

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 17,7 mg kvizartiniba (v obliki dihidroklorida).

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26,5 mg kvizartiniba (v obliki dihidroklorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle filmsko obložene tablete s premerom 8,9 mm in z vtisnjenim napisom 'DSC 511' na eni strani.

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle filmsko obložene tablete s premerom 10,2 mm in z vtisnjenim napisom 'DSC 512' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VANFLYTA je indicirano v kombinaciji s standardno indukcijsko kemoterapijo s citarabinom in antraciklinom ter standardno konsolidacijsko kemoterapijo s citarabinom, ki ji sledi vzdrževalno zdravljenje kot monoterapija z zdravilom VANFLYTA pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano akutno mieloično levkemijo (AML), ki je pozitivna na FLT3-ITD.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VANFLYTA mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo terapij za zdravljenje raka.

Pred jemanjem zdravila VANFLYTA mora biti AML pri bolnikih potrjeno pozitivna na FLT3-ITD z *in vitro* diagnostičnim (IVD – in vitro diagnostic) medicinskim pripomočkom z oznako CE z ustreznim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba AML, pozitivno na FLT3-ITD, potrditi z drugim validiranim testom.

Opraviti je treba preiskavo z EKG in korigirati nenormalnosti elektrolitov pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo VANFLYTA je treba dajati v kombinaciji s standardno kemoterapijo v odmerku 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) enkrat na dan dva tedna v vsakem ciklu indukcije. Pri bolnikih, ki dosežejo popolno remisijo (CR – complete remission) ali popolno remisijo z nepopolnim hematološkim okrevanjem (CRi – complete remission with incomplete [haematologic recovery]), je treba dajati 35,4 mg zdravila VANFLYTA enkrat na dan dva tedna v vsakem ciklu konsolidacijske kemoterapije, ki ji sledi vzdrževalno zdravljenje kot monoterapija z zdravilom VANFLYTA, ki se uvede z odmerkom 26,5 mg enkrat na dan. Po dveh tednih je treba vzdrževalni odmerek povečati na 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) enkrat na dan, če je interval QT po opravljeni korekciji s Fridericijevo formulo ($QTcF \leq 450$ ms (glejte preglednico 2 in poglavje 4.4). Vzdrževalno zdravljenje kot monoterapija se lahko nadaljuje do 36 ciklov.

Za dodatne informacije o odmerjanju glejte preglednice od 1 do 3.

Preglednica 1: Shema odmerjanja

Uvedba zdravila VANFLYTA	Indukcija ^a	Konsolidacija ^b	Vzdrževanje
	Začetek 8. dan (pri shemi 7 + 3) ^c	Začetek 6. dan	Prvi dan vzdrževalnega zdravljenja
Odmerek	35,4 mg enkrat na dan	35,4 mg enkrat na dan	- Začetni odmerek 26,5 mg enkrat na dan dva tedna, če je $QTcF \leq 450$ ms. - Po dveh tednih, če je $QTcF \leq 450$ ms, je treba odmerek povečati na 53 mg enkrat na dan.
Trajanje (28-dnevni cikli)	Dva tedna v vsakem ciklu	Dva tedna v vsakem ciklu	Enkrat dnevno brez prekinitve med cikli do 36 ciklov.

^a Bolniki lahko prejmejo do 2 cikla indukcije.

^b Bolniki lahko prejmejo do 4 cikle konsolidacije.

^c Pri shemi 5 + 2 kot drugem ciklu indukcije se zdravilo VANFLYTA uvede 6. dan.

Presaditev krvotvornih matičnih celic

Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT – haematopoietic stem cell transplantation), je treba zdravilo VANFLYTA ukiniti 7 dni pred začetkom režima kondicioniranja. Z jemanjem je mogoče nadaljevati po dokončani presaditvi na podlagi števila belih krvničk (WBC – white blood cell count) in po presoji lečečega zdravnika pri bolnikih z zadostnim hematološkim okrevanjem in z boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD – graft-versus-host disease) stopnje ≤ 2 , ki ne zahteva uvedbe nove sistemske GVHD terapije v 21 dneh, v skladu z zgoraj opisanimi priporočili za odmerjanje.

Prilagajanje odmerka

Zdravilo VANFLYTA se sme uvesti le, če je $QTcF \leq 450$ ms (glejte poglavje 4.4).

