

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 17,7 mg kvizartinibu (ako dihydrochlorid).

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,5 mg kvizartinibu (ako dihydrochlorid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety

Biele, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom 8,9 mm a na jednej strane s potlačou „DSC 511“.

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety

Žlté, okrúhle, filmom obalené tablety, s priemerom 10,2 mm a na jednej strane s potlačou „DSC 512“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VANFLYTA je indikovaná dospelým pacientom s novo-diagnostikovanou, FLT3-ITD pozitívnou, akútnou myeloidnou leukémiou (*acute myeloid leukaemia*, AML) v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou cytarabínom a antracyklínom a štandardnou konsolidačnou chemoterapiou cytarabínom, po ktorých nasleduje udržiavacia liečba VANFLYTOU v monoterapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu VANFLYTOU majú začať lekári so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Pred užitím VANFLYTY sa u pacientov s AML musí potvrdiť FLT3-ITD pozitívna AML pomocou *in vitro* diagnostickej (*in vitro diagnostic*, IVD) zdravotníckej pomôcky s označením CE, so zodpovedajúcim zamýšľaným účelom. Ak nie je k dispozícii IVD test s označením CE, potvrdenie FLT3-ITD pozitívnej AML sa má vyhodnotiť alternatívnym validovaným testom.

Pred začatím liečby sa má urobiť vyšetrenie EKG a majú sa upraviť abnormality elektrolytov (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

VANFLYTA sa má podávať v kombinácii so štandardnou chemoterapiou v dávke 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) jedenkrát denne počas dvoch týždňov v každom indukčnom cykle. U pacientov, ktorí dosiahli úplnú remisiu (*complete remission*, CR) alebo úplnú remisiu s neúplným hematologickým zotavením (CRi) sa má VANFLYTA podávať v dávke 35,4 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov v každom cykle konsolidačnej chemoterapie, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba VANFLYTOU v monoterapii začatá dávkou 26,5 mg jedenkrát denne. Po dvoch týždňoch sa má udržiavacia dávka zvýšiť na 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) jedenkrát denne, ak je QT interval korigovaný podľa Fridericia (QTcF) ≤ 450 ms (pozri tabuľku 2 a časť 4.4). V udržiavacej liečbe jediným liekom sa môže pokračovať až 36 cyklov.

Ďalšie informácie o dávkovaní nájdete v tabuľkách 1 až 3.

Tabuľka 1: Režim dávkovania

Začatie liečby VANFLYTOU	Indukcia ^a	Konsolidácia ^b	Udržiavanie
	Od 8. dňa (v rámci režimu 7 + 3) ^c	Od 6. dňa	Prvý deň udržiavacej liečby
Dávka	35,4 mg jedenkrát denne	35,4 mg jedenkrát denne	- Začiatková dávka 26,5 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov, ak je QTcF ≤ 450 ms. - Po dvoch týždňoch, ak je QTcF ≤ 450 ms, sa má dávka zvýšiť na 53 mg jedenkrát denne.
Dĺžka liečby (28-denný cyklus)	Dva týždne v každom cykle	Dva týždne v každom cykle	Jedenkrát denne bez prestávky medzi cyklami počas až 36 cyklov.

^a Pacientom môžu byť podané až 2 cykly indukčnej liečby.

^a Pacientom môžu byť podané až 4 cykly konsolidačnej liečby.

^c V rámci režimu 5 + 2 pri druhom indukčnom cykle sa VANFLYTA začína užívať 6. deň.

Transplantácia hematopoetických kmeňových buniek

U pacientov, ktorí majú podstúpiť transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) sa liečba VANFLYTOU má ukončiť 7 dní pred začiatkom prípravného režimu. Liečbu VANFLYTOU je možné obnoviť po transplantácii na základe počtu bielych krviniek (*white blood cell count*, WBC) a podľa uváženia ošetrojúceho lekára u pacientov s dostatočným hematologickým zotavením a so stupňom choroby štepu proti hostiteľovi (*graft versus host disease*, GVHD) ≤ 2 , ktorá v priebehu 21 dní nevyžaduje začatie novej systémovej liečby GVHD, s dodržaním odporúčaní na dávkovanie uvedených vyššie.

Úpravy dávky

Liečba VANFLYTOU sa má začať len vtedy, ak je QTcF ≤ 450 ms (pozri časť 4.4).

Odporúčané úpravy dávky vzhľadom na nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 2. Úpravy dávky vzhľadom na nežiaduce reakcie a/alebo súbežné používanie so silnými inhibítormi CYP3A, pozri tabuľku 3.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky vzhľadom na nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia	Odporúčané opatrenie
QTcF 450-480 ms (stupeň 1)	Pokračovať v užívaní dávky VANFLYTY.

Nežiaduca reakcia	Odporúčané opatrenie
QTcF 481-500 ms (stupeň 2)	- Znížiť dávku VANFLYTY (pozri tabuľku 3) bez prerušenia. - Ak sa QTcF zníži na < 450 ms, v ďalšom cykle obnoviť podávanie VANFLYTY v predchádzajúcej dávke. Počas prvého cyklu pri zvýšenej dávke pozorne sledovať u pacienta prípadné predĺženie QT intervalu.
QTcF ≥ 501 ms (stupeň 3)	- Prerušiť podávanie VANFLYTY. - Keď sa QTcF upraví na < 450 ms, obnoviť podávanie VANFLYTY v zníženej dávke (pozri tabuľku 3). - Nezvyšovať dávku na 53 mg jedenkrát denne počas udržiavacej fázy, ak sa počas indukcie a/alebo konsolidácie pozoroval QTcF > 500 ms a existuje podozrenie, že to súvisí s VANFLYTOU. Udržiavať dávku 26,5 mg jedenkrát denne.
Opätovne QTcF ≥ 501 ms ^a (stupeň 3)	Trvalo ukončiť liečbu VANFLYTOU, ak sa QTcF > 500 ms opakuje napriek primeranému zníženiu dávky a korekcii/eliminácii iných rizikových faktorov (napr. abnormalít sérových elektrolytov, súbežne podávaných liekov predlžujúcich QT).
Torsade de pointes; polymorfná komorová tachykardia; prejavy/príznaky život ohrozujúcej arytmie (stupeň 4)	Natrvalo ukončiť liečbu VANFLYTOU.
Nehematologické nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4	- Prerušiť podávanie VANFLYTY. - Ak sa nežiaduca reakcia zmierni na stupeň ≤ 1, pokračovať v liečbe predchádzajúcou dávkou. - Ak sa nežiaduca reakcia zmierni na stupeň < 3, pokračovať v liečbe zníženou dávkou (pozri tabuľku 3). - Ak nežiaduca reakcia stupňa 3 alebo 4 pretrváva dlhšie ako 28 dní a existuje podozrenie, že súvisí s VANFLYTOU, liečbu natrvalo ukončiť.
Pretrvávajúca neutropénia alebo trombocytopenia stupňa 4 bez aktívneho ochorenia kostnej drene	Znížiť dávku (pozri tabuľku 3).

Stupne sú v súlade so Spoločnými terminologickými kritériami pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu, verzia 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE v4.03).

Úpravy dávky vzhľadom na nežiaduce reakcie a/alebo súbežné používanie so silnými inhibítormi CYP3A

Tabuľka 3: Úpravy dávky vzhľadom na nežiaduce reakcie a/alebo súbežné používanie so silnými inhibítormi CYP3A počas liečby VANFLYTOU, podľa fázy liečby

Fáza liečby	Plná dávka	Zníženia dávky		
		Nežiaduca reakcia	Súbežne podávané inhibítory CYP3A	Nežiaduca reakcia a súbežne podávané silné inhibítory CYP3A
Indukcia alebo konsolidácia	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Prerušiť
Udržiavanie (prvé dva týždne)	26,5 mg	Prerušiť	17,7 mg	Prerušiť
Udržiavanie (po dvoch týždňoch)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Vynechaná dávka alebo vracanie

Ak pacient vynechá dávku VANFLYTY alebo ju neužije vo zvyčajnom čase, má dávku užiť v čo najskoršom čase v ten istý deň a nasledujúci deň sa vrátiť k zvyčajnej schéme podávania. Pacient nemá v jeden deň užiť dve dávky.

