z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT może dodatkowo zwiększać częstość występowania wydłużenia odstępu QT. Do produktów leczniczych wydłużających odstęp QT należą między innymi azolowe leki przeciwgrzybicze, ondansetron, granisetron, azytromycyna, pentamydyna, doksycyklina, moksyfloksacyna, atowakwon, prochlorperazyna i takrolimus. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania z produktem leczniczym VANFLYTA produktów leczniczych wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.4).

Leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego
Lanzoprazol, będący inhibitorem pompy protonowej, zmniejszał C_{max} kwizartynibu 1,16-krotnie, a AUC_{inf} 1,05-krotnie. Tego zmniejszenia wchłaniania kwizartynibu nie uznano za klinicznie istotne. Nie jest zalecana modyfikacja dawki.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy VANFLYTA

Substraty glikoproteiny P (P-gp)
Jednoczesne stosowanie kwizartynibu i eteksylatu dabigatranu (substratu P-gp) zwiększało C_{max} wolnego i całkowitego dabigatranu odpowiednio 1,12- i 1,13-krotnie, oraz AUC_{inf} wolnego i całkowitego dabigatranu odpowiednio 1,13- i 1,11-krotnie (patrz punkt 5.2). Kwizartynib jest słabym inhibitorem P-gp i w przypadku jednoczesnego podawania substratów P-gp z produktem VANFLYTA modyfikacja dawki nie jest zalecana.

Substraty białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP)
Dane *in vitro* wskazują, że kwizartynib jest inhibitorem BCRP. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest obecnie znane. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania kwizartynibu z produktami leczniczymi będącymi substratami BCRP.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego VANFLYTA należy wykonać test ciążowy.

Kwizartynib może mieć szkodliwy wpływ na zarodek lub płód, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży (patrz punkt 5.3), dlatego kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA oraz przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni z partnerkami zdolnymi do zajścia w ciążę powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kwizartynibu u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że kwizartynib może mieć szkodliwy wpływ na zarodek i płód, jeśli podaje się go kobietom w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Produktu VANFLYTA nie stosować w okresie ciąży i u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia. Kobiety w okresie ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwizartynib lub jego czynne metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Ze względu na potencjalne ryzyko ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią nie należy karmić piersią w trakcie leczenia produktem VANFLYTA oraz przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących ludzi na temat wpływu kwizartynibu na płodność. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że leczenie produktem leczniczym VANFLYTA może obniżać płodność u kobiet i mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy VANFLYTA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (58,9%), zmniejszenie liczby płytek krwi (40,0%), obniżony poziom hemoglobiny (37,4%), biegunka (37,0%), nudności (34,0%), ból w jamie brzusznej (29,4%), ból głowy (27,5%), wymioty (24,5%) i zmniejszenie liczby neutrofili (21,9%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 należą: zmniejszenie liczby płytek krwi (40%), obniżony poziom hemoglobiny (35,5%), zmniejszenie liczby neutrofili (21,5%), podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (12,1%), bakteriemia (7,2%) i zakażenia grzybicze (5,7%). Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych w grupie otrzymującej produkt VANFLYTA należały: neutropenia (3,0%), zakażenia grzybicze (2,3%) i zakażenia wirusem opryszczki (2,3%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były zakażenia grzybicze (0,8%) i zatrzymanie akcji serca (0,4%).

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze wstrzymaniem dawkowania produktu VANFLYTA należały: neutropenia (10,6%), małopłytkowość (4,5%) i wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (2,6%). Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem dawki produktu VANFLYTA należały: neutropenia (9,1%), małopłytkowość (4,5%) i wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (3,8%).

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym przerwaniem dawkowania produktu VANFLYTA była małopłytkowość (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu VANFLYTA oceniano w badaniu QuANTUM-First, będącym randomizowanym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem z udziałem osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną białaczką AML z mutacją FLT3-ITD.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *MedDRA System Organ Class*, SOC). W każdej kategorii SOC działania niepożądane wymieniono według częstości ich występowania, począwszy od działań najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Działanie niepożądane

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopień 3 lub 4 %	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]	18,1	1,9	Bardzo często
Zakażenia grzybicze[b]	15,1	5,7	Bardzo często
Zakażenia wirusem opryszczki[c]	14,0	3,0	Bardzo często
Bakteriemia[d]	11,3	7,2	Bardzo często

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopień 3 lub 4 %	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość[e]	40,0	40,0	Bardzo często
Niedokrwistość[e]	37,4	35,5	Bardzo często
Neutropenia[e]	21,9	21,5	Bardzo często
Pancytopenia	2,6	2,3	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie łaknienia	17,4	4,9	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	27,5	0	Bardzo często
Zaburzenia serca			
Zatrzymanie akcji serca[g]	0,8	0,4	Niezbyt często
Migotanie komór[g]	0,4	0,4	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	15,1	1,1	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka[h]	37,0	3,8	Bardzo często
Nudności	34,0	1,5	Bardzo często
Ból w jamie brzusznej[i]	29,4	2,3	Bardzo często
Wymioty	24,5	0	Bardzo często
Niestrawność	11,3	0,4	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie poziomu ALAT[e]	58,9	12,1	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęk[j]	18,9	0,4	Bardzo często
Badania diagnostyczne			
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG[k]	14,0	3,0	Bardzo często

Standardowa chemioterapia = cytarabina (arabinozyd cytozyny) i antracyklina (daunorubicyna lub idarubicyna).

[a] Termin zakażenia górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zapalenie krtani i gardła, zapalenie gardła bakteryjne, zapalenie gardła i migdałków, wirusowe zapalenie gardła i ostre zapalenie zatok.

[b] Termin zakażenia grzybicze obejmuje kandydozę jamy ustnej, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zakażenie grzybicze, grzybicę sromu i pochwy, aspergilozę, grzybicze zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydozę, grzybicze zakażenie skóry, mukormykozę, kandydozę ustno-gardłową, aspergilozę jamy ustnej, grzybicze zakażenie wątroby, grzybicze zakażenie wątroby i śledziony, grzybicę paznokci , fungemię, drożdżycę ogólnoustrojową i grzybicę ogólnoustrojową.