Za priporočeno prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 2. Za prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov in/ali sočasne uporabe z močnimi zaviralci CYP3A glejte preglednico 3.

Preglednica 2: Priporočeno prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Priporočeno ukrepanje
QTcF 450-480 ms (stopnja 1)	Nadaljujte z odmerkom zdravila VANFLYTA.
QTcF 481-500 ms (stopnja 2)	- Zmanjšajte odmerek zdravila VANFLYTA (glejte preglednico 3) brez prekinitev. - V naslednjem ciklu ponovno uvedite prejšnji odmerek zdravila VANFLYTA, če se QTcF zniža na < 450 ms. Med prvim ciklom s povečanim odmerkom natančno spremljajte bolnika glede podaljšanja intervala QT.
QTcF ≥ 501 ms (stopnja 3)	- Prekinite zdravljenje z zdravilom VANFLYTA. - Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom zdravila VANFLYTA (glejte preglednico 3), ko se QTcF vrne na < 450 ms. - Ne povečajte odmerka na 53 mg enkrat na dan med vzdrževalnim zdravljenjem, če je bil QTcF med indukcijo in/ali konsolidacijo > 500 ms in se sumi na povezavo z zdravilom VANFLYTA. Vzdržujte odmerek 26,5 mg enkrat na dan.
Ponavljajoč se QTcF ≥ 501 ms (stopnja 3)	Trajno prenehajte z zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA, če se QTcF > 500 ms ponavlja navkljub ustreznemu zmanjšanju odmerka in korekciji/odpravi drugih dejavnikov tveganja (npr. anomalij serumskih elektrolitov, sočasno uporabljenih zdravil, ki podaljšujejo interval QT).
Torsade de pointes; polimorfna ventrikularna tahikardija; znaki/simptomi življenje ogrožajoče aritmije (stopnja 4)	Trajno prenehajte z zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA.
Nehematološki neželeni učinki stopnje 3 ali 4	- Prekinite zdravljenje z zdravilom VANFLYTA. - Nadaljujte zdravljenje s prejšnjim odmerkom, če se neželeni učinek ublaži na stopnjo ≤ 1. - Nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 3), če se neželeni učinek ublaži na stopnjo < 3. - Trajno prenehajte z zdravljenjem, če neželeni učinek stopnje 3 ali 4 vztraja več kot 28 dni in se sumi, da je povezan z zdravilom VANFLYTA.
Vztrajna nevtropenija ali trombocitopenija stopnje 4 brez aktivne bolezni kostnega mozga.	Zmanjšajte odmerek (glejte preglednico 3).

Stopnje so skladne s splošnimi terminološkimi merili za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka različica 4.03 (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03).

Preglednica 3: Prilagajanje odmerka po fazah zaradi neželenih učinkov in/ali sočasne uporabe z močnimi zaviralci CYP3A med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA

Faza zdravljenja	Polni odmerek	Zmanjševanje odmerka		
		Neželeni učinek	Sočasni močni zaviralci CYP3A	Neželeni učinek in sočasni močni zaviralci CYP3A
Indukcija ali konsolidacija	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Prekiniti
Vzdrževalno zdravljenje (prva dva tedna)	26,5 mg	Prekiniti	17,7 mg	Prekiniti
Vzdrževalno zdravljenje (po dveh tednih)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Izpuščen odmerek ali bruhanje

Če bolnik odmerek zdravila VANFLYTA izpusti ali ga ne vzame ob običajnem času, naj odmerek vzame isti dan, takoj ko je to mogoče, in se naslednjega dne vrne na običajno shemo jemanja zdravila. Bolnik ne sme na isti dan vzeti dveh odmerkov.

Če bolnik bruha, potem ko vzame zdravilo VANFLYTA, tistega dne ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak naj vzame naslednji odmerek naslednjega dne ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših ni potrebno.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se ne priporoča.

Uporaba zdravila VANFLYTA se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici), saj varnosti in učinkovitosti v tej skupini bolnikov niso dokazali.

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic se ne priporoča.

