

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate

VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține quizartinib 17,7 mg (sub formă de diclorhidrat).

VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține quizartinib 26,5 mg (sub formă de diclorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 8,9 mm și marcate cu „DSC 511” pe o parte.

VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, cu diametrul de 10,2 mm și marcate cu „DSC 512” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VANFLYTA este indicat în asocieri cu chimioterapia standard de inducție cu citarabină și antracilină și chimioterapia standard de consolidare cu citarabină, urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, pozitivă la FLT3-ITD.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VANFLYTA trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Înainte de a lua VANFLYTA, pacienții cu LMA trebuie să aibă o confirmare a diagnosticului de LMA cu FLT3-ITD pozitiv prin utilizarea unui dispozitiv medical pentru diagnosticul *in vitro* (DIV) marcat

CE în conformitate cu scopul propus corespunzător. În cazul în care nu este disponibil un DIV marcat CE, confirmarea de LMA cu FLT3-ITD pozitiv trebuie evaluată cu ajutorul unui alt test validat.

Trebuie efectuate ECG-uri, iar anomaliile electrolitice trebuie corectate înainte începerii tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze

VANFLYTA trebuie administrat în asociere cu chimioterapia standard în doză de 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) o dată pe zi timp de două săptămâni în fiecare ciclu de inducție. Pentru pacienții care obțin remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi), VANFLYTA trebuie administrat în doză zilnică de 35,4 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, în fiecare ciclu de chimioterapie de consolidare, urmat de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie în doză de 26,5 mg o dată pe zi. După două săptămâni, doza de întreținere trebuie crescută la 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) o dată pe zi dacă intervalul QT corectat prin formula Fridericia (QTcF) este ≤ 450 ms (vezi Tabelul 2 și pct. 4.4). Tratamentul de întreținere în monoterapie poate fi continuat pentru cel mult 36 cicluri.

Pentru informații suplimentare privind dozajul, vezi Tabelele 1 - 3.

Tabelul 1: Schema terapeutică

Începerea administrării VANFLYTA	Inducție ^a	Consolidare ^b	Întreținere
	Începând din ziua 8 (Pentru schema terapeutică 7 + 3) ^c	Începând din ziua 6	Prima zi a tratamentului de întreținere
Doză	35,4 mg o dată pe zi.	35,4 mg o dată pe zi.	<ul style="list-style-type: none"> Doza inițială de 26,5 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni dacă QTcF este ≤ 450 ms. După două săptămâni, dacă QTcF este ≤ 450 ms, doza trebuie crescută la 53 mg o dată pe zi.
Durată (cicluri de 28 zile)	Două săptămâni în fiecare ciclu	Două săptămâni în fiecare ciclu	O dată pe zi fără pauză între cicluri, pentru cel mult 36 cicluri.

^a Pacienții pot primi până la 2 cicluri de inducție.

^b Pacienții pot primi până la 4 cicluri de consolidare.

^c Pentru schema terapeutică 5 + 2 în cadrul ciclului de inducție secundar, administrarea VANFLYTA va începe în ziua 6.

Transplant cu celule stem hematopoietice

Pentru pacienții care continuă cu un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), administrarea VANFLYTA trebuie oprită cu 7 zile înainte de începerea unei scheme de tratament de condiționare. Acesta poate fi reluat după finalizarea transplantului, pe baza numărului de leucocite și la discreția medicului curant, pentru pacienții cu recuperare hematologică suficientă și cu boală greșă contra gazdă (BGCG) de gradul ≤ 2 , care nu necesită începerea unei terapii sistemice noi pentru BGCG în decurs de 21 zile, urmând recomandările de dozaj descrise mai sus.

Modificări ale dozei

Administrarea VANFLYTA trebuie începută numai dacă QTcF este ≤ 450 ms (vezi pct. 4.4).

Pentru modificări ale dozei recomandate din cauza reacțiilor adverse, vezi Tabelul 2. Pentru ajustări ale dozei din cauza reacțiilor adverse și/sau administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A, vezi Tabelul 3.

Tabelul 2: Modificări ale dozei recomandate pentru reacții adverse

Reacție adversă	Acțiune recomandată
QTcF 450-480 ms (Gradul 1)	<ul style="list-style-type: none"> Se va continua doza de VANFLYTA.
QTcF 481-500 ms (Gradul 2)	<ul style="list-style-type: none"> Se va scădea doza de VANFLYTA (vezi Tabelul 3) fără întrerupere. Se va relua administrarea VANFLYTA cu doza precedentă în ciclul următor dacă QTcF a scăzut la < 450 ms. Se va monitoriza strict pacientul pentru prelungirea intervalului QT în primul ciclu cu doza crescută.
QTcF > 501 ms (gradul 3)	<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe tratamentul cu VANFLYTA. Se va relua administrarea VANFLYTA cu doză redusă (vezi Tabelul 3) atunci când intervalul QTcF revine la < 450 ms. Nu măriți doza la 53 mg o dată pe zi în timpul fazei de întreținere dacă un interval QTcF > 500 ms a fost observat în timpul fazei de inducție și/sau consolidare și dacă se suspectează că acesta este asociat cu administrarea VANFLYTA. Mențineți doza de 26,5 mg o dată pe zi.
Intervalul QTcF \geq 501 ms în mod recurent (gradul 3)	<ul style="list-style-type: none"> Se va înceta definitiv tratamentul cu VANFLYTA dacă QTcF > 500 ms reapare în pofida reducerii adecvate a dozei și corectării/eliminării altor factori de risc (de exemplu, anomalii ale electroliților serici, administrarea concomitentă de medicamente care prelungesc QT).
Torsada vârfurilor; tahicardie ventriculară polimorfă; semne/simptome de aritmie cu risc letal (Gradul 4)	<ul style="list-style-type: none"> Se va înceta definitiv tratamentul cu VANFLYTA.
Reacții adverse nehematologice de gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe tratamentul cu VANFLYTA. Se va relua tratamentul cu doza anterioară dacă reacția adversă se ameliorează la \leq gradul 1. Se va relua tratamentul cu doză redusă (vezi Tabelul 3) atunci când reacția adversă se ameliorează la < gradul 3. Se va opri definitiv tratamentul dacă reacția adversă de gradul 3 sau 4 persistă după 28 zile și se suspectează că este asociată cu administrarea VANFLYTA.
Neutropenie sau trombocitopenie persistentă de gradul 4 fără boală activă a măduvei osoase	<ul style="list-style-type: none"> Se va reduce doza (vezi Tabelul 3).

Gradele de severitate sunt în conformitate cu criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer al SUA, versiunea 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Tabelul 3: Ajustări ale dozei în funcție de fază pentru reacții adverse și/sau administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A în timpul tratamentului cu VANFLYTA

Fază de tratament	Doză completă	Reduceri ale dozei		
		Reacție adversă	Inhibitori puternici ai CYP3A administrați concomitent	Reacție adversă și inhibitori puternici ai CYP3A administrați concomitent
Inducere sau consolidare	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Se întrerupe
Întreținere (primele două săptămâni)	26,5 mg	Se întrerupe	17,7 mg	Se întrerupe
Întreținere (după două săptămâni)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Doză omisă sau vărsături

Dacă o doză de VANFLYTA este omisă sau nu este luată la ora obișnuită, pacientul trebuie să ia doza cât mai curând posibil în aceeași zi și să reia programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi.

Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea VANFLYTA, nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă, ci va lua următoarea doză a doua zi, la ora obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Nu se recomandă administrarea VANFLYTA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), întrucât siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Nu se recomandă administrarea VANFLYTA la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/minut, estimată prin formula Cockcroft-Gault), întrucât siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea VANFLYTA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

VANFLYTA este pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie administrate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sindromul de QT lung congenital (vezi pct. 4.4).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prelungirea intervalului QT

Quizartinib este asociat cu prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8). Prelungirea intervalului QT poate crește riscul de aritmii ventriculare sau de torsadă a vârfurilor. Pacienții cu sindrom de QT lung congenital și/sau cu antecedente de torsadă a vârfurilor au fost excluși din programul de dezvoltare al quizartinibului. VANFLYTA nu trebuie administrat la pacienții cu sindromul de QT lung congenital.

VANFLYTA trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă risc semnificativ de dezvoltare a prelungirii intervalului QTc. Aceștia includ pacienții cu boală cardiovasculară necontrolată sau semnificativă, (de exemplu, antecedente de bloc cardiac de gradul doi sau trei (fără pacemaker), infarct miocardic în decurs de 6 luni înainte de începerea tratamentului, angină pectorală necontrolată, hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de aritmii ventriculare sau torsadă a vârfurilor semnificative din punct de vedere clinic) și pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT. Concentrațiile electroliților trebuie menținute în cadrul intervalului normal (vezi pct. 4.2).

A nu se începe tratamentul cu VANFLYTA dacă intervalul QTcF este mai mare de 450 ms.

În timpul fazelor de inducție și consolidare, trebuie efectuate ECG-uri înainte de începerea tratamentului și apoi o dată pe săptămână în timpul tratamentului cu quizartinib sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice.

În timpul fazei de întreținere, trebuie efectuate ECG-uri înainte de începerea tratamentului și apoi o dată pe săptămână în prima lună după începerea administrării și după creșterea dozei, iar ulterior, conform indicațiilor clinice. Doza inițială de întreținere nu trebuie crescută dacă intervalul QTcF este mai mare de 450 ms (vezi Tabelul 1).

Se va înceta definitiv administrarea VANFLYTA la pacienții care dezvoltă prelungirea intervalului QTc cu semne sau simptome de aritmie cu risc letal (vezi pct. 4.2).

Monitorizarea prin ECG a intervalului QT trebuie efectuată mai frecvent la pacienții care prezintă risc semnificativ de dezvoltare a prelungirii intervalului QTc și a torsadei vârfurilor.

Monitorizarea și corectarea hipokaliemiei și hipomagneziemiei trebuie efectuate anterior și în timpul tratamentului cu VANFLYTA. La pacienții care manifestă diaree sau vărsături, monitorizarea electroliților și ECG-urile trebuie efectuate mai frecvent.

Monitorizarea prin ECG în cazul medicamentelor care prelungesc intervalul QT

Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent cu ECG în cazul în care este necesară administrarea concomitentă a VANFLYTA cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A

Doza de VANFLYTA trebuie redusă la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A, întrucât aceștia pot crește expunerea la quizartinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții la pacienții vârstnici

Infecțiile letale au apărut mai frecvent în cazul administrării quizartinibului la pacienții vârstnici (adică, peste 65 de ani), comparativ cu pacienții mai tineri, în special în perioada incipientă a tratamentului. Pacienții cu vârsta peste 65 de ani trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția infecțiilor severe în timpul inducției.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Pe baza datelor la animale, quizartinibul poate cauza vătămare embriofetală atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină în decurs de 7 zile înainte de începerea tratamentului cu VANFLYTA. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză. Pacienții de sex masculin cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Card pentru pacienți

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul despre riscurile tratamentului cu VANFLYTA. Cu fiecare prescripție, se va furniza pacientului un card pentru pacienți (inclus în ambalajul medicamentului).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Quizartinibul și metabolitul său activ, AC886, sunt metabolizați în principal de către CYP3A *in vitro*.

Efectele altor medicamente asupra VANFLYTA

Inhibitori puternici ai CYP3A/glicoproteinei P (gp P)

Administrarea ketoconazolului (200 mg de două ori pe zi, timp de 28 zile), un inhibitor puternic al CYP3A/gp P, cu o doză unică de VANFLYTA a crescut concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmaticice (ASC_{inf}) a quizartinibului de 1,17 ori și, respectiv, 1,94 ori, și a scăzut C_{max} și ASC_{inf} a AC886 de 2,5 ori și, respectiv, cu 1,18 ori, comparativ cu VANFLYTA în monoterapie. La starea de echilibru, s-a estimat că expunerea la quizartinib (C_{max} și $ASC_{0-24ore}$) a crescut de 1,86 ori și, respectiv 1,96 ori, iar expunerea la AC886 (C_{max} și $ASC_{0-24ore}$) a scăzut de 1,22 ori și, respectiv, 1,17 ori. Expunerea crescută la quizartinib poate crește riscul de toxicitate.

Doza de VANFLYTA trebuie redusă conform tabelului de mai jos dacă nu se poate evita administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A. Pentru mai multe detalii privind ajustări ale dozei, vezi Tabelul 3 la pct. 4.2.

Doză completă	Reduceri ale dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Exemple de inhibitori puternici ai CYP3A/gp P includ: itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, nefazodonă, telitromicină și medicamente antiretrovirale (Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul HIV pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la VANFLYTA [de exemplu, ritonavir] sau reduce eficacitatea acestuia [de exemplu, efavirenz sau etravirină]).

Inhibitori moderați ai CYP3A

Administrarea concomitentă de fluconazol (200 mg de două ori pe zi timp de 28 zile), un inhibitor moderat al CYP3A, cu o doză unică de VANFLYTA, a crescut C_{max} a quizartinibului și a AC886 de

1,11 ori și, respectiv, 1,02 ori, iar ASC_{inf} de 1,20 ori și, respectiv, 1,14 ori. Această modificare nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic. Nu se recomandă modificarea dozei.

Inductori puternici sau moderați ai CYP3A

Administrarea concomitentă de efavirenz (tratament de evaluare inițială [„lead-in”]) în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 14 zile), un inductor moderat al CYP3A, cu o doză unică de VANFLYTA, a scăzut C_{max} și ASC_{inf} a quizartinibului de aproximativ 1,18 ori și, respectiv, 9,7 ori, comparativ cu VANFLYTA în monoterapie. C_{max} și ASC_{inf} a AC886 au scăzut de aproximativ 3,1 ori și, respectiv, 26 ori (vezi pct. 5.2).

Expunerea scăzută la quizartinib poate duce la o eficacitate scăzută. Administrarea concomitentă a VANFLYTA cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A trebuie evitată.

Exemple de inductori puternici ai CYP3A4 includ: apalutamidă, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, rifampicină și anumite medicamente pe bază de plante, cum este sunătoarea (cunoscută și sub numele de *Hypericum perforatum*). Exemple de inductori moderați ai CYP3A4 includ: efavirenz, bosentan, etravirină, fenobarbital și primidonă.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Administrarea concomitentă a VANFLYTA împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT poate crește adițional incidența prelungirii intervalului QT. Exemple de medicamente care prelungesc intervalul QT includ, fără a fi limitate la acestea, azoli antifungici, ondansetron, granisetron, azitromicină, pentamidină, doxiciclină, moxifloxacină, atovaquonă, proclorperazină și tacrolimus. Se impune precauție la administrarea concomitentă a VANFLYTA împreună cu medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Medicamente care scad aciditatea gastrică

Lansoprazolul, un inhibitor al pompei protonice, a scăzut C_{max} și ASC_{inf} a quizartinibului de 1,16 ori și, respectiv, 1,05 ori. Această scădere a absorbției quizartinibului nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic. Nu se recomandă modificarea dozei.