Ak po užití VANFLYTY pacient vracia, nemá v ten istý deň užiť dodatočnú dávku, ale má užiť dávku nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky neodporúča.

Použitie VANFLYTY sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), keďže u tejto skupiny pacientov neboli bezpečnosť a účinnosť stanovené.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky neodporúča.

Použitie VANFLYTY sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min, odhadované podľa Cockcrofta-Gaulta), keďže u tejto skupiny pacientov neboli bezpečnosť a účinnosť stanovené.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť VANFLYTY u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

VANFLYTA je na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať každý deň približne v tom istom čase, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Vrodený syndróm dlhého QT (pozri časť 4.4).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predĺženie QT intervalu

Použitie kvizartinibu sa spája s predĺžením QT intervalu (pozri časť 4.8). Predĺženie QT intervalu môže zvýšiť riziko komorových tachykardií alebo torsade de pointes. Pacienti s vrodeným syndrómom dlhého QT a/alebo s torsade de pointes v anamnéze boli z vývojového programu kvizartinibu vylúčení. VANFLYTA sa nesmie používať u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT.

U pacientov s významným rizikom rozvoja predĺženia QT intervalu sa má VANFLYTA používať s opatrnosťou. To zahŕňa pacientov s nekontrolovaným alebo významným kardiovaskulárnym ochorením (napr. srdcovou bloádou druhého alebo tretieho stupňa (bez implantácie kardiostimulátora) v anamnéze, infarktom myokardu v priebehu uplynulých 6 mesiacov, nekontrolovanou angínou pectoris, nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, klinicky závažnou komorovou arytmiou alebo torsade de pointes v anamnéze) a pacientov súbežne

užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval. Je potrebné udržiavať hladiny elektrolytov v normálnom rozmedzí (pozri časť 4.2).

Liečbu VANFLYTOU nezačínajte, ak je QTcF interval väčší ako 450 ms.

Počas indukcie a konsolidácie sa má EKG robiť pred začiatkom liečby a potom jedenkrát za týždeň počas liečby kvizartinibom alebo častejšie, podľa klinickej indikácie.

Počas udržiavacej fázy liečby sa má EKG vyšetriť pred začiatkom liečby a počas prvého mesiaca po iniciácii a zvýšení dávky jedenkrát za týždeň, ďalej podľa klinickej indikácie. Začiatočná udržiavacia dávka sa nemá zvyšovať, ak je QTcF interval väčší ako 450 ms (pozri tabuľku 1).

Ak sa u pacienta vyvinie predĺženie QT intervalu s prejavmi a príznakmi život ohrozujúcej arytmie, ukončíte liečbu VANFLYTOU natrvalo (pozri časť 4.2).

EKG sledovanie QT intervalu sa má robiť častejšie u pacientov s významným rizikom rozvoja predĺženia QT intervalu alebo torsade de pointes.

Sledovanie a úprava hypokaliémie a hypomagneziémie sa majú robiť pred liečbou aj počas liečby VANFLYTOU. Častejšie sledovanie elektrolytov a EKG sa má robiť u pacientov s hnačkou alebo vracaním.

Sledovanie EKG pri podávaní liekov predlžujúcich QT interval

Ak sa vyžaduje súbežné podávanie VANFLYTY s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, pacienti majú byť častejšie monitorovaní pomocou EKG (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A

Dávka VANFLYTY sa má pri súbežnom použití silných inhibítorov CYP3A znížiť, pretože inhibítory CYP3A môžu zvýšiť expozíciu kvizartinibu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Infekcie u starších pacientov

Fatálne infekcie sa vyskytli pri kvizartinibe častejšie u starších pacientov (t. j. starších ako 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, najmä na začiatku liečby. Pacienti starší ako 65 rokov majú byť počas indukcie starostlivo sledovaní kvôli výskytu závažných infekcií.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe poznatkov získaných na zvieratách môže kvizartinib pri podávaní tehotným ženám spôsobiť poškodenie embrya a plodu. V priebehu 7 dní pred začatím liečby VANFLYTOU sa majú u žien vo fertilnom veku vykonať testy na tehotenstvo. Počas liečby VANFLYTOU a najmenej 7 mesiacov po poslednej dávke majú ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu. Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas liečby VANFLYTOU a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká liečby VANFLYTOU. Pacient dostane ku každému predpisu kartu pacienta (je súčasťou balenia lieku).

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro sú kvizartinib a jeho aktívny metabolit AC886 primárne metabolizované CYP3A.

Účinnok iných liekov na VANFLYTU

Silné inhibítory CYP3A/inhibítory P-glykoproteínu (P-gp)

Súbežné podávanie ketokonazolu (200 mg dvakrát denne počas 28 dní), silného inhibítora CYP3A/P-gp, s jednorazovou dávkou VANFLYTU zvýšilo maximálnu plazmatickú koncentráciu kvizartinibu ($C_{\max}$) a plochu pod krivkou (*area under the curve*, AUC_{inf}) o 1,17-násobok, resp. 1,94-násobok a znížilo $C_{\max}$ a AUC_{inf} AC886 o 2,5-násobok, resp. 1,18-násobok v porovnaní so samotnou VANFLYTU. V rovnovážnom stave sa expozícia kvizartinibu ($C_{\max}$ a AUC_{0-24h}) podľa odhadov zvýšila o 1,86-násobok, resp. 1,96-násobok a expozícia AC886 ($C_{\max}$ a AUC_{0-24h}) sa znížila o 1,22-násobok, resp. 1,17-násobok. Zvýšená expozícia kvizartinibu môže zvýšiť riziko toxicity.

Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A, dávka VANFLYTU sa má znížiť podľa nižšie uvedenej tabuľky. Podrobnejšie informácie týkajúce sa úprav dávky nájdete v tabuľke 3 v časti 4.2.

Plná dávka	Zníženia dávky pri súbežnom používaní so silnými inhibítormi CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Medzi silné inhibítory CYP3A/P-gp patria napríklad itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycín, nefazodón, telitromycín a antiretrovirové lieky (niektoré lieky používané na liečbu HIV môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov (napr. ritonavir) alebo znížiť účinnosť VANFLYTU (napr. efavirenz alebo etravirín)).

Stredne silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie flukonazolu (200 mg dvakrát denne počas 28 dní), stredne silného inhibítora CYP3A, s jednorazovou dávkou VANFLYTU zvýšilo $C_{\max}$ kvizartinibu o 1,11-násobok a $C_{\max}$ AC886 o 1,02-násobok, AUC_{inf} kvizartinibu o 1,20-násobok a AUC_{inf} AC886 o 1,14-násobok. Táto zmena sa nepovažovala za klinicky relevantnú. Neodporúča sa žiadna modifikácia dávky.

Silné a stredne silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie efavirenzu (úvodná liečba 600 mg jedenkrát denne počas 14 dní), stredne silného induktora CYP3A, s jednorazovou dávkou VANFLYTU znížilo $C_{\max}$ kvizartinibu približne o 1,18-násobok a AUC_{inf} kvizartinibu o 9,7-násobok, v porovnaní so samotnou VANFLYTU. $C_{\max}$ a AUC_{inf} AC886 sa znížili približne o 3,1-násobok a o 26-násobok, v uvedenom poradí (pozri časť 5.2).

Znížená expozícia kvizartinibu môže viesť k zníženej účinnosti. Súbežnému podávaniu VANFLYTU so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A je potrebné sa vyhnúť.

Medzi silné induktory CYP3A4 patria napríklad apalutamid, karbamazepín, enzalutamid, mitotan, fenytoín, rifampicín a niektoré rastlinné lieky, napríklad ľubovník bodkovaný (známy tiež ako *Hypericum perforatum*). Medzi stredne silné induktory CYP3A4 patria napríklad efavirenz, bosentan, etravirín, fenobarbital a primidón.