Uporaba zdravila VANFLYTA se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, ocenjeno po Cockcroft-Gaultu), saj varnosti in učinkovitosti v tej skupini bolnikov niso dokazali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila VANFLYTA pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo VANFLYTA je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno istem času s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Prirojeni sindrom podaljšane intervala QT (glejte poglavje 4.4).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podaljšanje intervala QT

Kvizartinib je povezan s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavje 4.8). Podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije ali torsade de pointes. Bolnike s prirojenim sindromom podaljšane intervala QT in/ali anamnezo torsade de pointes so izključili iz razvojnega programa kvizartiniba. Zdravilo VANFLYTA se pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšane intervala QT ne sme uporabljati.

Zdravilo VANFLYTA je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih obstaja pomembno tveganje, da se bo pri njih razvilo podaljšanje intervala QT. Ti vključujejo bolnike z nenadzorovanimi ali pomembnimi kardiovaskularnimi boleznimi (npr. anamneza srčnega bloka druge ali tretje stopnje (brez spodbujevalnika), miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih, nenadzorovana angina pectoris, nenadzorovana hipertenzija, kongestivno srčno popuščanje, anamneza klinično pomembnih ventrikularnih aritmij ali torsade de pointes) in bolnike, ki sočasno prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT. Elektrolite je treba vzdrževati v normalnih mejah (glejte poglavje 4.2).

Ne začnite zdravljenja z zdravilom VANFLYTA, če je interval QTcF večji od 450 ms.

Med indukcijo in konsolidacijo je treba preiskave EKG opraviti pred uvedbo in nato enkrat na teden med zdravljenjem s kvizartinibom ali pogosteje, kot je klinično indicirano.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba preiskave EKG opraviti pred uvedbo in nato enkrat na teden prvi mesec po uvedbi in povečanju odmerka, nato pa kot je klinično indicirano. Začetnega odmerka za vzdrževalno zdravljenje se ne sme povečevati, če je interval QTcF večji od 450 ms (glejte preglednico 1).

Trajno prenehajte z zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA pri bolnikih, pri katerih se razvije podaljšanje intervala QT z znaki ali simptomi življenja ogrožajoče aritmije (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje intervala QT z EKG je treba opravljati pogosteje pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav podaljšanja intervala QT in torsade de pointes.

Pred zdravljenjem in po zdravljenju z zdravilom VANFLYTA je treba hipokaliemijo in hipomagneziemijo spremljati in korigirati. Pogostejše spremljanje elektrolitov in EKG je potrebno pri bolnikih z drisko ali bruhanjem.

Spremljanje z EKG pri zdravilih, ki podaljšujejo interval QT

Bolnike je treba pogosteje spremljati z EKG, če se zdravilo VANFLYTA uporablja sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A

Odmerek zdravila VANFLYTA je treba zmanjšati, kadar se daje sočasno z močnimi zaviralci CYP3A, ker lahko zvečajo izpostavljenost kvizartinibu (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Infekcije pri starejših bolnikih

Infekcije s smrtnim izidom so se pri dajanju kvizartiniba pojavljale pogosteje pri starejših bolnikih (tj. starejših od 65 let) kot pri mlajših bolnikih, posebno v zgodnjem obdobju zdravljenja. Bolnike, starejše od 65 let, je treba pozorno spremljati glede pojava hudih infekcij med uvajanjem zdravila.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Na podlagi ugotovitev na živalih lahko kvizartinib povzroči okvare zarodka in ploda, če ga jemljejo nosečnice. Ženske v rodni dobi morajo v 7 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom VANFLYTA

opraviti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku. Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila (glejte poglavje 4.6).

Kartica za bolnika

Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom VANFLYTA. Bolnik bo dobil kartico za bolnika pri vsakem predpisovanju zdravila (priloženo v pakiranju zdravila).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kvizartinib in njegov aktivni presnovek AC886 se *in vitro* primarno presnavljata s CYP3A.

Učinek drugih zdravil na zdravilo VANFLYTA

Močni zaviralci CYP3A/P-glikoproteina (P-gp)

V primerjavi z zdravilom VANFLYTA samim je sočasno dajanje ketokonazola (200 mg dvakrat na dan 28 dni), ki je močan zaviralec CYP3A/P-gp, z enkratnim odmerkom zdravila VANFLYTA, zvečalo največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) in površino pod krivuljo (AUC_{inf}) kvizartiniba za 1,17-krat oziroma 1,94-krat ter zmanjšalo C_{max} in AUC_{inf} presnovka AC886 za 2,5-krat oziroma 1,18-krat. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo ocenjeno, da se je izpostavljenost kvizartinibu (C_{max} in AUC_{0-24h}) zvečala za 1,86-krat oziroma 1,96-krat in da se je izpostavljenost AC886 (C_{max} in AUC_{0-24h}) zmanjšala za 1,22-krat oziroma 1,17-krat. Zvečana izpostavljenost kvizartinibu lahko zveča tveganje za toksičnost.

Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmere zdravila VANFLYTA zmanjšati, kot je navedeno v spodnji preglednici. Za več podrobnosti o prilagajanju odmerka glejte preglednico 3 v poglavju 4.2.

Polni odmerki	Zmanjšanje odmerka zaradi sočasne uporabe z močnimi zaviralci CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Primeri močnih zaviralcev CYP3A/P-gp so med drugim itakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, nefazodon, telitromicin in protiretrovirusna zdravila (Nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje HIV, lahko bodisi zvečajo tveganje neželenih učinkov (npr. ritonavir) bodisi zmanjšajo učinkovitost zdravila VANFLYTA (npr. efavirenz ali etravirin)).

Zmerni zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje flukonazola (200 mg dvakrat na dan 28 dni), ki je zmeren zaviralec CYP3A, z enkratnim odmerkom zdravila VANFLYTA, je zvečalo vrednost C_{max} kvizartiniba za 1,11-krat, vrednost AC886 za 1,02-krat, vrednost površine pod krivuljo (AUC_{inf}) pa za 1,20-krat oziroma 1,14-krat. Ta sprememba ni bila ocenjena za klinično pomembno. Spreminjanje odmerka se ne priporoča.

Močni ali zmerni spodbujevalci CYP3A

V primerjavi z zdravilom VANFLYTA samim je sočasno dajanje efavirenza (uvajalno zdravljenje z odmerkom 600 mg enkrat na dan 14 dni), zmernega spodbujevalca CYP3A, z enkratnim odmerkom zdravila VANFLYTA, zmanjšalo vrednost C_{max} kvizartiniba za približno 1,18-krat in AUC_{inf} za približno 9,7-krat. Za presnovek AC886 se je vrednost C_{max} zmanjšala za 3,1-krat, vrednost AUC_{inf} pa za 26-krat (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšana izpostavljenost kvizartinibu lahko zmanjša učinkovitost. Sočasnemu dajanju zdravila VANFLYTA z močnimi ali zmernimi spodbujevalci CYP3A se je treba izogibati.

Primeri močnih spodbujevalcev CYP3A4 so med drugim apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin in določena zdravila rastlinskega izvora, kot npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Primeri zmernih spodbujevalcev CYP3A4 so med drugim efavirenz, bosentan, etravirin, fenobarbital in primidon.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Sočasna uporaba zdravila VANFLYTA z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT, lahko še dodatno zveča incidenco podaljšanja intervala QT. Primeri zdravil, ki podaljšujejo interval QT, so med drugimi azoli (protiglivične spojine), ondansetron, granisetron, azitromicin, pentamidin, doksiciklin, moksifloksacin, atovakvon, proklorperazin in takrolimus. Pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QT, z zdravilom VANFLYTA, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Sredstva, ki zmanjšujejo želodčno kislino

Zaviralec protonske črpalke lansoprazol je vrednost $C_{\max}$ kvizartiniba zmanjšal za 1,16-krat, vrednost $AUC_{\inf}$ pa za 1,05-krat. To zmanjšanje absorpcije kvizartiniba ni bilo ocenjeno za klinično pomembno. Spreminjanje odmerka se ne priporoča.

Učinek zdravila VANFLYTA na druga zdravila

Substrati P-glikoproteina (P-gp)

Sočasno dajanje kvizartiniba in dabigatran eteksilata (substrata P-gp) je zvečalo vrednost $C_{\max}$ celokupnega dabigatrana za 1,12-krat, vrednost prostega dabigatrana pa za 1,13-krat ter zvečalo vrednost $AUC_{\inf}$ celokupnega dabigatrana za 1,13-krat, prostega dabigatrana pa za 1,11-krat (glejte poglavje 5.2). Kvizartinib je šibak zaviralec P-gp in prilagajanje odmerka pri sočasnem dajanju substratov P-gp z zdravilom VANFLYTA se ne priporoča.