Efectul VANFLYTA asupra altor medicamente

Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)

Administrarea concomitentă a quizartinibului și dabigatranului etexilat (un substrat al gp-P) a crescut C_{max} totală și liberă a dabigatranului de 1,12 ori și, respectiv, 1,13 ori, și a crescut ASC_{inf} totală și liberă a dabigatranului de 1,13 ori și, respectiv, 1,11 ori (vezi pct. 5.2). Quizartinibul este un inhibitor slab al gp-P și nu se recomandă modificarea dozei atunci când se administrează concomitent substraturi ale gp-P și VANFLYTA.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină în decurs de 7 zile înainte de începerea tratamentului cu VANFLYTA.

Quizartinibul poate cauza vătămare embriofetală atunci când este administrat la femeile gravide (vezi pct. 5.3); prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Pacienții de sex masculin cu parteneră aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea quizartinibului la femeile gravide sunt inexistente. Pe baza descoperirilor la animale, quizartinibul poate cauza toxicitate embriofetală atunci când este administrat femeilor gravide (vezi pct. 5.3).

VANFLYTA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul. Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă quizartinibul sau metaboliții activi ai acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copiii alăptați. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la copiii alăptați, este obligatoriu ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 5 săptămâni după ultima doză (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date la om cu privire la efectul VANFLYTA asupra fertilității. Pe baza descoperirilor în model animal, fertilitatea feminină și masculină poate fi afectată în timpul tratamentului cu VANFLYTA (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VANFLYTA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost creșterea alanin aminotransferazei (58,9%), scăderea numărului de trombocite (40,0%), scăderea hemoglobinei (37,4%), diaree (37,0%), greață (34,0%), durere abdominală (29,4%), cefalee (27,5%), vărsături (24,5%) și scăderea numărului de neutrofile (21,9%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 au fost scăderea numărului de trombocite (40%), scăderea hemoglobinei (35,5%), scăderea numărului de neutrofile (21,5%), creșterea alaninaminotransferazei (12,1%), bacteriemie (7,2%) și infecții fungice (5,7%). Cele mai frecvente reacții adverse grave în cadrul brațului de tratament cu VANFLYTA au fost neutropenia (3,0%), infecțiile fungice (2,3%) și infecțiile herpetice (2,3%). Reacțiile adverse cu evoluție letală au fost infecțiile fungice (0,8%) și stopul cardiac (0,4%).

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu întreruperea dozei de VANFLYTA au fost neutropenia (10,6%), trombocitopenia (4,5%) și prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (2,6%). Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu reducerea dozei au fost neutropenia (9,1%), trombocitopenia (4,5%) și prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (3,8%).

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu oprirea permanentă a tratamentului cu VANFLYTA a fost trombocitopenia (1,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța VANFLYTA a fost investigată în cadrul studiului QuANTUM-First, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu LMA recent diagnosticată, cu FLT3-ITD pozitiv.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei categorii ASO, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente reacții, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacție adversă

Reacție adversă	Toate gradele %	Gradul 3 sau 4 %	Categorie de frecvență Toate gradele
Infecții și infestări			
Infecții la nivelul tractului respirator superior ^a	18,1	1,9	Foarte frecvente
Infecții fungice ^b	15,1	5,7	Foarte frecvente
Infecții herpetice ^c	14,0	3,0	Foarte frecvente
Bacteriemie ^d	11,3	7,2	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie ^e	40,0	40,0	Foarte frecvente
Anemie ^e	37,4	35,5	Foarte frecvente
Neutropenie ^e	21,9	21,5	Foarte frecvente
Pancitopenie	2,6	2,3	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Scădere a apetitului alimentar	17,4	4,9	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee ^f	27,5	0	Foarte frecvente
Tulburări cardiace			
Tulburări cardiace ^g	0,8	0,4	Mai puțin frecvente
Fibrilație ventriculară ^g	0,4	0,4	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Epistaxis	15,1	1,1	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree ^h	37,0	3,8	Foarte frecvente
Greață	34,0	1,5	Foarte frecvente
Durere abdominală ⁱ	29,4	2,3	Foarte frecvente
Vărsături	24,5	0	Foarte frecvente
Dispepsie	11,3	0,4	Foarte frecvente
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrațiilor ALAT ^e	58,9	12,1	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem ^j	18,9	0,4	Foarte frecvente
Investigații diagnostice			
Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă ^k	14,0	3,0	Foarte frecvente

Chimioterapie standard = citarabină (citozin arabinozidă) și antracilină (daunorubicină sau idarubicină).

^a Infecțiile tractului respirator superior includ: infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, sinuzită, rinită, amigdalită, laringofaringită, faringită bacteriană, faringoamigdalită, faringită virală și sinuzită acută.

^b Infecțiile fungice includ: candidoză orală, aspergiloză bronhopulmonară, infecție fungică, candidoză vulvovaginală, infecție cu Aspergillus, infecție fungică a tractului respirator inferior, infecție fungică orală, infecție cu Candida, infecție fungică a pielii, mucormicoză, candidoză orofaringiană, aspergiloză orală, infecție hepatică fungică, candidoză hepatosplenică, onicomicoză, fungemie, infecție sistemică cu Candida și micoză sistemică.

- ^c Infecțiile herpetice includ: herpes oral, herpes zoster, infecții cu virusuri herpetice, herpes simplex, infecție cu virusul herpetic uman 6, herpes genital și dermatită herpetică.
- ^d Bacteriemia include: bacteriemie, bacteriemie cu Klebsiella, bacteriemie stafilococică, bacteriemie enterococică, bacteriemie streptococică, bacteriemie legată de dispozitive, bacteriemie cu Escherichia, bacteriemie cu Corynebacterium și bacteriemie cu Pseudomonas.
- ^e Termeni bazați pe datele de laborator.
- ^f Cefaleea include: cefalee, cefalee de tensiune și migrenă.
- ^g Un subiect a manifestat două evenimente (fibrilație ventriculară și stop cardiac).
- ^h Diareea include diaree și diaree hemoragică.
- ⁱ Durerea abdominală include: durere abdominală, durere în etajul abdominal superior, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal inferior și durere gastro-intestinală.
- ^j Edemul include edem periferic, edem facial, edem, supraîncărcare cu lichide, edem generalizat, edem periferic, edem localizat și umflare a feței.
- ^k Interval QT prelungit pe electrocardiogramă include: intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă și interval QT anormal pe electrocardiogramă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări cardiace

Quizartinib prelungește intervalul QT pe ECG. Au fost raportate reacții adverse de orice grad de prelungire a intervalului QT, apărute în urma tratamentului, la 14,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat VANFLYTA și 3,0% dintre pacienți au prezentat reacții de gradul 3 sau mai mare de severitate. Prolungirea intervalului QT a fost asociată cu reducerea dozei la 10 (3,8%) pacienți, întreruperea dozei la 7 (2,6%) pacienți și oprirea tratamentului la 2 (0,8%) pacienți. QTcF > 500 ms a apărut la 2,3% din pacienți, pe baza analizei la nivel central a datelor ECG. Doi (0,8%) pacienți cărora li s-a administrat VANFLYTA au prezentat stop cardiac cu fibrilație ventriculară înregistrată, unul cu evoluție letală, ambele în contextul unei hipokaliemii severe. Electrocardiogramele, monitorizarea și corectarea hipokaliemiei și hipomagneziemiei trebuie efectuate înainte de și în timpul tratamentului cu VANFLYTA. Pentru modificarea dozei la pacienții cu prelungirea intervalului QT, vezi pct. 4.2.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Infecțiile letale au apărut mai frecvent în cazul administrării quizartinibului la pacienții vârstnici (adică la cei cu vârsta peste 65 ani), comparativ cu pacienții mai tineri (13% comparativ cu 5,7%), în special la începutul perioadei de tratament.