Lieky predlžujúce QT interval

Súbežné podávanie VANFLYTU s inými liekmi predlžujúcimi QT interval môže ešte zvýšiť výskyt predĺženia QT. Medzi lieky predlžujúce QT interval patria okrem iného azolové antimykotiká, ondansetron, granisetron, azitromycín, pentamidín, doxycyklín, moxifloxacín, atovachón, prochlorperazín a takrolimus. Pri súbežnom podávaní VANFLYTU s liekmi predlžujúcimi QT interval je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Látky na zníženie množstva žalúdočnej kyseliny

Inhibitor protónovej pumpy lanzoprazol znížil $C_{\max}$ kvizartinibu o 1,16-násobok a AUC_{inf} o 1,05-násobok. Toto zníženie absorpcie kvizartinibu sa nepovažovalo za klinicky relevantné. Neodporúča sa žiadna úprava dávky.

Účinok VANFLYTY na iné lieky

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)

Súbežné podávanie kvizartinibu a dabigatran-etexilátu (substrátu P-gp) zvýšilo $C_{\max}$ celkového dabigatranu o 1,12-násobok a $C_{\max}$ voľného dabigatranu o 1,13-násobok a zvýšilo AUC_{inf} celkového a voľného dabigatranu o 1,13-násobok, resp. 1,11-násobok (pozri časť 5.2). Kvizartinib je slabý inhibítor P-gp a pri súbežnom podávaní substrátov P-gp s VANFLYTOU sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Substráty proteínu rezistencie buniek karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP)

Údaje *in vitro* naznačujú, že kvizartinib je inhibítorom BCRP. Klinická relevancia nie je v súčasnosti známa. Pri súbežnom podávaní kvizartinibu s liekmi, ktoré sú substrátmi BCRP, je potrebné postupovať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu 7 dní pred začatím liečby VANFLYTOU sa majú u žien vo fertilnom veku vykonať testy na tehotenstvo.

Kvizartinib môže pri podávaní tehotným ženám spôsobiť poškodenie embrya a plodu (pozri časť 5.3); počas liečby VANFLYTOU a najmenej 7 mesiacov po poslednej dávke majú preto ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu.

Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas liečby VANFLYTOU a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití kvizartinibu u gravidných žien. Na základe poznatkov získaných na zvieratách môže byť kvizartinib pri podávaní tehotným ženám toxický pre embryo a plod (pozri časť 5.3).

VANFLYTA sa počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, nemá používať, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu. Gravidné ženy majú byť poučené o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kvizartinib alebo jeho aktívne metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčiat nesmú počas liečby VANFLYTOU a najmenej 5 týždňov po poslednej dávke ženy dojčiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku VANFLYTY na fertilitu u človeka. Na základe poznatkov získaných na zvieratách môže byť fertilita žien a mužov pri liečbe VANFLYTOU zhoršená (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VANFLYTA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli zvýšená hladina alanínaminotransferázy (58,9 %), znížený počet krvných doštičiek (40,0 %), znížená hladina hemoglobínu (37,4 %), hnačka (37,0 %), nevoľnosť (34,0 %), bolesť brucha (29,4 %), bolesť hlavy (27,5 %), vracanie (24,5 %) a znížený počet neutrofilov (21,9 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami stupňa 3 alebo 4 boli znížený počet krvných doštičiek (40 %), znížená hladina hemoglobínu (35,5 %), znížený počet neutrofilov (21,5 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (12,1 %), bakteriémia (7,2 %) a mykotické infekcie (5,7 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami v ramene užívajúcom VANFLYTU boli neutropénia (3,0 %), mykotické infekcie (2,3 %) a herpetické infekcie (2,3 %). Nežiaduce reakcie s fatálnymi následkami boli mykotické infekcie (0,8 %) a zástava srdca (0,4 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie, pri ktorých bola prerušená liečba VANFLYTU, boli neutropénia (10,6 %), trombocytopénia (4,5 %) a predĺženie QT intervalu na EKG (2,6 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie, pri ktorých bola znížená dávka, boli neutropénia (9,1 %), trombocytopénia (4,5 %) a predĺženie QT intervalu na EKG (3,8 %).

Najčastejšia nežiaduca reakcia, pri ktorej bola liečba VANFLYTU trvalo ukončená, bola trombocytopénia (1,1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Bezpečnosť VANFLYTU sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií QuANTUM-First u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou FLT3-ITD pozitívnou AML.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov (*system organ class*, SOC) databázy MedDRA. Pri každej SOC sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, s najčastejšími reakciami ako prvými, podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia	Všetky stupne %	Stupeň 3 alebo 4 %	Kategória frekvencie (Všetky stupne)
Infekcie a nákazy			
Infekcie horných dýchacích ciest ^a	18,1	1,9	Veľmi časté
Mykotické infekcie ^b	15,1	5,7	Veľmi časté
Herpetické infekcie ^c	14,0	3,0	Veľmi časté
Bakteriémia ^d	11,3	7,2	Veľmi časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Trombocytopénia ^e	40,0	40,0	Veľmi časté
Anémia ^e	37,4	35,5	Veľmi časté
Neutropénia ^e	21,9	21,5	Veľmi časté
Pancytopenia	2,6	2,3	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Znížená chuť do jedla	17,4	4,9	Veľmi časté
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy ^f	27,5	0	Veľmi časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Zástava srdca ^g	0,8	0,4	Menej časté

Nežiaduca reakcia	Všetky stupne %	Stupeň 3 alebo 4 %	Kategória frekvencie (Všetky stupne)
Komorová fibrilácia ^g	0,4	0,4	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Epistaxa	15,1	1,1	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka ^h	37,0	3,8	Veľmi časté
Nevoľnosť	34,0	1,5	Veľmi časté
Bolesť brucha ⁱ	29,4	2,3	Veľmi časté
Vracanie	24,5	0	Veľmi časté
Dyspepsia	11,3	0,4	Veľmi časté
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina ALT ^e	58,9	12,1	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Edém ^j	18,9	0,4	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Predĺžený interval QT ^k na EKG	14,0	3,0	Veľmi časté

Štandardná chemoterapia = cytarabín (cytozín arabinosid) a antracyklín (daunorubicín alebo idarubicín).

^a Infekcie horných dýchacích ciest zahŕňajú infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitídu, sinusitídu, rinitídu, tonzilitídu, laryngofaryngitídu, bakteriálnu faryngitídu, faryngotonzilitídu, vírusovú faryngitídu a akútnu sinusitídu.

^b Medzi mykotické infekcie patrí orálna kandidóza, bronchopulmonálna aspergilóza, mykotická infekcia, vulvovaginálna kandidóza, aspergilová infekcia, mykotická infekcia dolných dýchacích ciest, mykotická infekcia ústnej dutiny, kandidová infekcia, mykotická infekcia kože, mukormykóza, orofaryngeálna kandidóza, orálna aspergilóza, mykotická infekcia pečene, hepatosplenická kandidóza, onychomykóza, fungémia, systémová kandidóza a systémová mykóza.

^c Herpetické infekcie zahŕňajú orálny herpes, herpes zoster, herpetické vírusové infekcie, herpes simplex, infekciu ľudským herpesvírusom 6, genitálny herpes a herpetickú dermatitídu.

^d Bakteriémia zahŕňa bakteriémiu, bakteriémiu spôsobenú baktériami rodu *Klebsiella*, stafylokokovú bakteriémiu, enterokokovú bakteriémiu, streptokokovú bakteriémiu, bakteriémiu súvisiacu so zdravotníckymi pomôckami, bakteriémiu spôsobenú baktériami rodu *Escherichia*, bakteriémiu spôsobenú baktériami rodu *Corynebacterium* a pseudomonádovú bakteriémiu.

^e Termíny sú založené na laboratórnych údajoch.

^f Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy, tenznú bolesť hlavy a migrénu.

^g U jedného účastníka sa vyskytli dve udalosti (komorová fibrilácia a zástava srdca).

^h Hnačka zahŕňa hnačku a hemoragickú hnačku.

ⁱ Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, bolesť dolnej časti brucha, citlivosť brucha a bolesť v oblasti gastrointestinálneho traktu.

^j Edém zahŕňa periférny edém, edém tváre, edém, preťaženie tekutinami, generalizovaný edém, periférny opuch, lokalizovaný edém a opuch tváre.