Substrati beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein)

Podatki *in vitro* kažejo, da je kvizartinib zaviralec BCRP. Klinični pomen trenutno ni znan. Pri sočasnem dajanju kvizartiniba in zdravil, ki so substrati BCRP, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v 7 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom VANFLYTA opraviti test nosečnosti.

Kvizartinib lahko povzroči okvare zarodka in ploda, če ga jemljejo nosečnice (glejte poglavje 5.3), zato morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila.

Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kvizartiniba pri nosečnicah ni. Na podlagi ugotovitev na živalih lahko kvizartinib povzroči toksičnost za zarodek in plod, če ga jemljejo nosečnice (glejte poglavje 5.3).

Zdravila VANFLYTA ne smete uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje. Nosečnice je treba opozoriti na možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se kvizartinib ali njegovi aktivni presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih ženske med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatkov o učinku kvizartiniba na plodnost pri človeku ni. Na podlagi ugotovitev na živalih je možno, da je plodnost žensk in moških med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA zmanjšana (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo VANFLYTA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili zvečana vrednost alanin aminotransferaze (58,9 %), zmanjšano število trombocitov (40,0 %), zmanjšan hemoglobin (37,4 %), driska (37,0 %), navzea (34,0 %), bolečina v trebuhu (29,4 %), glavobol (27,5 %), bruhanje (24,5 %) in zmanjšano število nevtrofilcev (21,9 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so bili zmanjšano število trombocitov (40 %), zmanjšan hemoglobin (35,5 %), zmanjšano število nevtrofilcev (21,5 %), zvečana vrednost alanin aminotransferaze (12,1 %), bakteriemija (7,2 %) in glivične okužbe (5,7 %). Najpogostejši resni neželeni učinki v kraku z zdravilom VANFLYTA so bili nevtropenija (3,0 %), glivične okužbe (2,3 %) in okužbe s herpesom (2,3 %). Neželeni učinki s smrtnim izidom so bili glivične okužbe (0,8 %) in srčni zastoj (0,4 %).

Najpogostejši neželeni učinki, povezani s prekinitvijo odmerjanja zdravila VANFLYTA, so bili nevtropenija (10,6 %), trombocitopenija (4,5 %) in podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (2,6 %). Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zmanjšanjem odmerka, so bili nevtropenija (9,1 %), trombocitopenija (4,5 %) in podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (3,8 %).

Najpogostejši neželeni učinek, ki je bil povezan s trajno ukinitvijo zdravila VANFLYTA, je bila trombocitopenija (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Varnost zdravila VANFLYTA so proučili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji QuANTUM-First pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano FLT3-ITD-pozitivno AML.

Neželeni učinki so navedeni po skupinah organskih sistemov po MedDRA (SOC – System Organ Class). V vsakem SOC so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, tako da so najpogostnejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki

Neželeni učinek	Vse stopnje %	Stopnja 3 ali 4 %	Skupina pogostnosti (vse stopnje)
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužbe zgornjih dihal ^a	18,1	1,9	zelo pogosti
glivične okužbe ^b	15,1	5,7	zelo pogosti
okužbe s herpesom ^c	14,0	3,0	zelo pogosti
bakteriemija ^d	11,3	7,2	zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
trombocitopenija ^e	40,0	40,0	zelo pogosti
anemija ^e	37,4	35,5	zelo pogosti
nevtropenija ^e	21,9	21,5	zelo pogosti
pancitopenija	2,6	2,3	pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšan apetit	17,4	4,9	zelo pogosti
Bolezni živčevja			
glavobol ^f	27,5	0	zelo pogosti
Srčne bolezni			
srčni zastoj ^g	0,8	0,4	občasni
ventrikularna fibrilacija ^g	0,4	0,4	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
epistaksa	15,1	1,1	zelo pogosti
Bolezni prebavil			
driska ^h	37,0	3,8	zelo pogosti
navzea	34,0	1,5	zelo pogosti
bolečina v trebuhu ⁱ	29,4	2,3	zelo pogosti
bruhanje	24,5	0	zelo pogosti
dispepsija	11,3	0,4	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvečane vrednosti ALT ^e	58,9	12,1	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem ^j	18,9	0,4	zelo pogosti
Preiskave			
podaljšan interval QT na EKG ^k	14,0	3,0	zelo pogosti

Standardna kemoterapija = citarabin (citozin arabinozid) in antraciklin (daunorubicin ali idarubicin).