Pacienții cu vârsta peste 65 ani trebuie strict monitorizați pentru apariția infecțiilor severe în timpul inducției.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există niciun antidot cunoscut pentru supradozajul cu VANFLYTA. În cazul unui supradozaj substanțial, trebuie asigurate măsuri de susținere, după cum este cazul, cu întreruperea tratamentului, evaluarea hematologică și monitorizarea ECG, precum și verificarea atentă a concentrațiilor serice ale electroliților și a medicamentelor administrate concomitent, care pot predispuce pacienții la prelungirea intervalului QT și/sau la torsada vârfurilor. Pacienților trebuie să li se asigure tratament simptomatic și de susținere (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX11

Mecanism de acțiune

Quizartinibul este un inhibitor al receptorului de tirozin kinază FLT3. Quizartinibul și metabolitul său activ major AC886 se leagă în mod competitiv de situsul de legare FLT3 al adozin trifosfatului (ATP), cu afinitate crescută. Quizartinibul și AC886 inhibă activitatea kinazei FLT3, prevenind autofosforilarea receptorului, prin aceasta inhibând semnalizarea ulterioară a receptorului FLT3 și blocând proliferarea celulară dependentă de FLT3-ITD.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Analiza expunere-răspuns a QuANTUM-First a prezis o prelungire a intervalului QTcF dependentă de concentrație de 24,1 ms [limita superioară a intervalului de încredere bilateral de 90% (II): 26,6 ms] la starea de echilibru C_{max} a quizartinibului (53 mg) în timpul tratamentului de întreținere.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța quizartinibului comparativ cu placebo au fost investigate în cadrul studiului QuANTUM-First, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III. În cadrul studiului au fost înrolați 539 pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 ani (25% aveau 65 ani sau peste), care fuseseră diagnosticați recent cu LMA cu FLT3-ITD pozitiv, determinată prospectiv printr-un test de studiu clinic. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a primi VANFLYTA 35,4 mg o dată pe zi (n = 268) sau placebo (n = 271) timp de două săptămâni în cadrul fiecărui ciclu, în asociere cu chimioterapia standard (inducție urmată de consolidare pentru pacienții cu răspuns terapeutic), urmată de un tratament de întreținere cu VANFLYTA în monoterapie (26,5 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni și ulterior 53 mg o dată pe zi) sau placebo pentru cel mult 36 cicluri (28 zile/ciclu).

Pacienții au primit până la 2 cicluri de chimioterapie de inducție, fie cu daunorubicină în zilele 1, 2 și 3, fie cu idarubicină în zilele 1, 2 și 3 și citarabină timp de 7 zile, urmate de terapie post-remisiune care a constat în cel mult 4 cicluri de chimioterapie de consolidare și/sau TCSH. Chimioterapia de consolidare a constat în administrarea citarabinei în zilele 1, 3 și 5. La pacienții din brațul de tratament cu VANFLYTA care au continuat cu TCSH s-a oprit administrarea tratamentului de studiu cu 7 zile înaintea începerii unei scheme de tratament de condiționare. Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului privind recomandările de dozaj pentru daunorubicină, idarubicină și citarabină.

Cele două grupuri de tratament randomizate au fost bine echilibrate în ceea ce privește datele demografice de bază, caracteristicile bolii și factorii de stratificare. Dintre cei 539 pacienți, vârsta mediană a fost de 56 ani (interval 20-75 ani), 26,1% dintre pacienții din grupul cu quizartinib și 24% dintre pacienții din grupul cu placebo aveau 65 ani sau peste; 54,5% erau femei și 45,5% bărbați; 59,7% erau de rasă albă, 29,3% erau asiatici, 1,3% erau de rasă neagră sau afro-americani și 9,7% erau de alte rase Optzeci și patru la sută dintre pacienți au prezentat un status de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) la momentul inițial de 0 sau 1. Majoritatea pacienților (72,4%) aveau un status de risc citogenetic intermediar la momentul inițial. Frecvența alelei cu variantă FLT3-ITD (VAF) a fost de 3-25% la 35,6% din pacienți, peste 25-50% la 52,1% din pacienți și peste 50% la 12,1% din pacienți.

Măsura eficacității primare a fost supraviețuirea globală (SG) definită prin timpul de la randomizare la decesul din orice cauză.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG pentru brațul de tratament cu quizartinib (vezi Tabelul 5 și Figura 1). Durata mediană de monitorizare a studiului a fost de 39,2 luni.

S-a observat o diferență între brațul cu quizartinib și brațul cu placebo în ceea ce privește estimările ratelor de supraviețuire (ÎÎ 95%) în punctele temporale de referință de la 12, 24, 36 și 48 luni (vezi Tabelul 5).

Rata de remisiune completă (RC) [ÎÎ 95%] pentru quizartinib a fost de 54,9 % (147/268) [48,7, 60,9] față de 55,4 % (150/271) [49,2, 61,4] pentru placebo.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea provenite din QuANTUM-First (populația cu intenție de tratament)

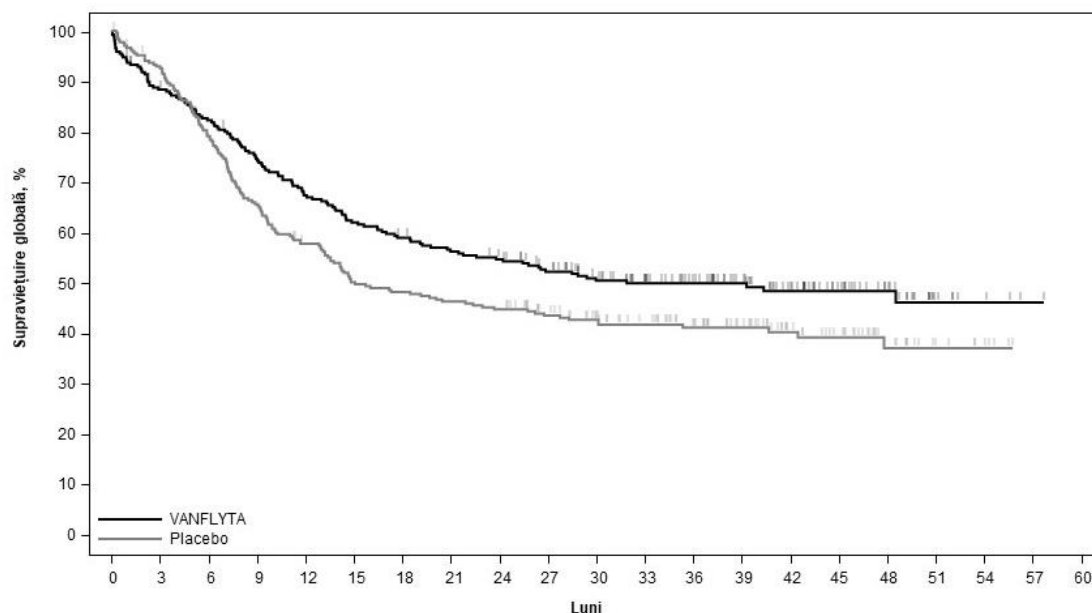
	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
SG (luni)		
Valoare mediană (ÎÎ 95%) ^a	31,9 (21,0, NE)	15,1 (13,2, 26,2)
RR ^b comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)	0,776 (0,615, 0,979)	
valoare p (test log-rank stratificat bilateral)	0,0324	
Rata SG (%) (95% CI)^a		
12 luni	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 luni	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 luni	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 luni	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

ÎÎ = interval de încredere; NE = neestimabil

^a Estimare Kaplan-Meier

^b Raportul riscului (RR) a fost bazat pe modelul de regresie stratificată Cox.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în studiul QuANTUM-First



Număr la risc

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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VANFLYTA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în leucemia mieloidă acută (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica quizartinibului și a metabolitului său activ AC886 a fost evaluată la subiecți adulți sănătoși (doză unică) și la pacienți cu LMA nou diagnosticată (stare de echilibru).