[c] Termin zakażenia wirusem opryszczki obejmuje opryszczkę jamy ustnej, półpasiec, zakażenia herpeswirusem, opryszczkę zwykłą, zakażenie ludzkim herpeswirusem typu 6, opryszczkę narządów płciowych i opryszczkowe zapalenie skóry.

[d] Termin bakteriemia obejmuje bakteriemię, bakteriemię wywołaną przez bakterie z rodzaju Klebsiella, bakteriemię gronkowcową, bakteriemię paciorkowcową, bakteriemię związaną z wyrobem medycznym, bakteriemię wywołaną przez bakterie z rodzaju Escherichia, bakteriemię wywołaną przez bakterię Corynebacterium oraz bakteriemię wywołaną przez bakterie z rodzaju Pseudomonas.

[e] Terminy oparte na danych laboratoryjnych.

[f] Termin ból głowy obejmuje ból głowy, napięciowy ból głowy i migrenę.

[g] U jednego uczestnika wystąpiły dwa zdarzenia (migotanie komór i zatrzymanie akcji serca).

[h] Termin biegunka obejmuje biegunkę i biegunkę krwotoczną.

[i] Termin ból w jamie brzusznej obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej i ból przewodu pokarmowego.

[j] Termin obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk, przeciążenie płynami, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy i opuchliznę twarzy.

[k] Termin wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG obejmuje wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym i nieprawidłowy odstęp QT w elektrokardiogramie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia serca
Kwizartynib powoduje wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Działania niepożądane w postaci wydłużenia odstępu QT dowolnego stopnia w trakcie leczenia zgłaszano u 14,0% pacjentów leczonych produktem VANFLYTA, z czego u 3,0% pacjentów wystąpiły działania stopnia 3 lub wyższego. Wydłużenie odstępu QT było związane ze zmniejszeniem dawki u 10 (3,8%) pacjentów, wstrzymaniem dawkowania u 7 (2,6%) pacjentów oraz z trwałym przerwaniem leczenia u 2 (0,8%) pacjentów. Z centralnego przeglądu danych z EKG wynika, że QTcF >500 ms wystąpił u 2,3% pacjentów. U dwóch (0,8%) pacjentów leczonych produktem VANFLYTA doszło do zatrzymania akcji serca z zarejestrowanym migotaniem komór, z czego jeden przypadek zakończył się zgonem; w obu przypadkach doszło do tego w kontekście silnej hipokaliemii. Należy wykonywać EKG, monitorować występowanie i dokonywać korekty hipokaliemii i hipomagnezemii przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA. Modyfikacja dawki u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT, patrz punkt 4.2.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Zakażenia zakończone zgonem występowały częściej u osób w podeszłym wieku (tj. powyżej 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami (13% a 5,7%), szczególnie we wczesnym okresie leczenia.

Pacjentów powyżej 65. roku życia należy uważnie monitorować pod kątem ciężkich zakażeń w trakcie leczenia indukcyjnego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego VANFLYTA. W przypadku znacznego przedawkowania należy w miarę potrzeby wdrożyć środki wspomagające, włączając w to przerwanie leczenia produktem VANFLYTA, e, przeprowadzić ocenę hematologiczną i monitorowanie EKG, a także zwrócić uwagę na poziom elektrolitów w surowicy i jednocześnie stosowane produkty lecznicze, które mogą predysponować pacjentów do wydłużenia odstępu QT i/lub występowania częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Należy wdrożyć leczenie objawowe i wspomagające (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych; kod ATC: L01EX11

Mechanizm działania

Kwizartynib jest inhibitorem receptorowym kinazy tyrozynowej FLT3. Kwizartynib i jego główny metabolit AC886 wiążą się w sposób kompetencyjny z dużym powinowactwem z kieszenią wiążącą adenozynotrifosforan (ang. *adenosine triphosphate*, ATP) receptora FLT3. Kwizartynib i AC886 hamują aktywność kinazy FLT3, zapobiegając autofosforylacji receptora, a tym samym hamując

sygnalizację na dalszych szlakach sygnałowych względem receptora FLT3 i blokując proliferację komórek zależną od FLT3-ITD.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia mięśnia sercowego
Na podstawie analizy zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek w badaniu QuANTUM-First przewiduje się zależne od stężenia wydłużenie odstępu QtcF wynoszące 24,1 ms [górna granica dwustronnego przedziału ufności 90% (CI): 26,6 ms] w C_{max} w stanie stacjonarnym kwizartynibu (53 mg) w trakcie leczenia podtrzymującego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwizartynibu w porównaniu zplacebo oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III, QuANTUM-First. Do badania włączono 539 dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 75 lat (25% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat), u których niedawno rozpoznano AML z mutacją FLT3-ITD, oznaczoną prospektywnie w ramach badania. Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy VANFLYTA 35,4 mg raz na dobę (n = 268) lub placebo (n = 271) przez dwa tygodnie w każdym cyklu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (indukcyjną, a następnie konsolidującą u pacjentów wykazujących odpowiedź), a następnie produkt VANFLYTA w monoterapii podtrzymującej (26,5 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 53 mg raz na dobę) lub placebo przez maksymalnie 36 cykli (w cyklach 28-dniowych).