^k Predĺženie QT intervalu na EKG zahŕňa predĺženie QT intervalu na EKG a abnormálny QT interval na EKG.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kvizartinib predlžuje QT interval na EKG. Nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa súvisiace s predĺžením QT intervalu boli hlásené u 14,0 % pacientov liečených VANFLYTOU a u 3,0 % pacientov sa vyskytli reakcie stupňa 3 alebo vyššej závažnosti. Predĺženie QT intervalu bolo spojené so znížením dávky u 10 (3,8 %) pacientov, prerušením dávky u 7 (2,6 %) pacientov a ukončením liečby u 2 (0,8 %) pacientov. Hodnoty QTcF > 500 ms sa podľa centrálneho hodnotenia EKG údajov vyskytli u 2,3 % pacientov. U dvoch (0,8 %) pacientov liečených VANFLYTOU došlo k zástave srdca so zaznamenanou komorovou fibriláciou, z toho u jedného s fatálnym následkom, pričom oba prípady sa vyskytli pri závažnej hypokaliémii. EKG, sledovanie a úprava hypokaliémie a hypomagneziémie sa majú robiť pred liečbou aj počas liečby VANFLYTOU. Informácie o úprave dávky u pacientov s predĺžením QT intervalu, pozri časť 4.2.

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Fatálne infekcie sa vyskytli pri kvizartinibe častejšie u starších pacientov (t. j. starších ako 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi (13 % oproti 5,7 %), najmä na začiatku liečby.

Pacienti starší ako 65 rokov majú byť počas indukčnej liečby starostlivo sledovaní kvôli výskytu závažných infekcií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie VANFLYTOU nie je známe žiadne antidotum. V prípade značného predávkovania sa majú podľa potreby vykonať podporné opatrenia spočívajúce v prerušení liečby, vyhodnotení hematologických vyšetrení a monitorovaní EKG, ako aj v sledovaní hladiny elektrolytov v sére a súbežne podávaných liekov, ktoré môžu predisponovať pacientov na predĺženie QT intervalu a/alebo torsade de pointes. Pacienti majú podstúpiť symptomatickú a podpornú liečbu (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX11

Mechanizmus účinku

Kvizartinib je inhibítor receptoru tyrozínkinázy FLT3. Kvizartinib a jeho hlavný metabolit AC886 sa s vysokou afinitou kompetitívne viažu na väzobné miesto FLT3 adenosíntrifosfátu (*adenosine triphosphate*, ATP). Kvizartinib a AC886 inhibujú aktivitu FLT3 kinázy, predchádzajú autofosforylácii receptoru a tak inhibujú ďalšiu downstream signalizáciu FLT3 receptora a blokujú bunkovú proliferáciu závislú na FLT3-ITD.

Farmakodynamické účinky

Kardiálna elektrofyziológia

Počas udržiavacej terapie analýza vzťahu expozície a odpovede v štúdiu QuANTUM-First predpovedala predĺženie intervalu QTcF v závislosti od koncentrácie o 24,1 ms [horná hranica obojstranného 90 % intervalu spoľahlivosti (CI): 26,6 ms] pri C_{max} kvizartinibu (53 mg) v rovnovážnom stave.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvizartinibu v porovnaní s placebom sa skúmali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu fázy III QuANTUM-First. Do štúdie bolo zaradených 539 dospelých pacientov vo veku od 18 do 75 rokov (25 % bolo starších ako 65 rokov), u ktorých bola novo diagnostikovaná FLT3-ITD pozitívna AML, stanovená prospektívne pomocou klinického testu. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie VANFLYTY 35,4 mg jedenkrát denne (n = 268) alebo placebo (n = 271) počas dvoch týždňov v každom cykle v kombinácii so štandardnou chemoterapiou (indukcia nasledovaná konsolidáciou pre pacientov s odpoveďou), po ktorej nasledovala udržiavacia liečba VANFLYTOU v monoterapii (26,5 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov a potom 53 mg jedenkrát denne) alebo placebom počas až 36 cyklov (28 dní/cykly).

Pacientom boli podané až 2 cykly indukčnej chemoterapie s daunorubicínom v 1., 2. a 3. deň alebo s idarubicínom v 1., 2. a 3. deň a cytarabínom počas 7 dní, po ktorých nasledovala liečba po remisii, ktorá pozostávala až zo 4 cyklov konsolidačnej chemoterapie a/alebo HSCT. Konsolidačná chemoterapia pozostávala z cytarabínu v 1., 3. a 5. deň. Pacientom, ktorí mali podstúpiť HSCT, bola liečba v rámci štúdie ukončená 7 dní pred začiatkom prípravného režimu. Odporúčania na dávkovanie daunorubicínu, idarubicínu a cytarabínu nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Obidve randomizované liečebné skupiny boli dobre vyvážené, pokiaľ ide o základné demografické údaje, charakteristiky ochorenia a stratifikačné faktory. Spomedzi 539 pacientov bol medián veku 56 rokov (rozmedzie 20 - 75 rokov), 26,1 % pacientov v ramene s kvizartinibom a 24 % pacientov v ramene s placebom malo 65 rokov alebo viac; 54,5 % tvorili ženy a 45,5 % muži; 59,7 % boli belosi, 29,3 % ázijci, 1,3 % černosi alebo Afroameričania a 9,7 % iné rasy. Osemdesiatštyri percent malo východiskový výkonnostný stav Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 alebo 1. Väčšina pacientov (72,4 %) mala na začiatku štúdie stredný stupeň cytogenetického rizika. Frekvencia variantných alel FLT3-ITD (*variant allele frequency*, VAF) bola 3-25 % u 35,6 % pacientov, viac ako 25-50 % u 52,1 % pacientov a viac ako 50 % u 12,1 % pacientov.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežitie (*overall survival*, OS) definované ako čas od randomizácie do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS v ramene s kvizartinibom (pozri tabuľku 5 a obrázok 1). Medián sledovania v rámci štúdie bol 39,2 mesiaca.

Medzi ramenom s kvizartinibom a ramenom s placebom bol pozorovaný rozdiel v odhadoch miery prežitia (95 % CI) v orientačných časových bodoch 12, 24, 36 a 48 mesiacov (pozri tabuľku 5).

Miera kompletnej remisie (CR) [95% CI] kvizartinibu bola 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] vs. 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] pre placebo.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti zo štúdie QuANTUM-First (populácia so zámerom liečby)

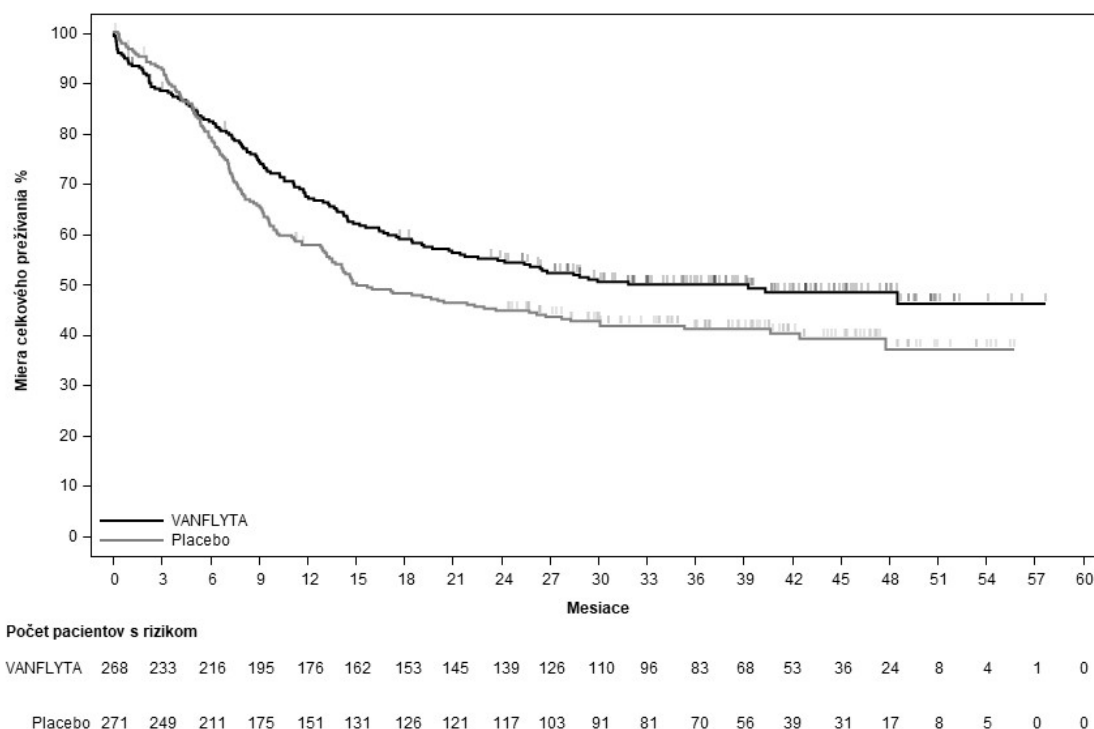
	Kvizartinib n = 268	Placebo n = 271
OS (mesiace)		
Medián (95 % CI) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR ^b v porovnaní s placebom (95 % CI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-hodnota (dvojstranný stratifikovaný log-rank test) ^c	0,0324	
Miera OS (%) (95 % CI) ^a		
12 mesiacov	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 mesiacov	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 mesiacov	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 mesiacov	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