^a Okužbe zgornjih dihal vključujejo okužbo zgornjih dihal, nazofaringitis, sinuzitis, rinitis, tonzilitis, laringofaringitis, bakterijski faringitis, faringotonzilitis, virusni faringitis in akutni sinuzitis.

^b Glivične okužbe vključujejo oralno kandidozo, bronhopulmonarno aspergilozo, glivično okužbo, vulvovaginalno kandidozo, okužbo z *Aspergillus*, glivično okužbo spodnjih dihal, oralno glivično okužbo, okužbo s kandido, glivično okužbo kože, mukormikozo, orofaringealno kandidozo, oralno aspergilozo, glivično okužbo jeter, hepatosplenično kandidozo, onihomikozo, fungemijo, sistemsko kandido in sistemsko miko.

^c Okužbe s herpesom vključujejo oralni herpes, herpes zoster, okužbe s herpesvirusi, herpes simpleks, okužbo s humanim herpesvirusom 6, genitalni herpes in herpes dermatitis.

^d Bakteriemia vključuje bakteriemijo, bakteriemijo s *Klebsiello*, stafilokokno bakteriemijo, enterokokno bakteriemijo, streptokokno bakteriemijo, z medicinskimi pripomočki povezano bakteriemijo, bakteriemijo z *Escherichio*, bakteriemijo s *Corynebacterium* in psevdomonalno bakteriemijo.

^e Izrazi temeljijo na laboratorijskih podatkih.

^f Glavobol vključuje glavobol, tenzijski glavobol in migreno.

^g En udeleženec je imel dva dogodka (ventrikularno fibrilacijo in srčni zastoj).

^h Driska vključuje drisko in hemoragično drisko.

ⁱ Bolečina v trebuhu vključuje bolečino v trebuhu, bolečino v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha ter gastrointestinalno bolečino.

^j Edem vključuje periferni edem, edem obraza, edem, preobremenitev s tekočino, generalizirani edem, periferni edem, lokalizirani edem in otekel obraz.

^k Podaljšan interval QT na EKG vključuje podaljšan interval QT na elektrokardiogramu in nenormalen interval QT na elektrokardiogramu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne bolezni

Kvizartinib podaljša interval QT na EKG. Pri 14,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom VANFLYTA, so poročali o neželenih učinkih podaljšanja intervala QT katere koli stopnje, ki so se pojavili med zdravljenjem, pri čemer je 3,0 % bolnikov imelo neželene učinke stopnje 3 ali več. Podaljšanje intervala QT je bilo povezano z zmanjšanjem odmerka pri 10 bolnikih (3,8 %), prekinitvijo odmerjanja pri 7 bolnikih (2,6 %) in prenehanjem odmerjanja pri 2 bolnikih (0,8 %). QTcF > 500 ms se je pojavil pri 2,3 % bolnikov na podlagi centralnega pregleda podatkov EKG. Dva bolnika (0,8 %), zdravljeni z zdravilom VANFLYTA, sta doživela srčni zastoj z evidentirano ventrikularno fibrilacijo, pri enem bolniku je bil izid smrten, pri obeh se je srčni zastoj pojavil v kontekstu hude hipokaliemije. Elektrokardiogrami, spremljanje in korekcija hipokaliemije in hipomagneziemije se morajo izvajati pred začetkom zdravljenja z zdravilom VANFLYTA in med njim. Za spreminjanje odmerka pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT glejte poglavje 4.2.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

Okužbe s smrtnim izidom so se pri kvizartinibu pogostejše pojavile pri starejših bolnikih (tj. starejših od 65 let) v primerjavi z mlajšimi bolniki (13 % v primerjavi s 5,7 %), zlasti v zgodnjem obdobju zdravljenja.