Pacjenci otrzymywali maksymalnie 2 cykle chemioterapii indukcyjnej z zastosowaniem daunorubicyny w dniu 1, 2 i 3 lub idarubicyny w dniu 1, 2 i 3 oraz cytarabiny przez 7 dni, a następnie leczenie poremisyjne obejmujące maksymalnie 4 cykle chemioterapii konsolidującej i/lub przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). W ramach chemioterapii konsolidującej pacjenci otrzymywali cytarabinę w dniu 1, 3 i 5. U pacjentów, u których wykonano HSCT, przerywano podawanie leku badanego na 7 dni przed wdrożeniem schematu leczenia kondycjonującego. Zalecenia dotyczące dawkowania daunorubicyny, idarubicyny i cytarabiny znajdują się w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

Dwie grupy randomizowanego leczenia były dobrze wyważone, jeśli chodzi o wyjściowe cechy demograficzne, charakterystykę choroby i czynniki stratyfikacji. Spośród 539 pacjentów mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres 20-75 lat); 26,1% pacjentów w grupie otrzymującej kwizartynib i 24% pacjentów w grupie otrzymującej placebo było w wieku 65 lat i powyżej; 54,5% stanowiły kobiety, a 45,5% mężczyźni; 59,7% pacjentów było rasy białej, 29,3% było rasy azjatyckiej, 1,3% stanowiły osoby czarnoskóre lub Afroamerykanie, a 9,7% osoby innych ras. U 84% pacjentów stwierdzono wyjściowy stan sprawności ogólnej wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) wynoszący 0 lub 1. U większości pacjentów (72,4%) ryzyko cytogenetyczne w punkcie wyjściowym było umiarkowane. Częstość allelu wariantowego (ang. *variant allele frequency*, VAF) FLT3-ITD wynosiła 3-25% u 35,6% pacjentów, ponad 25-50% u 52,1% pacjentów i ponad 50% u 12,1% pacjentów.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło całkowite przeżycie (ang. *overall survival,* OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w OS w grupie kwizartynibu (patrz Tabela 5 i Rycina 1). Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 39,2 miesiąca.

Zaoabserwowano różnicę między grupą kwizartynibu a grupą placebo, jeśli chodzi o szacunkowe odsetki przeżycia (95% CI) w głównych punktach czasowych w 12, 24, 36 i 48 miesiącu (patrz Tabela 5).

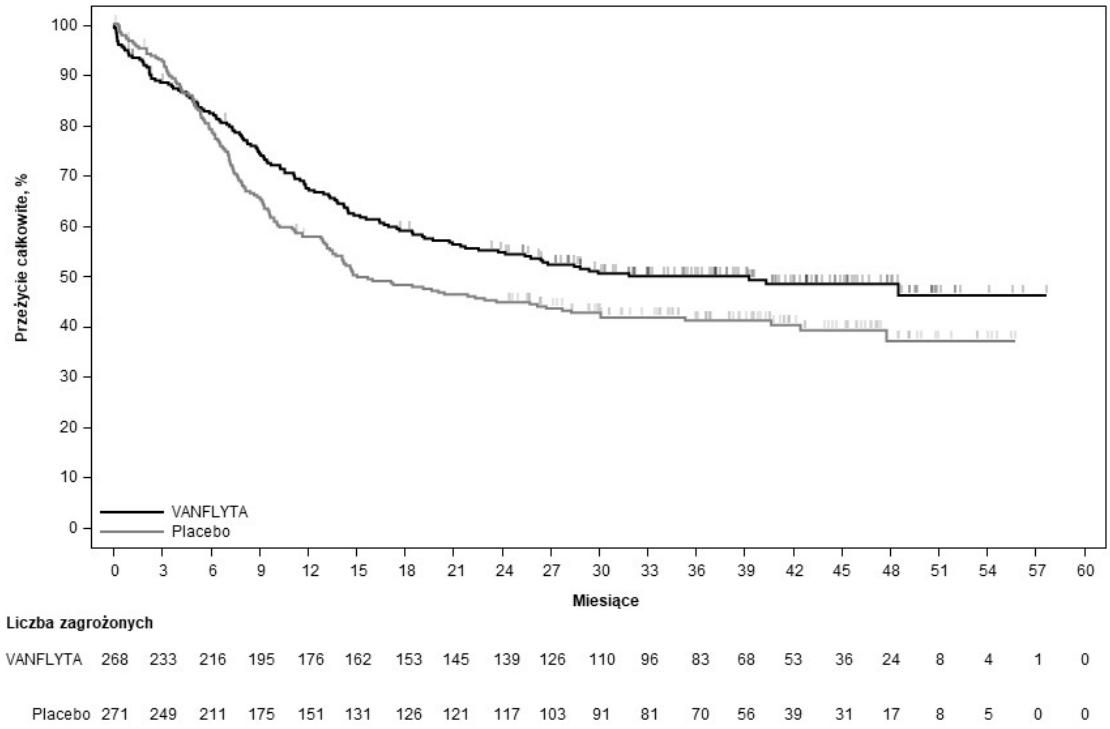
Odsetek remisji całkowitej (ang. *complete remission*, CR) [95% CI] dla kwizartynibu wynosił 54,9% (147/268) [48,7, 60,9] a 55,4% (150/271) [49,2, 61,4] dla placebo.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności z badania QuANTUM-First (populacja objęta analizą zgodnie z intencją leczenia, ang. *intent-to-treat population*)

	Kwizartynib N = 268	**Placebo N = 271**
OS (w miesiącach)		
Mediana (95% CI)[a]	31,9 (21,0, NE)	15,1 (13,2, 26,2)
HR[b] w stosunku do placebo (95% CI)	0,776 (0,615, 0,979)	
Wartość p (dwustronny stratyfikowany test logarytmiczny rang)	0,0324	
Odsetek OS (%) (95% CI)[a]		
12 miesięcy	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 miesiące	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 miesięcy	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 miesięcy	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE = niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*)
[a] Estymacja metodą Kaplana-Meiera
[b] Iloraz hazardów (HR) obliczono w oparciu o stratyfikowany model regresji Coxa.

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia w badaniu QuANTUM-First



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego VANFLYTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę kwizartynibu i jego czynnego metabolitu AC886 oceniano u zdrowych dorosłych ochotników (dawka pojedyncza) oraz u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML (stan stacjonarny).

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność kwizartynibu w postaci tabletki wynosiła 71%. Po podaniu doustnym na czczo u zdrowych uczestników czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (mediana t_{max}) kwizartynibu i AC886 mierzonego po podaniu dawki wynosił odpowiednio około 4 godzin (zakres: 2 do 8 godzin) i 5 do 6 godzin (zakres: 4 do 120 godzin).