CI = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť

^a Odhad podľa Kaplan-Meiera

^b Pomer rizika (HR) bol založený na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v QuANTUM-First



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s VANFLYTOU v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe akútnej myeloidnej leukémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kvizartinibu a jeho aktívneho metabolitu AC886 bola hodnotená u zdravých dobrovoľníkov (jednorazová dávka) a u pacientov s novo-diagnostikovanou AML (ustálený stav).

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť kvizartinibu v tabletovej forme bola 71 %. Po perorálnom podaní nalačno u zdravých dobrovoľníkov bola doba do vrcholovej koncentrácie (medián t_{max}) kvizartinibu a AC886 stanovené po podaní dávky približne 4 hodiny (rozmedzie 2 až 8 hodín) a 5 až 6 hodín (rozmedzie 4 až 120 hodín), v tomto poradí.

Podávanie kvizartinibu s jedlom u zdravých osôb znížilo C_{max} kvizartinibu o 1,09-násobok, zvýšilo AUC_{inf} o 1,08-násobok a t_{max} sa oneskorilo o dve hodiny. Tieto zmeny v expozícii sa nepovažovali za klinicky významné. VANFLYTA sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Na základe populačného farmakokinetického modelovania v ustálenom stave počas indukčnej liečby u novo-diagnostikovaných pacientov s AML bol pri podávaní 35,4 mg/deň geometrický priemer (%CV) C_{max} kvizartinibu a AC886 odhadnutý na 140 ng/ml (71 %), resp. 163 ng/ml (52 %) a geometrický priemer (%CV) AUC_{0-24h} bol 2 680 ng•h/ml (85 %), resp. 3 590 ng•h/ml (51 %).

Počas konsolidačnej liečby pri podávaní 35,4 mg/deň bol v ustálenom stave geometrický priemer (%CV) C_{max} kvizartinibu a AC886 odhadnutý na 204 ng/ml (64 %), resp. 172 ng/ml (47 %) a geometrický priemer (%CV) AUC_{0-24h} bol 3 930 ng•h/ml (78 %), resp. 3 800 ng•h/ml (46 %).

Počas udržiavacej liečby pri podávaní 53 mg/deň bol v ustálenom stave geometrický priemer (%CV) $C_{\max}$ kvizartinibu a AC886 odhadnutý na 529 ng/ml (60 %), resp. 262 ng/ml (48 %) a geometrický priemer (%CV) AUC_{0-24h} bol 10 200 ng•h/ml (75 %), resp. 5 790 ng•h/ml (46 %).

Distribúcia

Väzba kvizartinibu a AC886 na plazmatické proteíny u človeka *in vitro* je väčšia alebo rovná 99 %.

Pomer kvizartinibu a AC886 v krvi a plazme závisí od koncentrácie, čo naznačuje nasýtenie distribúcie do erytrocytov. Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách je pomer koncentrácie v krvi a plazme približne 1,3 pre kvizartinib a približne 2,8 pre AC886. Pomer AC886 v krvi a plazme závisí aj od hematokritu, pričom pri vyšších hodnotách hematokritu má stúpajúcu tendenciu.

Geometrický priemer (%CV) distribučného objemu kvizartinibu u zdravých osôb bol odhadnutý na 275 l (17 %).

Biotransformácia

In vitro sa kvizartinib primárne metabolizuje oxidačnými cestami pomocou CYP3A4 a CYP3A5, ktorými vznikne aktívny metabolit AC886, ktorý sa ďalej metabolizuje pomocou CYP3A4 a CYP3A5. Pomer AUC_{0-24h} AC886 ku kvizartinibu v rovnovážnom stave počas udržiavacej liečby bol 0,57.

Eliminácia

U pacientov s novo-diagnostikovanou AML je priemerný (SD) efektívny polčas ($t_{1/2}$) kvizartinibu 81 hodín (73) a AC886 136 hodín (113). Priemerné (SD) pomery akumulácie (AUC_{0-24h}) kvizartinibu a AC886 boli 5,4 (4,4) a 8,7 (6,8), v uvedenom poradí.

Kvizartinib a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým hepatobiliárnou cestou s vylučovaním najmä stolicou (76,3 % perorálne podanej rádioaktívnej dávky). Nezmenený kvizartinib predstavoval približne 4 % perorálne podanej rádioaktívnej dávky v stolici. Renálna exkrécia je menej významná cesta eliminácie podanej rádioaktívnej dávky (< 2 %).

Geometrický priemer (%CV) celkového telesného klírensu (CL) kvizartinibu u zdravých jedincov bol odhadnutý na 2,23 l/hod (29 %).

Linearita/nelinearita

Kvizartinib a AC886 vykazovali lineárnu kinetiku v rozsahu dávok 26,5 mg až 79,5 mg u zdravých osôb a 17,7 mg až 53 mg u pacientov s AML.

Farmakokinetické/farmakodynamé vzťahy

Vek (18 až 91 rokov), rasa, pohlavie, telesná hmotnosť alebo porucha funkcie obličiek (CL_{cr} 30 až 89 ml/min, odhadnuté podľa Cockcrofta-Gaulta) nemali na základe populačnej farmakokinetickej analýzy klinicky zmysluplný vplyv na expozíciu kvizartinibu a AC886.

Interakčné štúdie s inými liekmi

Transportéry

In vitro štúdie ukázali, že kvizartinib je substrátom pre P-gp, ale nie pre BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ani MRP2. AC886 je substrátom pre BCRP, ale nie pre OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MRP2. Avšak jednorazové podanie kvizartinibu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A aj P-gp, zvýšilo $C_{\max}$ kvizartinibu približne o 1,17-násobok, čo naznačuje, že účinok P-gp je minimálny. Keďže sa vyžaduje úprava dávky pri súbežnom používaní so silnými

inhibítormi CYP3A, z ktorých mnohé inhibujú aj P-gp, pri inhibítoroch P-gp sa nevyžaduje žiadna špecifická úprava dávky.

Substráty proteínu rezistencie buniek karcinómu prsníka (BCRP)

Kvizartinib inhibuje BCRP s odhadovanou *in vitro* IC₅₀ 0,813 µM. Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je možné vylúčiť, že by kvizartinib mohol pri odporúčaných dávkach inhibovať tento transportér.