Bolnike, starejše od 65 let, je treba natančno spremljati glede pojava hudih okužb med indukcijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila VANFLYTA ni znanega antidota. Pri močno prevelikem odmerjanju je treba po potrebi uvesti podpirne ukrepe s prekinitvijo zdravljenja, hematološko oceno in spremljanjem z EKG ter namenjanjem pozornosti serumskim elektrolitom in sočasno uporabljenim zdravilom, ki bi lahko pri bolnikih zvečala tveganje za podaljšanje intervala QT in/ali torsade de pointes. Bolnike je treba zdraviti simptomatsko in podporno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX11

Mehanizem delovanja

Kvizartinib je zaviralec receptorja tirozin-kinaze FLT3. Kvizartinib in njegov glavni presnovek AC886 se z veliko afiniteto kompetitivno vežeta na vezavni žep FLT3 za adenozin trifosfat (ATP). Kvizartinib in AC886 zavirata aktivnost kinaze FLT3 in s tem preprečujeta avtofosforilacijo receptorja, s čimer zavirata nadaljnje signaliziranje receptorja FLT3 navzdol in blokirata celično proliferacijo, odvisno od FLT3-ITD.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Analiza odnosa izpostavljenost-odziv v študiji QuANTUM-First je napovedala od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTcF za 24,1 ms [zgornja meja dvostranskega 90-% IZ: 26,6 ms] pri C_{max} kvizartiniba v stanju dinamičnega ravnovesja (53 mg) med vzdrževalnim zdravljenjem.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost kvizartiniba v primerjavi s placebom so proučili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji III. faze QuANTUM-First. V študijo so vključili 539 odraslih bolnikov, starih med 18 let in 75 let (25 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več), ki so imeli na novo diagnosticirano FLT3-ITD-pozitivno AML, prospektivno potrjeno s testom klinične študije. Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) za prejemanje 35,4 mg zdravila VANFLYTA enkrat na dan (n = 268) ali placeba (n = 271) dva tedna v vsakem ciklu v kombinaciji s standardno kemoterapijo (indukcija, ki ji je sledila konsolidacija pri odzivnih bolnikih), čemur je sledilo vzdrževalno zdravljenje z monoterapijo z zdravilom VANFLYTA (26,5 mg enkrat na dan dva tedna in nato 53 mg enkrat na dan) ali placebo do 36 ciklov (28 dni/cikel).

Bolniki so prejeli do 2 cikla indukcijske kemoterapije z daunorubicinom 1., 2. in 3. dan ali idarubicinom 1., 2. in 3. dan in citarabinom 7 dni, čemur je sledilo zdravljenje po remisiji, sestavljeno iz do 4 ciklov konsolidacijske kemoterapije in/ali HSCT. Konsolidacijska kemoterapija je bila sestavljena iz citarabina 1., 3. in 5. dan. Bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje s HSCT, so prenehali prejemati zdravljenje v okviru študije 7 dni pred začetkom režima kondicioniranja. Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za priporočila za odmerjanje daunorubicina, idarubicina in citarabina.

Obe randomizirani skupini zdravljenja sta bili primerno uravnoveženi z vidika izhodiščnih demografskih in bolezenskih značilnosti ter stratifikacijskih faktorjev. Pri 539 bolnikih je bila mediana starost 56 let (razpon 20-75 let), 26,1 % bolnikov v kraku s kvizartinibom in 24 % bolnikov v kraku s placebom je bilo starih 65 let ali več; 54,5 % je bilo žensk in 45,5 % je bilo moških; 59,7 % jih je bilo bele rase, 29,3 % azijske rase, 1,3 % črne ali afroameriške rase in 9,7 % jih je bilo drugih ras. Štiriinosemdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti, ocenjeno po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1. Večina bolnikov (72,4 %) je imela v izhodišču zmeren status citogenetskega tveganja. Pogostnost variantnega alela (VAF – variant allele frequency) FLT3-ITD je bila 3-25 % pri 35,6 % bolnikov, večja kot 25-50 % pri 52,1 % bolnikov ter večja kot 50 % pri 12,1 % bolnikov.

Primarno merilo učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS – overall survival), opredeljeno kot čas od randomizacije do smrti iz katerega koli vzroka.

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje OS v kraku s kvizartinibom (glejte preglednico 5 in sliko 1). Mediani čas spremljanja v študiji je bil 39,2 meseca.

Ugotovili so razliko med skupino s kvizartinibom in skupino s placebom v ocenah stopenj preživetja (95-% IZ) v ključnih časovnih točkah 12, 24, 36 in 48 mesecev (glejte preglednico 5).