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a quizartinibului sub formă de comprimate a fost de 71%. După administrarea orală în condiții de repaus alimentar la subiecți sănătoși, timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime (t_{max} median) al quizartinibului și AC886 măsurat după administrarea dozei a fost de aproximativ 4 ore (interval cuprins între 2 și 8 ore) și, respectiv, de 5 - 6 ore (interval cuprins între 4 și 120 ore).

Administrarea quizartinibului cu alimente la subiecții sănătoși a scăzut C_{max} a quizartinibului de 1,09 ori, a crescut ASC_{inf} de 1,08 ori și t_{max} a fost întârziat cu două ore. Aceste modificări privind expunerea nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. VANFLYTA poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pe baza unui model farmacocinetic populațional la pacienții nou diagnosticați cu LMA, la 35,4 mg/zi, la starea de echilibru în timpul tratamentului de inducție, media geometrică (%CV) a C_{max} a quizartinibului și AC886 a fost estimată la 140 ng/ml (71 %) și 163 ng/ml (52 %), respectiv, iar media geometrică (%CV) a ASC_{0-24h} a fost de 2 680 ng•h/ml (85 %) și, respectiv, 3 590 ng•h/ml (51 %).

În timpul terapiei de consolidare la 35,4 mg/zi, la starea de echilibru, media geometrică (%CV) a C_{max} a quizartinibului și AC886 a fost estimată la 204 ng/ml (64 %) și, respectiv, 172 ng/ml (47 %) și media geometrică (%CV) a ASC_{0-24h} a fost de 3 930 ng•h/ml (78 %) și, respectiv, 3 800 ng•h/ml (46 %).

În timpul terapiei de menținere, la 53 mg/zi, la starea de echilibru, media geometrică (%CV) a C_{max} a quizartinibului și AC886 a fost estimată la 529 ng/ml (60%) și, respectiv, 262 ng/ml (48%), iar media geometrică (%CV) a $ASC_{0-24ore}$ a fost de 10 200 ng•oră/ml (75%) și, respectiv, 5 790 ng•oră/ml (46%).

Distribuție

Legarea *in vitro* a quizartinibului și AC886 la proteinele plasmatică umane a fost mai mare sau egală cu 99%.

Raportul sânge-plasmă al quizartinibului și AC886 este dependent de concentrație, indicând saturarea distribuției în eritrocite. La concentrații plasmatică relevante din punct de vedere clinic, raportul sânge-plasmă este de aproximativ 1,3 pentru quizartinib și de aproximativ 2,8 pentru AC886. Raportul sânge-plasmă al AC886 depinde, de asemenea, de hematocrit, cu o tendință de creștere la concentrații mai mari ale hematocritului.

S-a estimat că media geometrică (%CV) a volumului de distribuție al quizartinibului la subiecții sănătoși este de 275 l (17%).

Metabolizare

Quizartinibul este metabolizat în principal de CYP3A4 și CYP3A5 *in vitro* prin căi oxidative care produc metabolitul activ AC886, care este în continuare metabolizat de CYP3A4 și CYP3A5. Raportul $ASC_{0-24ore}$ între AC886 și quizartinib la starea de echilibru în timpul tratamentului de întreținere a fost de 0,57.

Eliminare

La pacienții cu LMA recent diagnosticată, timpii de înjumătățire ($t_{1/2}$) efectivi medii (DS) pentru quizartinib și AC886 sunt de 81 ore (73) și, respectiv, 136 ore (113). Raporturile de acumulare medii (DS) ($ASC_{0-24ore}$) pentru quizartinib și AC886 au fost de 5,4 (4,4) și, respectiv, de 8,7 (6,8).

Quizartinibul și metaboliții acestuia sunt eliminați în principal pe cale hepatobiliară, cu excreție în principal prin materii fecale (76,3% din doza radioactivă administrată pe cale orală). Quizartinibul prezent sub formă nemodificată în materii fecale a reprezentat aproximativ 4% din doza radioactivă administrată pe cale orală. Excreția renală reprezintă o cale minoră de eliminare a dozei radioactive administrate (< 2%).

S-a estimat că media geometrică (%CV) a clearance-ului corporal total (CL) al quizartinibului la subiecții sănătoși a fost de 2,23 l/oră (29%).

Liniaritate/Non-liniaritate

Quizartinibul și AC886 au evidențiat o cinetică liniară în intervalul de doze cuprins între 26,5 mg și 79,5 mg la subiecții sănătoși și între 17,7 mg și 53 mg la pacienții cu LMA.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Vârsta (cuprinsă între 18 și 91 ani), rasa, sexul, greutatea corporală sau insuficiența renală (CL_{cr} cuprins între 30 și 89 ml/minut, estimat prin formula Cockcroft-Gault) nu au avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la quizartinib și AC886, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

Studii privind interacțiunile cu alte medicamente

Transportori

Studiile *in vitro* au demonstrat că quizartinibul este un substrat pentru gp-P, dar nu și pentru BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 sau MRP2. AC886 este un substrat pentru BCRP, dar nu și pentru OATP1B1, OATP1B3, MATE1 sau MRP2. Cu toate acestea, administrarea unei doze unice de quizartinib împreună cu ketoconazol, un inhibitor puternic atât al CYP3A cât și al gp-P, a crescut C_{max} a quizartinibului de aproximativ 1,17 ori, ceea ce sugerează faptul că efectul gp-P este minim. Deoarece este necesară o ajustare a dozei pentru inhibitorii puternici ai CYP3A administrați concomitent, dintre care mulți inhibă de asemenea gp-P, nu este necesară o ajustare specifică a dozei pentru inhibitorii gp-P.

Substraturi ale uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1

Quizartinibul inhibă UGT1A1 cu o valoare estimată a K_i *in vitro* de 0,78 μ M. Pe baza unei analize farmacocinetice bazate pe fiziologie (PBPK), s-a anticipat că quizartinibul va crește C_{max} și ASC_{inf} a raltegravirului (un substrat al UGT1A1) de 1,03 ori, ceea ce nu a fost considerat a fi relevant din punct de vedere clinic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu de fază 1 cu doză unică (26,5 mg), farmacocinetica quizartinibului și a AC886 a fost evaluată la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B) și comparată cu cea de la subiecți cu funcție hepatică normală. Expunerea (C_{max} și ASC_{inf}) quizartinibului și a AC886 a fost similară (diferență $\leq 30\%$) în cadrul tuturor grupurilor. Legarea de proteinele plasmatiche a quizartinibului și a AC886 nu este afectată de insuficiența funcției hepatice. Așadar, insuficiența hepatică nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la quizartinib și AC886.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) nu au fost incluși în studiile clinice; prin urmare, VANFLYTA nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică populațională la pacienții cu LMA și insuficiență renală ușoară până la moderată (CLcr cuprins între 30 și 89 ml/minut) a arătat că funcția renală nu a afectat clearance-ul quizartinibului și al AC886. Prin urmare, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la quizartinib și AC886. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/minut) nu au fost incluși în studiile clinice și, prin urmare, VANFLYTA nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de genotoxicitate, quizartinibul a fost mutagen în testul de mutație bacteriană inversă, dar nu în testul de mutație pe celule de mamifer (timidin-kinaza în limfom la șoarece) sau într-un test *in vivo* de mutație la rozătoare transgenice. Quizartinibul nu a fost clastogen și nu a indus poliploidie în cadrul unui test privind aberațiile cromozomiale și nu a fost clastogen sau aneugenic într-un test pe micronuclei de măduvă osoasă efectuat la șobolan cu doză unică. Un test *in vivo* cu micronuclei din măduvă osoasă la șobolan a fost echivoc după un dozaj repetat de 28 zile. După o doză unică mai mare, rezultatul a fost negativ.