U zdrowych uczestników podawanie kwizartynibu z posiłkiem zmniejszało C_{max} kwizartynibu 1,09-krotnie i zwiększało AUC_{inf} 1,08-krotnie. Osiągnięcie stężenia t_{max} było opóźnione o 2 godziny. Powyższe zmiany ekspozycji nie są uważane za klinicznie istotne. Produkt leczniczy VANFLYTA można podawać z posiłkiem lub poza porą posiłku.

W badaniach z zastosowaniem populacyjnego modelu farmakokinetycznego przy dawce 35,4 mg na dobę, szacowana średnia geometryczna (%CV) C_{max} kwizartynibu i AC886 wynosiła odpowiednio 140 ng/ml (71%) i 163 ng/ml (52%), a średnia geometryczna (%CV) AUC_{0-24h} wynosiła odpowiednio 2 680 ng•h/ml (85%) i 3 590 ng•h/ml (51%), w stanie stacjonarnym w trakcie leczenia indukcyjnego u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML.

W trakcie leczenia konsolidacyjnego przy dawce 35,4 mg na dobę szacowana średnia geometryczna (%CV) C_{max} kwizartynibu i AC886 wynosiła odpowiednio 204 ng/ml (64%) i 172 ng/ml (47%), a średnia geometryczna (%CV) AUC_{0-24h} wynosiła odpowiednio 3 930 ng•h/ml (78%) i 3 800 ng•h/ml (46%), w stanie stacjonarnym.

Podczas leczenia podtrzymującego przy dawce 53 mg na dobę szacowana średnia geometryczna (%CV) C_{max} kwizartynibu i AC886 wynosiła odpowiednio 529 ng/ml (60%) i 262 ng/ml (48%), a średnia geometryczna (%CV) AUC_{0-24h} wynosiła odpowiednio 10 200 ng•h/ml (75%) i 5 790 ng•h/ml (46%), w stanie stacjonarnym.

Dystrybucja

Stopień wiązania kwizartynibu i AC886 z białkami osocza ludzkiego w warunkach *in vitro* wynosi co najmniej 99%.

Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu kwizartynibu i AC886 jest zależny od stężenia, wskazując na wysycenie dystrybucji do czerwonych krwinek. Przy klinicznie istotnych stężeniach stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi około 1,3 w przypadku kwizartynibu i około 2,8 w przypadku AC886. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu w przypadku AC886 jest również zależny od hematokrytu, z tendencją wzrostową przy wyższych poziomach hematokrytu.

Średnią geometryczną (%CV) objętości dystrybucji kwizartynibu u zdrowych uczestników oszacowano na 275 l (17%).

Metabolizm

W warunkach *in vitro* kwizartynib jest metabolizowany głównie przez izoenzymy CYP3A i CYP3A5 na drodze szlaków oksydacyjnych, w wyniku czego powstaje czynny metabolit AC886, który ulega dalszym przemianom metabolicznym za pośrednictwem tych samych izoenzymów. Stosunek AUC_{0-24h} w stanie stacjonarnym AC886 do kwizartynibu w trakcie leczenia podtrzymującego wynosił 0,57.

Eliminacja

Średnie (SD) efektywne okresy półtrwania ($t_{1/2}$) obserwowane w przypadku kwizartynibu i AC886 wynoszą odpowiednio 81 (73) i 136 (113) godzin u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML. Średnie (SD) wskaźniki kumulacji (AUC_{0-24h}) obserwowane w przypadku kwizartynibu i AC886 wynoszą odpowiednio 5,4 (4,4) i 8,7 (6,8).

Główną drogę eliminacji kwizartynibu i jego metabolitu stanowi wątroba i drogi żółciowe; kwizartynib i metabolit są wydalane głównie z kałem (76,3% doustnej dawki radioaktywnej). Kwizartynib w postaci niezmienionej stanowił około 4% doustnej dawki radioaktywnej wydalanej z kałem. Wydalanie przez nerki stanowi poboczną drogę eliminacji kwizartynibu (<2%).

Średnią geometryczną (%CV) całkowitego klirensu (CL) dla kwizartynibu u zdrowych uczestników oszacowano na 2,23 l/h (29%).

Liniowość lub nieliniowość

Kwizartynib i AC886 charakteryzowały się liniową kinetyką w zakresie dawek 26,5-79,5 mg u zdrowych uczestników i 17,7 mg do 53 mg u pacjentów z AML.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wiek (18-91 lat), rasa, płeć, masa ciała ani zaburzenia czynności nerek (CLcr: 30-89 ml/min wg wzoru Cockcrofta-Gaulta) nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na kwizartynib i AC886, co stwierdzono w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi

Transportery
Badania *in vitro* wykazały, że kwizartynib jest substratem P-gp, ale nie jest substratem BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ani MRP2. AC886 jest substratem BCRP, ale nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MRP2. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki kwizartynibu z ketokonazolem, będącym silnym inhibitorem zarówno CYP3A, jak i P-gp, zwiększało C_{max} kwizartynibu około 1,17-krotnie, co sugeruje, że wpływ P-gp jest minimalny. Ponieważ dostosowanie dawki jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, wiele spośród których jest również inhibitorami glikoproteiny P, nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki w przypadku inhibitorów P-gp.

Substraty białka oporności raka piersi (BCRP)
Kwizartynib hamuje BCRP z szacowaną *in vitro* wartością IC50 wynoszącą 0,813 µM. Ponieważ nie są dostępne żadne dane kliniczne, nie można wykluczyć, że kwizartynib w zalecanych dawkach może być inhibitorem tego transportera.

Substraty urydynodifosforanu glukuronozylotransferazy 1A1 (*UGT1A1)*
Kwizartynib jest inhibitorem UGT1A1 z szacowaną *in vitro* wartością Ki wynoszącą 0,78 µM. Wyniki analizy farmakokinetycznej opartej o metody fizjologiczne (PBPK) wskazują, że kwizartynib zwiększa C_{max} i AUC_{inf} raltegrawiru (substratu UGT1A1) 1,03-krotnie, czego nie uważa się za klinicznie istotne.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniu I fazy z zastosowaniem pojedynczej dawki (26,5 mg) oceniano farmakokinetykę kwizartynibu i AC886 u uczestników z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby i porównywano ją z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Ekspozycja (C_{max} i AUC_{inf}) na kwizartynib i AC886 była podobna (różnica ≤30%) we wszystkich grupach. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na stopień wiązania kwizartynibu i AC886 z białkami. W związku z tym zaburzenia czynności wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na kwizartynib ani AC886.