Substráty uridindifosfát glukuronozyltransferázy (UGT)1A1

Kvizartinib inhibuje UGT1A1 s odhadovanou *in vitro* Ki 0,78 µM. Na základe farmakokinetickej analýzy založenej na fyziológii (PBPK) sa predpokladalo, že kvizartinib zvýši C_{max} a AUC_{inf} raltegraviru (substrátu UGT1A1) o 1,03-násobok, čo sa nepovažovalo za klinicky relevantné.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

V štúdií fázy 1 s jednorazovou dávkou (26,5 mg) sa hodnotila farmakokinetika kvizartinibu a AC886 u jedincov s miernou (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene a porovnávala sa s farmakokinetikou u osôb s normálnou funkciou pečene. Expozície (C_{max} a AUC_{inf}) kvizartinibu a AC886 boli podobné (rozdiel ≤ 30 %) vo všetkých skupinách. Väzba kvizartinibu a AC886 na bielkoviny nie je poruchou funkcie pečene ovplyvnená. Preto porucha funkcie pečene nemala klinicky významný vplyv na expozíciu kvizartinibu a AC886.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky neodporúča.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) neboli do klinických štúdií zaradení a preto sa použitie VANFLYTY u týchto pacientov neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s AML, s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 30 až 89 ml/min) ukázala, že funkcia obličiek neovplyvňuje klírens kvizartinibu a AC886. Preto mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemala klinicky významný vplyv na expozíciu kvizartinibu a AC886. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky neodporúča.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min)) neboli do klinických štúdií zaradení a preto sa použitie VANFLYTY u týchto pacientov neodporúča.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách genotoxicity bol v bakteriálnom reverznom mutačnom teste kvizartinib mutagénny, ale v mutačnom teste na cicavčích bunkách (tymidínkináza myšacieho lymfómu) ani v mutačnom transgenomnom teste na hlodavcoch *in vivo* mutagénny nebol. Kvizartinib nebol klastogénny a neindukoval polyploidiu v teste chromozómových aberácií a nebol klastogénny ani aneugénny v mikronukleovom teste s jednorazovou dávkou v kostnej dreni potkanov. Mikronukleový test *in vivo* v kostnej dreni u potkanov bol po 28 dňoch opakovaného podávania nejednoznačný. Po jednorazovej vyššej dávke bol výsledok negatívny.

Štúdie fertility na zvieratách s kvizartinibom sa neuskutočnili. Avšak v štúdiách toxicity s opakovanou dávkou na potkanoch a opiciach sa pozorovali nežiaduce nálezy na reprodukčných systémoch samcov a samic. U samic potkanov sa pri dávkach zodpovedajúcich približne 10-násobku odporúčanej dávky pre človeka (*recommended human dose*, RHD) na základe AUC pozorovali ovariálne cysty a zmeny vaginálnej sliznice. Nálezy u samic opíc zahŕňali atrofiu uteru, ovárií a pošvy, ktoré sa pozorovali pri dávkach zodpovedajúcich približne 0,3-násobku RHD na základe AUC. Zodpovedajúce hladiny bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) pre tieto zmeny boli na základe AUC 1,5-násobok, resp. 0,1-násobok RHD. U samcov potkanov sa pri dávkach zodpovedajúcich približne 8-násobku RHD na základe AUC pozorovali degenerácia tubulov

semenníkových semenovodov a zlyhanie uvoľňovania spermií. Nálezy u samcov opíc zahŕňali úbytok zárodočných buniek v semenníkoch; pozorovali sa pri dávkach zodpovedajúcich približne 0,5-násobku RHD na základe AUC. Zodpovedajúce NOAEL pre tieto zmeny boli na základe AUC 1,4-násobok a 0,1-násobok RHD. Všetky tieto nálezy, okrem zmien vaginálnej sliznice u samíc potkanov, sa po štvortýždňovom zotavovacom období upravili.

V štúdiách embryofetálnej reprodukčnej toxicity sa pri dávkach toxických pre matku pozorovali embryofetálna úmrtnosť a zvýšené postimplantačné straty. Fetotoxicita (nižšia hmotnosť plodu, vplyv na osifikáciu skeletu) a teratogenicitá (fabnormality vrátane edému) sa pozorovali pri dávkach zodpovedajúcich približne 3-násobku RHD na základe AUC. Hodnota NOAEL bola na základe AUC 0,5-násobok RHD. Kvizartinib sa považuje za potenciálne teratogénny.

Toxikologické štúdie na zvieratách

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa pozorovala toxicita pre krvotvorné a lymfatické orgány vrátane zníženia počtu krviniek v periférnej krvi a hypocelularity kostnej drene; toxicita pre pečeň vrátane zvýšených hladín aminotransferáz, hepatocelulárnej nekrózy a ukladania dvojlomných kryštálov (u psov); a toxicita pre obličky vrátane tubulárnej bazofilie a ukladania dvojlomných kryštálov (u potkaních samcov). Tieto zmeny boli zaznamenané pri približne 0,4-násobku, 0,4-násobku a 9-násobku RHD na základe AUC, v uvedenom poradí. Zodpovedajúce hodnoty NOAEL boli zaznamenané pri približne 0,1-násobku, 0,1-násobku a 1,5-násobku RHD na základe AUC, v uvedenom poradí.

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že kvizartinib môže predstavovať riziko pre vodný ekosystém.

In vitro a farmakologické štúdie bezpečnosti na zvieratách

V kardiovaskulárnych farmakologických štúdiách bezpečnosti vykonaných na opiciach cynomolgus viedol kvizartinib pri dávkach približne 2-násobne vyšších ako RHD 53 mg/deň na základe C_{max} k predĺženiu QT. Hodnota NOAEL bola približne 0,4-násobok RHD na základe C_{max} . Kvizartinib primárne inhiboval I_{Ks} s maximálnou inhibíciou 67,5 % pri 2,9 μM . Maximálna inhibícia I_{Ks} pomocou AC886 bola 26,9 % pri 2,9 μM . Kvizartinib a AC886 pri 3 μM štatisticky významne inhibovali prúdy v hERG o 16,4 %, resp. 12,0 %. Kvizartinib ani AC886 neinhibovali I_{Na} , I_{Na-L} ani I_{Ca-L} pri žiadnej testovanej koncentrácii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety:

Hydroxypropylbetadex
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Stearát horečnatý

Filmový obal

Hypromelóza (E464)
Mastenec (E553b)
Triacetín (E1518)
Oxid titaničitý (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety:

Hydroxypropylbetadex

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Stearát horečnatý

Filmový obal

Hypromelóza (E464)

Mastenec (E553b)

Triacetín (E1518)

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové, perforované blistre s jednotlivými dávkami.

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety

Škatuľka obsahuje 14 x 1 alebo 28 x 1 filmom obalených tabliet.

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety

Škatuľka obsahuje 14 x 1, 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1768/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. november 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením VANFLYTY na trh v členských štátoch musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu, s národnou kompetentnou autoritou.

Cieľom edukačného programu je posilniť vedomosť predpisujúceho lekára a pacienta/opatrovateľa o riziku závažných nežiaducich reakcií lieku (*adverse drug reactions*, ADR) súvisiacich s predĺžením QTc intervalu a opatreniach, ktoré sa majú prijať na minimalizáciu výskytu tohto rizika u pacientov, ktorým sa VANFLYTA podáva.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že v každom členskom štáte, kde je VANFLYTA uvedená na trh, budú mať všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a používať VANFLYTU, prístup k/dostanú nasledujúce edukačné materiály.