Nu s-au efectuat studii cu quizartinib privind fertilitatea la animale. Cu toate acestea, au fost observate reacții adverse asupra sistemelor de reproducere masculine și feminine, în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolani și maimuțe. La șobolani femele, au fost observate chisturi ovariene și modificări ale mucoasei vaginale la doze de aproximativ 10 ori mai mari decât doza recomandată la om (DRO), pe baza ASC. Descoperirile la maimuțe femele au inclus atrofia uterului, ovarelor și vaginului; observată la doze de aproximativ 0,3 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. Nivelurile corespunzătoare fără efecte adverse observate (NOAEL) pentru aceste modificări au fost de 1,5 ori și, respectiv, de 0,1 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. La șobolani masculi, au fost observate degenerarea tubulară seminiferă testiculară și incapacitatea ejaculării spermei la doze de aproximativ 8 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. Descoperirile la maimuțe masculi au inclus depleția celulelor germinale de la nivelul testiculelor; observată la doze de aproximativ 0,5 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. NOAEL corespunzătoare pentru aceste modificări au fost de 1,4 ori și, respectiv, de 0,1 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. După o perioadă de recuperare de patru săptămâni, toate aceste descoperiri, cu excepția modificărilor mucoasei vaginale la șobolani femele, au fost reversibile.

În studiile privind toxicitatea embriofetală, au fost observate letalitate embriofetală și creșterea avorturilor post-implantare la doze toxice materne. Fetotoxicitatea (greutate fetală scăzută, efecte asupra osificării scheletice) și teratogenitatea (anomalii fetale, inclusiv edem) au fost observate la doze de aproximativ 3 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. NOAEL au fost de 0,5 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC. Quizartinibul este considerat a fi potențial teratogen.

Studii toxicologice la animale

În studiile de toxicitate la doze repetate, s-a observat toxicitate hematopoietică și a organelor limfoide, inclusiv scăderea numărului de celule din sângele periferic și hipocelularitatea măduvei osoase; toxicitate hepatică, inclusiv aminotransferaze crescute, necroză hepatocelulară și depunere de cristale birefringente (la câini); și toxicitate renală, inclusiv bazofilie tubulară și depunere de cristale birefringente (la șobolani masculi). Aceste modificări au fost observate la o valoare de aproximativ 0,4 ori, 0,4 ori și, respectiv, de 9 ori mai mari decât DRO pe baza ASC. NOAEL corespunzătoare au fost de aproximativ 1,5 ori, 0,1 ori și, respectiv, de 1,5 ori mai mari decât DRO, pe baza ASC.

Studii farmacologice *in vitro* privind siguranța la animale

În studiile farmacologice privind siguranța cardiovasculară efectuate la maimuțele cynomolgus, quizartinibul a determinat prelungirea intervalului QT la doze de aproximativ 2 ori mai mari decât DRO de 53 mg/zi pe baza C_{max} . NOAEL au fost de aproximativ 0,4 ori mai mari decât DRO pe baza C_{max} . Quizartinibul a inhibat în principal I_{Ks} cu o inhibiție maximă de 67,5% la 2,9 μ M. Inhibiția maximă a I_{Ks} de către AC886 a fost de 26,9% la 2,9 μ M. Quizartinib și AC886 la 3 μ M au inhibat în mod semnificativ statistic curenții hERG cu 16,4% și, respectiv, 12,0%. Nici quizartinibul și nici AC886 nu au inhibat I_{Na} , I_{Na-L} și I_{Ca-L} la niciuna dintre concentrațiile testate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Hidroxipropilbetadex
Celuloză microcristalină (E460)
Stearat de magneziu

Film-

Hipromeloză (E464)
Talc (E553b)
Triacetină (E1518)
Dioxid de titan (E171)

VANFLYTA 26,5 mg -comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Hidroxipropilbetadex
Celuloză microcristalină (E460)
Stearat de magneziu

Film-

Hipromeloză (E464)
Talc (E553b)
Triacetină (E1518)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate

Cutii care conțin 14 x 1 sau 28 x 1 comprimate filmate.

VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate

Cutii care conțin 14 x 1, 28 x 1, sau 56 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1768/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea pe piață a VANFLYTA în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească de comun acord cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educativ, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educativ are ca scop consolidarea sensibilizării medicului prescriptor și a pacientului/îngrijitorului cu privire la riscul de RAM grave în legătură cu prelungirea intervalului QTc și la acțiunile care trebuie efectuate pentru a reduce la minimum apariția riscului la pacienții cărora li se administrează VANFLYTA.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care VANFLYTA este pus pe piață, se va pune la dispoziția/se va furniza tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților/îngrijitorilor despre care se anticipează că vor prescrie, elibera și utiliza VANFLYTA, următorul pachet educativ:

- Materialul educativ pentru medic
- Setul de informare pentru pacient

Materialul educativ pentru medic:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele elemente cheie:

- Descrierea RAM grave legate de prelungirea intervalului QTc care au apărut în cazul administrării quizartinibului
- Descrierea detaliată a schemei de dozaj recomandată pentru VANFLYTA: doză inițială și criterii de creștere a dozei
- Descrierea detaliată a întreruperii administrării dozei de VANFLYTA, reducerii dozei și opririi tratamentului, pe baza duratei intervalului QTc
- Modificarea dozei de VANFLYTA în cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A
- Gestionarea terapeutică a altor medicamente administrate concomitent, despre care se cunoaște că provoacă prelungirea intervalului QT
- Frecvența monitorizării prin ECG
- Monitorizarea și gestionarea electroliților serici

Pachetul de informare pentru pacient:

- Prospectul
- Card pentru pacient:

Cardul pentru pacient va conține următoarele elemente cheie:

- Un mesaj de avertisment pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că tratamentul cu VANFLYTA poate crește riscul de RAM grave legate de prelungirea intervalului QTc
- Informații importante pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care nu sunt implicați în îngrijirea obișnuită a pacientului, cu privire la gestionarea pacientului în legătură cu prelungirea intervalului QTc
- Informații importante pentru pacienți/îngrijitori despre semnele sau simptomele RAM grave legate de prelungirea intervalului QTc și despre momentul în care să solicite asistență din partea unui profesionist din domeniul sănătății
- Detaliile de contact ale medicului prescriptor de VANFLYTA

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate
quizartinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține quizartinib 17,7 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 x 1 comprimate filmate

28 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1768/001 14 x 1 comprimate filmate
EU/1/23/1768/002 28 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

vanflyta 17,7 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VANFLYTA 17,7 mg comprimate
quizartinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi-Sankyo (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate
quizartinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține quizartinib 26,5 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1768/003 14 x 1 comprimate filmate
EU/1/23/1768/004 28 x 1 comprimate filmate
EU/1/23/1768/005 56 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

vanflyta 26,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VANFLYTA 26,5 mg comprimate
quizartinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi-Sankyo (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

CARD PENTRU PACIENT

CARD PENTRU PACIENT

VANFLYTA

quizartinib

- Vă rugăm să țineți acest card asupra dumneavoastră în permanență.
- Acest card conține informații importante privind siguranța, pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a lua VANFLYTA și în timpul tratamentului cu VANFLYTA.
- Prezentați acest card oricărui medic, farmacist sau medic chirurg înainte oricărei intervenții medicale sau oricărui tratament.