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) nie byli włączani do badań klinicznych, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VANFLYTA u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona u pacjentów z ALM i z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynnościami nerek (CLcr 30 do 89 ml/min) wykazała, że czynność nerek nie wpływała na klirens kwizartynibu ani AC886. W związku z tym łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na kwizartynib ani AC886. Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min) nie byli włączani do badań klinicznych, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VANFLYTA u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach genotoksyczności kwizartynib wykazywał działanie mutagenne w badaniu mutacji odwrotnych w komórkach bakteryjnych, lecz nie w badaniu mutacji w komórkach ssaczych (test mutacji genu kinazy tymidynowej na komórkach chłoniaka myszy) ani w badaniu *in vivo* mutacji u transgenicznych gryzoni. Kwizartynib nie wykazywał właściwości klastogennych i nie indukował poliploidii w badaniu aberracji chromosomowych oraz nie wykazywał właściwości klastogennych ani aneugenicznych w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczurów po podaniu pojedynczej dawki. Wyniki testu mikrojądrowego szpiku kostnego *in vivo* były niejednoznaczne po 28 dniach dawkowania. Po podaniu pojedynczej większej dawki wynik był ujemny.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności z zastosowaniem kwizartynibu. Obserwowano jednak niepożądane wyniki dotyczące męskiego i żeńskiego układu rozrodczego w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp. U samic szczurów obserwowano torbiele jajnika i zmiany śluzówki pochwy w dawce równej w przybliżeniu 10-krotności zalecanej dawki dla ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD) w oparciu o AUC. Do wyników zaobserwowanych u samic małp należały zanik macicy, jajnika i pochwy; obserwowano je przy dawkach wynoszących w przybliżeniu 0,3 RHD w oparciu o AUC. Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) dla tych zmian wynosił odpowiednio 1,5- i 0,1-krotność RHD. U samców szczurów obserwowano zwyrodnienie kanalików nasiennych jąder i brak uwalniania plemników przy dawce równej w przybliżeniu 8-krotności RHD w oparciu o AUC. Do wyników zaobserwowanych u samców małp należało zmniejszenie liczby komórek rozrodczych w jądrach; obserwowano je przy dawkach wynoszących w przybliżeniu 0,5-krotność RHD w oparciu o AUC. Poziom NOAEL dla tych zmian wynosił odpowiednio 1,4- i 0,1-krotność RHD w oparciu o AUC. Po czterotygodniowym okresie powrotu do zdrowia wszystkie te działania, z wyjątkiem zmian w śluzówce pochwy u samic szczura, okazały się odwracalne.

W badaniu szkodliwego wpływu na zarodek i płód, przy dawkach toksycznych dla matki, obserwowano umieranie zarodków i płodów oraz zwiększoną utratę po implantacji. Obserwowano szkodliwy wpływ na płód (niższa masa płodu, wpływ na kostnienie szkieletu) oraz teratogenność (nieprawidłowości płodu, w tym obrzęk) przy dawkach równych w przybliżeniu 3-krotności RHD w oparciu o AUC. Poziom NOAEL wynosił 0,5-krotność RHD w oparciu o AUC. Kwizartynib jest uważany za potencjalnie teratogenny.

<u>Badania toksykologiczne na zwierzętach</u>

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano działanie toksyczne na układ krwiotwórczy i narządy limfatyczne, w tym zmniejszenie liczby krwinek w krwi obwodowej i ubogokomórkowość szpiku kostnego; działanie toksyczne na wątrobę, w tym podwyższoną aktywność aminotransferaz, martwicę komórek wątroby i odkładanie się dwójłomnych kryształów (u psów); oraz działanie toksyczne na nerki, w tym bazofilię w kanalikach nerkowych i odkładanie się dwójłomnych

kryształów (u samców szczurów). Poziom tych zmian wynosił odpowiednio 0,4-, 0,4- i 9-krotność RHD w oparciu o AUC. Poziom NOAEL dla tych zmian wynosił odpowiednio 0,1-, 0,1- i 1,5-krotność RHD w oparciu o AUC.

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że kwizartynib może stwarzać ryzyko dla środowiska wodnego.

Badania *in vitro* i farmakologiczne badania bezpieczeństwa na zwierzętach

W farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa dotyczących układu sercowo-naczyniowego przeprowadzanych na makakach (cynomolgus) kwizartynib powodował wydłużenie odstępu QT w dawkach około 2-krotnie większych od RHD wynoszącej 53 mg na dobę w oparciu o C_{max}. Poziom NOAEL wynosił 0,4-krotność RHD w oparciu o C_{max}. Kwizartynib wykazywał I_{Ks} z maksymalną inhibicją wynoszącą 67,5% przy 2,9 µM. Metabolit AC866 wykazywał maksymalną inhibicję I_{Ks} wynoszącą 26,9% przy 2,9 µM. Przy 3 µM kwizartynib i AC886 wykazywały statystycznie istotną inhibicję prądów hERG odpowiednio o 16,4% i 12,0%. Ani kwizartynib ani jego metabolit AC886 nie wykazywały inhibicji I_{Na}, I_{Na-L} and I_{Ca-L} przy żadnym z testowanych stężeń.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki
Hydroksypropylobetadeks
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza (E464)
Talk (E553b)
Triacetyna (E1518)
Tytanu dwutlenek (E171)

VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki
Hydroksypropylobetadeks
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza (E464)
Talk (E553b)
Triacetyna (E1518)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane blistry jednodawkowe z aluminium/aluminium.

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane

Pudełka tekturowe zawierające 14 × 1 lub 28 × 1 tabletek powlekanych.

VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane

Pudełka tekturowe zawierające 14 × 1, 28 × 1 lub 56 × 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt może stwarzać zagrożenie dla środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1768/001-005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 listopada 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego VANFLYTA na rynek w każdym z krajów członkowskich podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść oraz format programu edukacyjnego, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi organami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości lekarzy przepisujących oraz pacjentów/opiekunów w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QTc oraz kroków, jakie należy podjąć, aby ograniczyć do minimum to ryzyko u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy VANFLYTA.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym z krajów członkowskich, w których produkt leczniczy VANFLYTA jest dopuszczony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego oraz pacjenci/opiekunowie, wobec których przewiduje się, że będą przepisywać, wydawać i stosować produkt leczniczy VANFLYTA, otrzymają następujący pakiet edukacyjny lub uzyskają do niego dostęp:

- materiały edukacyjne dla lekarza
- pakiet informacji dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla lekarza:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego;
- informator dla fachowego personelu medycznego:

Informator dla fachowego personelu medycznego będzie zawierać następujące kluczowe elementy:

- opis ciężkich działań niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QTc, jakie wystąpiły w związku z podawaniem kwizartynibu;
- szczegółowy opis zalecanego schematu dawkowania produktu leczniczego VANFLYTA: dawka początkowa i kryteria zwiększania dawki;
- szczegółowy opis tymczasowego wstrzymywania podawania produktu leczniczego VANFLYTA, zmniejszania dawki i trwałego przerywania leczenia w oparciu o długość odstępu QTc;
- modyfikacja dawki produktu leczniczego VANFLYTA w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A;
- kontrolowanie innych jednocześnie podawanych leków o znanych właściwościach wydłużających odstęp QTc;
- częstość monitorowania w drodze badań EKG;
- monitorowanie i kontrolowanie stężenia elektrolitów w surowicy.

Pakiet informacji dla pacjenta:

- ulotka dołączona do opakowania;
- karta pacjenta

Karta pacjenta będzie zawierać następujące kluczowe elementy:

- ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego o tym, że leczenie produktem leczniczym VANFLYTA może zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QTc;
- ważne informacje dla fachowego personelu medycznego niezajmującego się regularną opieką nad pacjentem na temat postępowania z chorym w związku z wydłużeniem odstępu QTc;
- ważne informacje dla pacjentów/opiekunów na temat objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich działań niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QTc oraz tego, kiedy należy zgłosić się do lekarza;
- dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy VANFLYTA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane
kwizartynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 17,7 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 × 1 tabletek powlekanych
28 × 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1768/001 14 × 1 tabletek powlekanych
EU/1/23/1768/002 28 × 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

vanflyta 17,7 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VANFLYTA 17,7 mg tabletki
kwizartynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane
kwizartynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 26,5 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 × 1 tabletek powlekanych
28 × 1 tabletek powlekanych
56 × 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

vanflyta 26,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VANFLYTA 26,5 mg tabletki
kwizartynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

KARTA PACJENTA

KARTA PACJENTA

VANFLYTA

kwizartynib

- Kartę należy mieć przez cały czas przy sobie.
- Niniejsza karta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed przyjęciem leku VANFLYTA i w czasie jego stosowania.
- Kartę tę należy okazywać wszystkim lekarzom, farmaceutom lub chirurgom przed każdą interwencją medyczną bądź zastosowaniem dowolnego leczenia.

Informacje o pacjencie

Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia:

W pilnych przypadkach proszę o kontakt:
Imię i nazwisko:
Numer telefonu:

Informacje o leczeniu
(Wypełnia lekarz lub pacjent)

Lek VANFLYTA został przepisany w dawce podawanej raz na dobę wynoszącej: mg
Początek leczenia: /(MM/RR)

Informacje o lekarzu przepisującym
(Wypełnia lekarz lub pacjent)

W celu uzyskania dalszych informacji lub w pilnych przypadkach lub proszę o kontakt:
Imię i nazwisko lekarza:
Numer telefonu:

Ważne informacje dla pacjenta

Lek VANFLYTA może wywoływać nieprawidłową czynność elektryczną serca nazywaną „wydłużeniem odstępu QT", która może skutkować zagrażającymi życiu nieprawidłowościami rytmu serca. Dlatego bardzo ważne jest regularne sprawdzanie czynności elektrycznej serca pacjenta za pomocą elektrokardiogramu (EKG).

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli:

- Pacjent ma zawroty głowy, stany przedomdleniowe lub jest mu słabo.
- Pacjent wyczuwa zmianę rytmu serca, np. kołatanie serca lub nieprawidłowe tętno. Pacjent może odczuwać zbyt szybkie bicie serca, lecz także bardziej niespecyficzną lub mniej wyraźną zmianę.
- Pacjent zemdlał lub stracił przytomność, nawet na bardzo krótko, np. kilka sekund.
- U pacjenta występują biegunka lub wymioty bądź nie może on przyjmować odpowiedniej ilości pokarmów lub płynów.
- Pacjent odczuwa jakąkolwiek inną nagłą zmianę samopoczucia.
- Stosowane przez pacjenta leki zostały zmienione przez innego lekarza niż ten, który przepisał lek VANFLYTA.

Przed stosowaniem leku VANFLYTA jednocześnie z dowolnymi innymi lekami, w tym lekami dostępnymi bez recepty lub suplementami, należy najpierw skonsultować się z lekarzem, gdyż mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia u pacjenta wydłużenia odstępu QT.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Ważne informacje dla fachowego personelu medycznego

Stosowanie produktu leczniczego VANFLYTA wiąże się z wydłużeniem odstępu QTc, co może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu komorowego lub częstoskurczu typu *torsade de pointes.*

- Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego VANFLYTA, jeśli QTcF wynosi ≥501 ms, i trwale zakończyć leczenie, jeżeli wiąże się to z częstoskurczem typu *torsade de pointes*, wielokształtnym częstoskurczem komorowym bądź objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Produktu leczniczego VANFLYTA nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT.
- W czasie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA należy sprawdzać stężenie elektrolitów i w razie potrzeby korygować hipokaliemię i hipomagnezemię.
- Należy unikać przyjmowania leków wydłużających odstęp QT, których stosowanie nie jest konieczne. Jeżeli nie da się tego uniknąć, należy często monitorować EKG.
- Należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego VANFLYTA podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A.