- Edukačný materiál pre lekára

- Informačný balíček pre pacienta

Edukačný materiál pre lekára:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Popis závažných ADR súvisiacich s predĺžením QTc intervalu, ktoré sa vyskytli pri použití kvizartinibu
- Podrobný popis odporúčanej dávkovacej schémy VANFLYTY: úvodnej dávky a kritérií pre zvýšenie dávky
- Podrobný popis prerušenia podávania, zníženia dávky a ukončenia liečby VANFLYTOU na základe trvania QTc intervalu
- Úprava dávky VANFLYTY pri súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A
- Manažment iných súbežne podávaných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval
- Frekvencia EKG vyšetrenia
- Sledovanie a úprava hladín sérových elektrolytov

Informačný balíček pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta pacienta

Karta pacienta bude obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, že liečba VANFLYTOU môže zvýšiť riziko výskytu závažných ADR súvisiacich s predĺžením QTc intervalu.
- Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí neposkytujú pacientovi zdravotnú starostlivosť pravidelne, ako postupovať v prípade predĺženia QTc
- Dôležité informácie pre pacientov/opatrovateľov o príznakoch alebo prejavoch závažných ADR súvisiacich s predĺžením QTc a o tom, kedy vyhľadať lekársku pomoc.
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho VANFLYTU

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety
kvizartinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 17,7 mg kvizartinibu (ako dihydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety

14 x 1 filmom obalené tablety

28 x 1 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1768/001 14 x 1 filmom obalené tablety
EU/1/23/1768/002 28 x 1 filmom obalené tablety

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

vanflyta 17,7 mg:

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

VANFLYTA 17,7 mg tablety
kvizartinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety
kvizartinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,5 mg kvizartinibu (ako dihydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety

14 x 1 filmom obalené tablety

28 x 1 filmom obalené tablety

56 x 1 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1768/003 14 x 1 filmom obalené tablety
EU/1/23/1768/004 28 x 1 filmom obalené tablety
EU/1/23/1768/005 56 x 1 filmom obalené tablety

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

vanflyta 26,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

VANFLYTA 26,5 mg tablety
kvizartinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

KARTA PACIENTA

KARTA PACIENTA

VANFLYTA

kvizartinib

- Majte, prosím, túto kartu vždy pri sebe.
- Táto karta obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, s ktorými musíte byť oboznámený pred a počas liečby VANFLYTOU.
- Túto kartu ukážte každému lekárovi, lekárnikovi alebo chirurgovi pred akýmkoľvek zdravotným výkonom alebo liečbou.

Informácie o pacientovi

Meno pacienta:

Dátum narodenia:

V naliehavom prípade prosím kontaktujte:

Meno:

Telefónne číslo:

Informácie o liečbe

(Vyplní lekár alebo pacient)

VANFLYTA bola predpísaná v dávke: mg raz denne

Začiatok užívania: /(MM/RR)

Informácie o predpisujúcom lekárovi

(Vyplní lekár alebo pacient)

Pre viac informácií alebo v naliehavých prípadoch kontaktujte:

Meno lekára:

Telefónne číslo:

Dôležité informácie pre pacienta

VANFLYTA môže vyvolať abnormálnu elektrickú aktivitu srdca označovanú ako „predĺženie QT intervalu“, ktorá môže viesť k život ohrozujúcim poruchám srdcového rytmu. Preto je veľmi dôležitá pravidelná kontrola elektrickej aktivity srdca pomocou elektrokardiografického vyšetrenia (EKG).

Svojho lekára kontaktujte okamžite ak:

- Máte závrat, pocit malátnosti alebo pocit na odpadnutie.
- Vnímate zmenu srdcového rytmu, napr. búšenie srdca alebo nepravidelný pulz. Môžete cítiť, že vám srdce bije príliš rýchlo, ale tiež môžete vnímať skôr neurčitú alebo málo zreteľnú zmenu.
- Odpadli ste alebo ste boli v bezvedomí, aj keď len na veľmi krátky čas (napr. sekundy).
- Máte hnačku alebo vraciate, alebo nie ste schopný prijímať jedlo alebo tekutiny v dostatočnom množstve.
- Pociťujete akúkoľvek náhlu zmenu zdravotného stavu.
- Ak vám zmení liečbu iný lekár, ako ten, ktorý vám predpísal VANFLYTU.

Poradte sa so svojim lekárom predtým, než užijete VANFLYTU súbežne s akýmkoľvek inými liekmi, vrátane voľnopredajných liekov alebo výživových doplnkov, pretože môžu zvýšiť riziko predĺženia QT intervalu.

Podrobnejšie informácie nájdete v Písomnej informácii pre používateľa.

Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Liečba VANFLYTOU je spojená s rizikom predĺženia QT intervalu, čo môže zvýšiť riziko vzniku komorových arytmií alebo torsade de pointes.

- Liečbu VANFLYTOU prerušte, ak je zaznamenané $QTcF \geq 501$ ms a trvalo ukončíte, ak je predĺženie spojené s torsade de pointes, polymorfnou komorovou tachykardiou alebo s prejavmi/príznakmi život ohrozujúcej arytmie. VANFLYTA je kontraindikovaná u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT.
- Počas liečby VANFLYTOU kontrolujte hladinu sérových elektrolytov a podľa potreby upravte hypokaliémiu a hypomagneziémiu.
- Vyhnite sa podávaniu liekov, ktoré predlžujú QT interval. Ak je ich užívanie nevyhnutné, monitorujte často EKG.
- Dávku VANFLYTY je potrebné znížiť v prípade súbežného podávania silných inhibítorov CYP3A.

Podrobnejšie informácie sú dostupné v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete v príbalovej informácii pre používateľa.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety

kvizartinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VANFLYTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VANFLYTU
3. Ako užívať VANFLYTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VANFLYTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VANFLYTA a na čo sa používa

Čo je VANFLYTA

VANFLYTA obsahuje liečivo kvizartinib. Je to typ protinádorového lieku nazývaného „inhibitor proteínkinázy“. Tento liek sa používa spolu s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML, typ nádorového ochorenia krvi) s mutáciou (zmenou) v géne FLT3 nazývanou „FLT3-ITD“. V liečbe VANFLYTU sa môže pokračovať aj po transplantácii kostnej drene, keď sa pacienti dostatočne zotavili.

Lekár najprv vyšetrí bunky vášho nádoru z hľadiska zmien v géne FLT3 a preverí mutácie FLT3-ITD, aby sa uistil, že VANFLYTA je pre vás vhodná.

Ako VANFLYTA účinkuje

Pri AML telo vytvára veľké množstvo abnormálnych bielych krviniek, ktoré nedozrievajú na zdravé bunky. VANFLYTA účinkuje tak, že v týchto abnormálnych bunkách blokuje činnosť bielkovín, nazývaných „tyrozínkinázy“. To spomaľuje alebo zastavuje nekontrolované delenie a rast abnormálnych buniek a pomáha nezrelým bunkám dozrieť na normálne bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VANFLYTU

Neužívajte VANFLYTU

- ak ste alergický na kvizartinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že by ste mohli byť alergickí, poraďte sa s lekárom.

- ak ste sa narodili so srdcovou poruchou nazývanou "syndróm dlhého QT" (nezvyčajná elektrická aktivita srdca, ktorá ovplyvňuje jeho rytmus).
- ak dojčíte (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať VANFLYTU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom vrátane arytmie (nesprávneho srdcového rytmu), infarktu myokardu (srdcový infarkt) v priebehu 6 mesiacov, kongestívneho zlyhania srdca (srdce nepumpuje dostatočne silno), nekontrolovanej angíny pectoris (bolesť na hrudi) alebo nekontrolovanej hypertenzie (príliš vysoký krvný tlak).
- ak vám niekedy povedali, že máte v krvi nízke hladiny draslíka alebo horčíka.
- ak užívate lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (nepravidelný srdcový rytmus; pozri časť „Iné lieky a VANFLYTA“).
- ak užívate silné inhibítory CYP3A (pozri časť „Iné lieky a VANFLYTA“).
- ak máte alebo ste mali horúčku, kašeľ, bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, únavu alebo bolesť pri močení.

Sledovanie počas liečby VANFLYTOU

Krvné testy

Lekár vám bude počas liečby VANFLYTOU robiť pravidelné krvné testy, aby kontroloval krvinky (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky) a elektrolyty (napr. sodík, draslík, horčík, vápnik, chloridy a bikarbonát v krvi). Ak máte hnačku alebo vracanie, lekár vám bude častejšie kontrolovať hladiny elektrolytov.

Elektrokardiografické vyšetrenie

Pred liečbou a počas liečby bude lekár kontrolovať vaše srdce pomocou elektrokardiografického vyšetrenia (EKG) aby sa uistil, že bije normálne. EKG sa bude spočiatku robiť raz týždenne a potom menej často podľa rozhodnutia vášho lekára. Lekár vám bude kontrolovať srdce častejšie, ak užívate iné lieky, ktoré predlžujú QT interval (pozri časť „Iné lieky a VANFLYTA“).