Informații privind pacientul

Numele pacientului:

Data nașterii:

În caz de urgență, vă rugăm să contactați:

Numele:

Numărul de telefon:

Informații privind tratamentul

(A se completa de către medic sau pacient)

VANFLYTA a fost prescris la o doză cu administrare o dată pe zi, de: mg

Început la: / (LL/AA)

Informații privind medicul prescriptor

(A se completa de către medic sau pacient)

Pentru informații suplimentare sau în caz de urgență, vă rugăm să contactați:

Numele medicului:

Numărul de telefon:

Informații pentru pacient

VANFLYTA poate cauza activitate electrică anormală la nivelul inimii dumneavoastră, denumită „interval QT prelungit”, care poate duce la o tulburare a ritmului cardiac care pune viața în pericol. Prin urmare, este foarte importantă o evaluare periodică a activității electrice a inimii prin intermediul unei electrocardiogramme (ECG).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

- Sunteți amețit, aveți senzație de vertij sau senzație de leșin.
- Simțiți o modificare a ritmului inimii, de exemplu palpitații sau o anomalie a pulsului. Puteți simți că inima dumneavoastră bate prea rapid, însă puteți de asemenea simți modificări mai puțin specifice sau neclare.
- Ați leșinat sau ați fost inconștient, chiar și numai pentru o perioadă foarte scurtă de timp, de exemplu timp de câteva secunde.
- Suferiți de diaree sau vărsături sau nu puteți mânca sau bea lichide în cantități suficiente.
- Simțiți orice altă modificare bruscă a stării dumneavoastră de sănătate.
- Medicamentele dumneavoastră sunt schimbate de un alt medic decât cel care vă prescrie VANFLYTA.

Adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră, înainte de a lua VANFLYTA împreună cu orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală sau suplimente nutritive, întrucât acestea pot crește riscul ca dumneavoastră să dezvoltați prelungirea intervalului QT.

Pentru informații suplimentare, a se citi prospectul înainte de utilizare.

Informații importante pentru profesioniștii din domeniul sănătății

VANFLYTA este asociat cu prelungirea intervalului QTc, care poate crește riscul de aritmii ventriculare sau torsadă a vârfurilor.

- Se va întrerupe administrarea VANFLYTA dacă intervalul QTcF este ≥ 501 ms și se va înceta definitiv administrarea dacă se asociază cu torsadă a vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă sau semne/simptome de aritmii cu risc letal. VANFLYTA este contraindicat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.
- În timpul tratamentului cu VANFLYTA, se vor verifica concentrațiile serice ale electroliților și se va corecta orice hipokaliemie și hipomagneziemie, conform necesităților.
- Se vor evita medicamentele neesențiale care prelungesc intervalul QT. Dacă acestea sunt inevitabile, se va monitoriza frecvent prin ECG.
- Doza de VANFLYTA trebuie redusă la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A.

Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi Prospectul pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Daiichi-Sankyo (siglă)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate quizartinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VANFLYTA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VANFLYTA
3. Cum să luați VANFLYTA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VANFLYTA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VANFLYTA și pentru ce se utilizează

Ce este VANFLYTA

VANFLYTA conține substanța activă quizartinib. Acesta este un tip de medicament împotriva cancerului, numit „inhibitor de protein kinază”. Medicamentul este utilizat împreună cu chimioterapie pentru a trata adulții care au leucemie mieloidă acută (LMA, un tip de cancer al sângelui), cu o mutație (modificare) a genei FLT3 numită „FLT3-ITD”. Tratatamentul cu VANFLYTA poate fi continuat și după un transplant de măduvă osoasă când pacienții s-au recuperat suficient.

Medicul dumneavoastră vă va testa celulele canceroase pentru a depista modificările genei FLT3 și a căuta mutații FLT3-ITD în prealabil pentru a se asigura că VANFLYTA este potrivit pentru dumneavoastră.

Cum acționează VANFLYTA

În LMA, organismul produce o cantitate crescută de globule albe sanguine anormale, care nu se maturează pentru a deveni celule sănătoase. VANFLYTA acționează prin blocarea acțiunii proteinelor denumite „tirozin kinaze” din aceste celule anormale. Acest proces încetinește sau oprește divizarea și dezvoltarea necontrolată a celulelor anormale și ajută celulele imature să se dezvolte, devenind celule normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VANFLYTA

Nu luați VANFLYTA

- dacă sunteți alergic la quizartinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă ați fost născut cu o problemă de inimă numită „sindrom de QT lung” (activitate electrică anormală a inimii care îi afectează ritmul).
- dacă alăptați (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați VANFLYTA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți sau ați avut vreodată orice probleme de inimă, inclusiv aritmie (ritm anormal al inimii), infarct miocardic (atac de cord) în decursul ultimelor 6 luni, insuficiență cardiacă congestivă (inima nu pompează suficient de puternic), angină pectorală necontrolată (durere în piept) sau hipertensiune arterială necontrolată (tensiune arterială prea mare).
- dacă vi s-a spus vreodată că aveți concentrații scăzute de potasiu sau magneziu în sânge.
- dacă luați medicamente care pot prelungi intervalul QT (ritm neregulat al inimii; vezi „VANFLYTA împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați inhibitori puternici ai CYP3A (vezi „VANFLYTA împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți sau ați avut febră, tuse, dureri în piept, dificultăți de respirație, oboseală sau durere la urinare.

Monitorizarea în timpul tratamentului cu VANFLYTA

Analize de sânge

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge în mod periodic, în timpul tratamentului cu VANFLYTA, pentru a vă verifica cantitatea de celule sanguine (globule albe, globule roșii și trombocite) și de electroliți (săruri cum sunt sodiul, potasiul, magneziul, calciul, clorul și bicarbonatul în sânge). Medicul dumneavoastră vă va verifica electroliții mai des dacă aveți diaree sau vărsături.

Electrocardiogramă

Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va evalua inima prin intermediul unei electrocardiograme (ECG), pentru a se asigura că inima dumneavoastră bate normal. ECG-urile vor fi efectuate inițial săptămânal și mai rar după aceea, conform deciziei medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va verifica inima mai des dacă luați alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi „VANFLYTA împreună cu alte medicamente”).

Infecții la pacienți cu vârsta peste 65 de ani

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de infecții foarte grave în comparație cu pacienții mai tineri, în special în perioada de început a tratamentului. Dacă aveți vârsta peste 65 de ani, veți fi monitorizat îndeaproape pentru apariția unor infecții severe în timpul inducției.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, întrucât nu există suficiente informații despre utilizarea acestuia la această grupă de vârstă.

VANFLYTA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală, vitamine, antiacide (medicamente pentru arsuri în capul pieptului și aciditate de stomac) și suplimente pe bază de plante. Acest lucru se datorează faptului că unele medicamente pot afecta modul în care acționează VANFLYTA.