Więcej informacji można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz ulotka dla pacjenta.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane
VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane
kwizartynib

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek VANFLYTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VANFLYTA
3. Jak przyjmować lek VANFLYTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VANFLYTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek VANFLYTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek VANFLYTA

Lek VANFLYTA zawiera substancję czynną kwizartynib. Jest to rodzaj leku przeciwnowotworowego zwanego „inhibitorem kinazy proteinowej”. Lek ten stosuje się wraz z chemioterapią w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką szpikową (AML, rodzajem nowotworu złośliwego krwi), w którym występuje mutacja (zmiana) w genie FLT3 o nazwie „FLT3-ITD”. Leczenie lekiem VANFLYTA można kontynuować także po przeszczepie szpiku kostnego, gdy stan pacjenta wystarczająco się poprawi.

Lekarz zbada komórki nowotworowe pacjenta pod kątem mutacji FLT3-ITD w genie FLT3, aby upewnić się, że lek VANFLYTA jest odpowiedni dla danego pacjenta.

Jak działa lek VANFLYTA

U osób z AML organizm produkuje dużą liczbę nieprawidłowych białych krwinek, które nie dojrzewają prawidłowo Działanie leku VANFLYTA polega na blokowaniu białek nazywanych „kinazami tyrozynowymi” w takich nieprawidłowych komórkach. Spowalnia to lub zatrzymuje niekontrolowane podziały i wzrost nieprawidłowych komórek, pomagając niedojrzałym komórkom przekształcić się w prawidłowe komórki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VANFLYTA

Kiedy nie przyjmować leku VANFLYTA

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwizartynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku podejrzenia uczulenia należy zapytać lekarza o poradę.
- jeśli u pacjenta występuje wrodzona wada serca o nazwie „zespół wydłużonego odstępu QT" (nieprawidłowa czynność elektryczna serca, która wpływa na jego rytm).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz „Ciąża, karmienie piersią i płodność").

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku VANFLYTA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły lub występują obecnie problemy z sercem, w tym arytmia (nieprawidłowy rytm serca), zawał mięśnia sercowego (atak serca) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zastoinowa niewydolność serca (gdy serce nie jest w stanie pompować odpowiedniej ilości krwi), niekontrolowana dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej) lub niekontrolowane nadciśnienie (zbyt wysokie ciśnienie krwi).
- jeśli u pacjenta stwierdzono niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi.
- jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą wydłużać odstęp QT (nieregularna praca serca; patrz „Lek VANFLYTA a inne leki").
- jeśli pacjent przyjmuje silne inhibitory CYP3A (patrz „Lek VANFLYTA a inne leki").
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły lub występują obecnie gorączka, kaszel, ból w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, zmęczenie lub ból przy oddawaniu moczu.

Monitorowanie w czasie leczenia z zastosowaniem leku VANFLYTA

Badania krwi
W czasie leczenia z zastosowaniem leku VANFLYTA lekarz będzie wykonywał regularne badania krwi, aby sprawdzić stan krwinek (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi) oraz elektrolitów (soli takich jak sód, potas, magnez, wapń, chlorki i dwuwęglany). Lekarz będzie sprawdzał poziom elektrolitów częściej, jeśli u pacjenta występować będzie biegunka lub wymioty.

Elektrokardiogram
Przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia lekarz zbada czynność serca pacjenta za pomocą elektrokardiogramu (EKG) w celu sprawdzenia, czy serce pracuje prawidłowo. Badania EKG będą na początku wykonywane co tydzień, a następnie rzadziej, wedle uznania lekarza. Lekarz będzie sprawdzał pracę serca częściej, jeżeli pacjent przyjmuje inne leki wydłużające odstęp QT (patrz „Lek VANFLYTA a inne leki").

Zakażenia u osób powyżej 65 lat
U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko bardzo ciężkich zakażeń w porównaniu z młodszymi pacjentami, szczególnie we wczesnym okresie leczenia. Pacjenci powyżej 65. roku życia będą uważnie monitorowanie pod kątem ciężkich zakażeń w trakcie leczenia indukcyjnego.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ jest za mało informacji na temat jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek VANFLYTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach dostępnych bez recepty, witaminach, lekach zobojętniających kwasy żołądkowe (lekach na zgagę i

nadkwasowość) oraz preparatach ziołowych. To dlatego, że niektóre leki mogą wpłynąć na działanie leku VANFLYTA.

W szczególności następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych poprzez zwiększanie stężenia leku VANFLYTA we krwi:
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych – takie jak itrakonazol, pozakonazol lub worykonazol;
- niektóre antybiotyki – takie jak klarytromycyna lub telitromycyna;
- nefazodon, lek stosowany w leczeniu depresji dużej.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku VANFLYTA:
- niektóre leki stosowane w leczeniu gruźlicy – takie jak ryfampicyna;
- niektóre leki stosowane w leczeniu drgawek lub padaczki – takie jak karbamazepina, prymidon, fenobarbital lub fenytoina;
- niektóre leki stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego – takie jak apalutamid i enzalutamid;
- mitotan – lek stosowany w leczeniu objawów nowotworów nadnerczy;
- bozentan – lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w płucach (tętniczego nadciśnienia płucnego);
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – środek stosowany w leczeniu stanów lękowych i łagodnej depresji.

Niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. rytonawir) lub zmniejszać skuteczność leku VANFLYTA (np. efawirenz lub etrawiryna).

Leki wydłużające odstęp QT
Jednoczesne podawanie leku VANFLYTA z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT może dodatkowo zwiększać częstość występowania wydłużenia odstępu QT. Do leków wydłużających odstęp QT należą między innymi azolowe leki przeciwgrzybicze, ondansetron, granisetron, azytromycyna, pentamydyna, doksycyklina, moksyfloksacyna, atowakwon, prochlorperazyna i takrolimus.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Ciąża
Kobiety nie powinny przyjmować leku VANFLYTA w okresie ciąży. To dlatego, że może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. U kobiet zdolnych do zajścia ciążę należy wykonać test ciążowy w ciągu 7 dni przed przyjęciem tego leku.