Infekcie u pacientov starších ako 65 rokov

Starší pacienti sú vystavení zvýšenému riziku veľmi závažných infekcií v porovnaní s mladšími pacientmi, najmä na začiatku liečby. Ak ste starší ako 65 rokov, budete počas indukcie starostlivo sledovaní kvôli výskytu závažných infekcií.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov, pretože nie je k dispozícii dostatočné množstvo informácií o jeho použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a VANFLYTA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov dostupných bez lekárskeho predpisu, vitamínov, antacid (liekov proti páleniu záhy a prekysleniu žalúdka) a rastlinných doplnkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým VANFLYTA účinkuje.

Najmä nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov VANFLYTY zvýšením hladiny tohto lieku v krvi:

- určité lieky na liečbu plesňových infekcií – ako sú itrakonazol, posakonazol alebo vorikonazol;
- určité antibiotiká - napríklad klaritromycín alebo telitromycín;
- nefazodón, liek na liečbu ťažkej depresie.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinnosť VANFLYTY:

- určité lieky na liečbu tuberkulózy – ako je rifampicín;
- určité lieky na liečbu záchvatov alebo epilepsie – ako sú karbamazepín, primidón, fenobarbital alebo fenytoín;
- určité lieky na liečbu nádorového ochorenia prostaty – ako je apalutamid a enzalutamid;
- mitotan – liek na liečbu príznakov nádorov nadobličiek;
- bosentan – liek na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcach (pľúcna arteriálna hypertenzia);
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný prípravok používaný pri úzkosti a miernej depresii.

Niektoré lieky používané na liečbu HIV môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov (napr. ritonavir) alebo znížiť účinnosť VANFLYTY (napr. efavirenz alebo etravirín).

Lieky predlžujúce QT interval

Súbežné podávanie VANFLYTY s inými liekmi predlžujúcimi QT interval môže ešte zvýšiť riziko predĺženia QT. Medzi lieky predlžujúce QT interval patria okrem iného azolové antimykotiká, ondansetron, granisetron, azitromycín, pentamidín, doxycyklín, moxifloxacín, atovachón, prochlorperazín a takrolimus.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Počas tehotenstva nesmiete VANFLYTU užívať. Je to preto, že liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, si majú počas 7 dní pred začiatkom užívania lieku urobiť tehotenský test.

Ženy majú počas liečby VANFLYTU a najmenej 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Muži majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby VANFLYTU a najmenej 4 mesiace po ukončení liečby.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Počas liečby VANFLYTU a aspoň 5 týždňov po ukončení liečby nedojčíte. Je to preto, že nie je známe či VANFLYTA neprechádza do mlieka (pozri časť „Neužívajte VANFLYTU“).

Ak dojčíte, predtým, ako začnete užívať tento liek, sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Plodnosť

VANFLYTA môže znížiť plodnosť žien a mužov. Pred začatím liečby sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by VANFLYTA ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať VANFLYTU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku VANFLYTY užívať

Lekár alebo lekárnik vám povie, akú presnú dávku VANFLYTY máte užívať. Nemeňte dávku, ani neprestaňte užívať VANFLYTU bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom.

Zvyčajne začnete užívať 35,4 mg (dve 17,7 mg tablety) raz denne počas 2 týždňov v priebehu každého cyklu chemoterapie. Maximálna odporúčaná dávka je 53 mg raz denne.

Ak užívate určité iné lieky, lekár vám odporučí začať s nižšou dávkou jednej 17,7 mg tablety jedenkrát denne.

Po ukončení chemoterapie vám lekár môže zmeniť dávku na jednu 26,5 mg tabletu raz denne počas 2 týždňov a potom zvýšiť dávku na 53 mg (dve 26,5 mg tablety) raz denne v závislosti od toho, ako budete reagovať na VANFLYTU.

Lekár môže dočasne liečbu prerušiť alebo zmeniť dávku podľa výsledkov krvných testov, vedľajších účinkov alebo iných liekov, ktoré užívate.

Lekár preruší vašu liečbu, ak podstupujete transplantáciu kmeňových buniek. Lekár vám povie, kedy máte prestať užívať váš liek a kedy ho máte znovu začať užívať.

Užívanie tohto lieku

- VANFLYTU užívajte ústami – buď s jedlom alebo bez jedla.
- Užívajte VANFLYTU každý deň približne v tom istom čase. To vám pomôže zapamätať si liek užiť.
- Ak po užití lieku vraciate, neužite viac tabliet až do nasledujúcej plánovanej dávky.

Ako dlho užívať VANFLYTU

VANFLYTU užívajte tak dlho, ako vám povie lekár. Lekár bude pravidelne sledovať váš stav, aby skontroloval, či liečba naďalej účinkuje.

Ak máte akékoľvek otázky o dĺžke užívania VANFLYTY, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak užijete viac VANFLYTY, ako máte

Ak ste náhodne užili viac tabliet, ako máte alebo ak niekto iný náhodne užil váš liek, poraďte sa ihneď s lekárom alebo choďte do nemocnice a túto písomnú informáciu si zoberte so sebou. Môže byť potrebné lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť VANFLYTU

Ak zabudnete VANFLYTU užiť, dávku užite čo najskôr v ten istý deň. Ďalšiu dávku užite nasledujúci deň v zvyčajnom čase.

Neužívajte dodatočnú dávku (dve dávky v ten istý deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať VANFLYTU

Ukončenie užívania VANFLYTY môže spôsobiť, že sa váš stav zhorší. Neprestaňte užívať svoj liek, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky:

- pocit závratu, malátnosť alebo odpadnutie. Môžu to byť prejavy problémov so srdcom, ktoré sa nazývajú „predĺžený QT interval“ (nezvyčajná elektrická aktivita srdca, ktorá ovplyvňuje jeho rytmus).
- horúčku, kašeľ, bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, vyčerpanosť alebo bolesť pri močení. To môžu byť prejavy infekcie alebo febrilnej neutropénie (nízky počet bielych krviniek s horúčkou).

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (nezvyčajné výsledky hladín pečeneových enzýmov)
- Trombocytopénia (nízke hodnoty počtu krvných doštičiek)
- Anémia (nízke hodnoty počtu červených krviniek)
- Neutropénia (nízke hodnoty počtu neutrofilov, typu bielych krviniek)
- Hnačka
- Nevoľnosť (pocit na vracanie)
- Bolesť brucha (žalúdka)
- Bolesť hlavy
- Vracanie
- Edém (opuch tváre, rúk a nôh)
- Infekcie horných dýchacích ciest (infekcie nosa a hrdla)
- Znížená chuť do jedla
- Epistaxa (silné krvácanie z nosa)
- Plesňové infekcie
- Herpetické infekcie
- Dyspepsia (poruchy trávenia)
- Bakteriémia (baktérie prítomné v krvi)

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Pancytopenia (nízke hodnoty počtu všetkých typov krviniek)

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- Zástava srdca (srdce prestane biť)
- Komorová fibrilácia (nebezpečné, nepravidelné a nekoordinované kontrakcie dolných komôr srdca)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VANFLYTU

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie obalu alebo ak sú prítomné akékoľvek znaky falšovania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VANFLYTA obsahuje

- Liečivo je kvizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 17,7 mg kvizartinibu (ako dihydrochlorid).
VANFLYTA 26,5 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,5 mg kvizartinibu (ako dihydrochlorid).
- Ďalšie zložky sú:
VANFLYTA 17,7 mg:
Jadro tablety: hydroxypropylbetadex, mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý
Filmový obal: hypromelóza, mastenec, triacetín, oxid titaničitý
VANFLYTA 26,5 mg:
Jadro tablety: hydroxypropylbetadex, mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý
Filmový obal: hypromelóza, mastenec, triacetín, oxid titaničitý, žltý oxid železitý

Ako vyzerá VANFLYTA a obsah balenia

VANFLYTA 17,7 mg filmom obalené tablety (tablety) sú biele, okrúhle a s potlačou „DSC 511“ na jednej strane a sú dostupné v škatuľkách s obsahom 14 x 1 alebo 28 x 1 filmom obalených tabliet v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

VANFLYTA 26,5 mg filmom obalené tablety (tablety) sú žlté, okrúhle a s potlačou „DSC 512“ na jednej strane, dostupné v škatuľkách s obsahom 14 x 1, 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Nemecko

Výrobca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.