Îndeosebi, următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse cu VANFLYTA prin creșterea concentrațiilor acestui medicament în sânge:

- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice – cum sunt itraconazolul, posaconazolul sau voriconazolul;
- anumite antibiotice – cum sunt claritromicina sau telitromicina;
- nefazodonă, un medicament utilizat pentru tratamentul depresiei majore.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea VANFLYTA:

- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei – cum este rifampicina;
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive sau epilepsiei – cum sunt carbamazepina, primidona, fenobarbitalul sau fenitoina;
- anumite medicamente pentru tratamentul cancerului de prostată – cum sunt apalutamida și enzalutamida;
- mitotan – un medicament utilizat pentru tratamentul simptomelor tumorilor glandelor suprarenale;
- bosentan – un medicament utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute la nivelul plămânilor (hipertensiune arterială pulmonară);
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un produs din plante utilizat pentru anxietate și pentru depresie ușoară.

Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul HIV pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la VANFLYTA (de exemplu, ritonavir) sau reduce eficacitatea acestuia (de exemplu, efavirenz sau etravirină).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Administrarea concomitentă a VANFLYTA împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT poate crește adițional riscul prelungirii intervalului QT. Exemple de medicamente care prelungesc intervalul QT includ, fără a fi limitate la acestea, azoli antifungici, ondansetron, granisetron, azitromicină, pentamidină, doxiciclină, moxifloxacină, atovaquonă, proclorperazină și tacrolimus.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Nu trebuie să luați VANFLYTA în timpul sarcinii. Motivul este acela că vă poate vătăma copilul nenăscut.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să efectueze un test de sarcină în decurs de 7 zile înainte de a lua acest medicament.

Femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 7 luni după încetarea tratamentului. Bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 4 luni după încetarea tratamentului.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu VANFLYTA și timp de cel puțin 5 săptămâni după oprirea tratamentului. Acest lucru este necesar întrucât nu se cunoaște dacă VANFLYTA trece în laptele matern (vezi „Nu luați VANFLYTA”).

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Fertilitatea

VANFLYTA poate scădea fertilitatea la femei și bărbați. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este improbabil ca VANFLYTA să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați VANFLYTA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult VANFLYTA să luați

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune exact cât de mult VANFLYTA să luați. Nu modificați doza dumneavoastră de medicament sau nu încetați să luați VANFLYTA fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

De obicei veți începe cu o doză de 35,4 mg (două comprimate de 17,7 mg) o dată pe zi timp de 2 săptămâni în timpul fiecărui ciclu de chimioterapie. Doza maximă recomandată este de 53 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate începe tratamentul cu o doză mai mică, de un comprimat de 17,7 mg o dată pe zi, dacă luați anumite alte medicamente.

După terminarea chimioterapiei, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza la un comprimat de 26,5 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni și apoi poate crește doza la 53 mg (două comprimate de 26,5 mg) o dată pe zi, în funcție de modul în care răspundeți la VANFLYTA.

Medicul dumneavoastră poate întrerupe temporar tratamentul sau vă poate modifica doza în funcție de rezultatele analizelor de sânge, reacțiile adverse sau alte medicamente pe care le-ați putea lua.

Medicul dumneavoastră vă va întrerupe tratamentul dacă aveți un transplant de celule stem. Medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați să luați medicamentul și când să îl reluați.

Cum să luați acest medicament

- Luați VANFLYTA pe cale orală, cu sau fără alimente.
- Luați VANFLYTA la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Aceasta vă va ajuta să vă amintiți să luați medicamentul.
- Dacă prezentați vărsături după ce luați medicamentul, nu mai luați alte comprimate până la următoarea doză programată.

Cât timp trebuie să luați VANFLYTA

Continuați să luați VANFLYTA atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic starea pentru a verifica dacă tratamentul continuă să acționeze.

Dacă aveți orice întrebări despre cât timp trebuie să luați VANFLYTA, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă luați mai mult VANFLYTA decât trebuie

Dacă luați accidental mai multe comprimate decât trebuie sau dacă altă persoană ia accidental medicamentul dumneavoastră, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital și luați acest prospect cu dumneavoastră. Poate fi necesar tratamentul medical.

Dacă uitați să luați VANFLYTA

Dacă uitați să luați VANFLYTA, luați-l imediat ce este posibil, în aceeași zi. Luați doza următoare la ora obișnuită, în ziua următoare.

Nu luați o doză suplimentară (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați VANFLYTA

Încetarea tratamentului cu VANFLYTA poate duce la agravarea afecțiunii dumneavoastră. Nu încetați să luați medicamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați următoarele reacții adverse:

- senzație de amețală, vertij sau leșin. Acestea ar putea fi semne ale unei probleme cardiace, denumită „interval QT prelungit” (activitate electrică anormală a inimii care îi afectează ritmul);
- febră, tuse, durere în piept, senzație de lipsă de aer, oboseală sau durere la urinare. Acestea pot fi semne ale unei infecții sau ale neutropeniei febrile (număr scăzut de globule albe în sânge, însoțit de febră).

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Creșteri ale alanin aminotransferazei (rezultate anormale ale enzimelor ficatului)
- Trombocitopenie (număr scăzut de trombocite în sânge)
- Anemie (număr scăzut de globule roșii în sânge)
- Neutropenie (număr scăzut de neutrofile, un tip de globule albe)
- Diaree
- Greață (senzație de rău)
- Durere abdominală (de stomac)
- Durere de cap
- Vărsături
- Edem (umflare a feței, brațelor și picioarelor)
- Infecții ale tractului respirator superior (infecții ale nasului și gâtului)
- Scădere a apetitului față de alimente
- Epistaxis (sângerări puternice din nas)
- Infecții fungice
- Infecții herpetice
- Dispepsie (indigestie)
- Bacteriemie (prezența de bacterii în sânge)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Pancitopenie (număr scăzut al tuturor tipurilor de celule în sânge)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Stop cardiac (oprirea bătăilor inimii)

- Fibrilație ventriculară (contractții periculoase, neregulate și necoordonate ale camerelor inferioare ale inimii)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VANFLYTA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne de deteriorare a ambalajului sau orice semne de compromitere a integrității acestuia.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VANFLYTA

- Substanța activă este quizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Fiecare comprimat filmat conține quizartinib 17,7 mg (sub formă de diclorhidrat).
VANFLYTA 26,5 mg: Fiecare comprimat filmat conține quizartinib 26,5 mg (sub formă de diclorhidrat).
- Celelalte componente sunt:
VANFLYTA 17,7 mg:
Nucleul comprimatului: Hidroxipropilbetadex, celuloză microcristalină, stearat de magneziu
Film: Hipromeloză, talc, triacetină, dioxid de titan
VANFLYTA 26,5 mg:
Nucleul comprimatului: Hidroxipropilbetadex, celuloză microcristalină, stearat de magneziu
Film: Hipromeloză, talc, triacetină, dioxid de titan, oxid galben de fer

Cum arată VANFLYTA și conținutul ambalajului

VANFLYTA 17,7 mg comprimate filmate (comprimate) sunt de culoare albă, rotunde și cu inscripția „DSC 511” pe o parte, disponibile în cutii de carton care conțin 14 x 1 sau 28 x 1 comprimate filmate în blistere perforate din Al/Al pentru eliberarea unei unități dozate.

VANFLYTA 26,5 mg comprimate filmate (comprimate) sunt de culoare galbenă, rotunde și cu inscripția „DSC 512” pe o parte, disponibile în cutii de carton care conțin 14 x 1, 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate din Al/Al pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

Fabricantul

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
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

Slovenija

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

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

Letonia

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.