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia z zastosowaniem leku VANFLYTA oraz przez co najmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni powinni powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia z zastosowaniem leku VANFLYTA oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią
Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem VANFLYTA oraz przez co najmniej 5 tygodni po zakończeniu leczenia. To dlatego, że nie wiadomo, czy lek VANFLYTA przenika do mleka ludzkiego (patrz „Kiedy nie przyjmować leku VANFLYTA”).
Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed przyjęciem tego leku.

Wpływ na płodność
Lek VANFLYTA może zmniejszać płodność u kobiet i mężczyzn. Należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek VANFLYTA miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek VANFLYTA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku VANFLYTA należy przyjąć

Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, jaką dokładnie ilość leku VANFLYTA powinien przyjmować. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania leku VANFLYTA bez konsultacji z lekarzem.

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 35,4 mg (dwie tabletki 17,7 mg) raz na dobę przez 2 tygodnie w trakcie każdego cyklu chemioterapii.Makymalna zalecana dawka wynosi 53 mg raz na dobę.

Jeśli pacjent przyjmuje pewne inne leki, lekarz może rozpocząć leczenie od niższej dawki, czyli jednej tabletki 17,7 mg raz na dobę.

Po zakończeniu chemioterapii lekarz może zmienić dawkę na jedną tabletkę 26,5 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie zwiększyć ją do 53 mg (dwie tabletki 26,5 mg) raz na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na lek VANFLYTA.

Lekarz może tymczasowo wstrzymać leczenie lub zmienić dawkę zależnie od wyników badań krwi, ewentualnych działań niepożądanych lub innych leków przyjmowanych przez pacjenta.

Lekarz przerwie leczenie, jeżeli pacjent będzie poddawany przeszczepowi komórek macierzystych. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać stosowanie leku i kiedy je wznowić.

Przyjmowanie tego leku

- Lek VANFLYTA należy przyjmować doustnie – z posiłkiem lub poza porą posiłku.
- Lek VANFLYTA należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Pomoże to pacjentowi pamiętać o przyjmowaniu leku.
- Jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu tego leku, nie powinien przyjmować więcej tabletek do czasu następnej zaplanowanej dawki.

Jak długo przyjmować lek VANFLYTA

Należy kontynuować przyjmowanie leku VANFLYTA tak długo, jak zaleci to lekarz. Lekarz będzie regularnie monitorował stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie wciąż działa.

W razie jakichkolwiek pytań na temat tego, jak długo przyjmować lek VANFLYTA, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku VANFLYTA

W przypadku nieumyślnego przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek lub przypadkowego przyjęcia leku przez inną osobę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza lub udać się do szpitala, zabierając ze sobą niniejszą ulotkę dołączoną do opakowania. Może być konieczne wdrożenie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku VANFLYTA

Jeśli pacjent pominie dawkę leku VANFLYTA, powinien ją przyjąć najszybciej jak to możliwe, tego samego dnia. Kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Nie należy stosować dodatkowej dawki (dwóch dawek w tym samym dniu) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku VANFLYTA

Przerwanie leczenia z zastosowaniem leku VANFLYTA może spowodować pogorszenie stanu pacjenta. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez polecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w razie zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:
- zawroty głowy, stany przedomdleniowe lub osłabienie. Mogą to być objawy zaburzenia pracy serca nazywanego „wydłużeniem odstępu QT" (nieprawidłowa czynność elektryczna serca, która wpływa na jego rytm).
- gorączka, kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność, zmęczenie lub ból przy oddawaniu moczu. Mogą to być objawy zakażenia lub gorączki neutropenicznej (niskiej liczby białych krwinek w połączeniu z gorączką).

Bardzo częste działania niepożądane
(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)
- Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych)
- Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi)
- Niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- Neutropenia (zmniejszenie licznby neutrofili, będących rodzajem białych krwinek)
- Biegunka
- Nudności
- Ból brzucha
- Ból głowy
- Wymioty
- Obrzęk twarzy, rąk i nóg
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (infekcje nosa i gardła)
- Zmniejszony apetyt
- Silne krwawienie z nosa
- Zakażenia grzybicze
- Zakażenia opryszczką
- Niestrawność
- Bakteriemia (bakterie we krwi)

Częste działania niepożądane
(mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- Pancytopenia (zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek)

Niezbyt częste działania niepożądane
(mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- Zatrzymanie akcji serca (serce przestaje bić)
- Migotanie komór (niebezpieczne, nieregularne i nieskoordynowane skurcze dolnych jam serca)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek VANFLYTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiekolwiek uszkodzenia opakowania lub ślady prób jego otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek VANFLYTA

- Substancją czynną leku jest kwizartynib.
  VANFLYTA 17,7 mg: Jedna tabletka powlekana zawiera 17,7 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku).
  VANFLYTA 26,5 mg: Jedna tabletka powlekana zawiera 26,5 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku).
- Pozostałe składniki to:
  VANFLYTA 17,7 mg:
  Rdzeń tabletki: hydroksypropylocelulozа, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian
  Otoczka tabletki: hypromeloza, talk, triacetyna, tytanu dwutlenek
  VANFLYTA 26,5 mg:
  Rdzeń tabletki: hydroksypropylocelulozа, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian
  Otoczka tabletki: hypromeloza, talk, triacetyna, tytanu dwutlenek

Jak wygląda lek VANFLYTA i co zawiera opakowanie

VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane (tabletki) to białe, okrągłe tabletki z wytłoczonym napisem „DSC 511" po jednej stronie, dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 14 × 1 lub 28 × 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych z aluminium/aluminium.

VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane (tabletki) to żółte, okrągłe tabletki z wytłoczonym napisem „DSC 512" po jednej stronie, dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 14 x 1, 28 × 1 lub 56 × 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych z aluminium/aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

Wytwórca
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.