Popolna stopnja remisije (CR – complete remission) [95 % IZ] pri kvizartinibu je bila 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] v primerjavi s 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] pri placebu.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz študije QuANTUM-First (populacija z namenom zdravljenja)

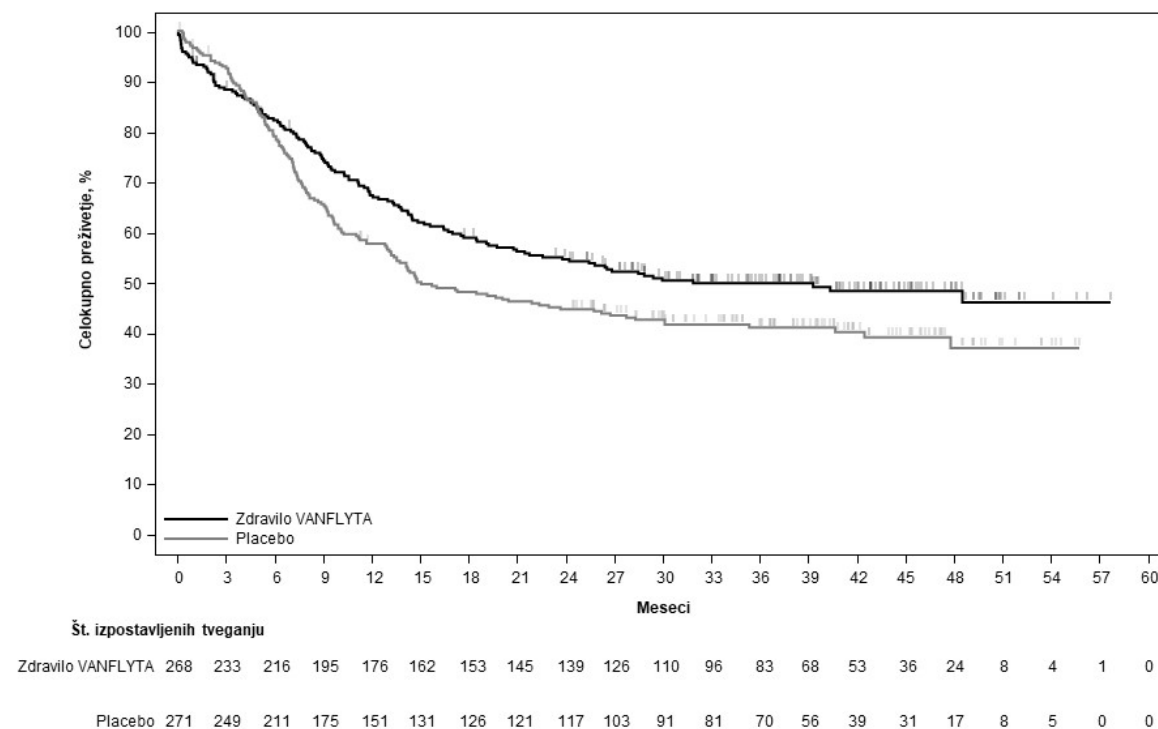
	Kvizartinib N = 268	Placebo N = 271
OS (meseči)		
Mediana (95-% IZ) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2, 26,2)
HR ^b glede na placebo (95-% IZ)	0,776 (0,615, 0,979)	
Vrednost p (dvostranski stratificirani test log-rank)	0,0324	
Stopnja OS (%) (95-% IZ) ^a		
12 mesecev	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 mesecev	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 mesecev	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 mesecev	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti.

^a Ocena po Kaplan-Meier.

^b Razmerje ogroženosti (HR) je temeljilo na stratificiranem Coxovem modelu regresije.

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje za celokupno preživetje v študiji QuANTUM-First



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij zdravljenja akutne mieloične levkemije z zdravilom VANFLYTA za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kvizartiniba in njegovega aktivnega presnovka AC886 so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih (enkratni odmerki) in pri bolnikih z novo diagnosticirano AML (stanje dinamičnega ravnovesja).

Absorpcija

Absolutna biološka razpoložljivost kvizartiniba v obliki tablete je bila 71%. Po peroralnem dajanju na tešče pri zdravih prostovoljcih je bil čas do največje koncentracije (mediani T_{max}) kvizartiniba in AC886, izmerjene po dajanju odmerka, približno 4 ure (razpon 2 do 8 ur) oziroma 5 do 6 ur (razpon 4 ure do 120 ur).

Dajanje kvizartiniba s hrano je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo C_{max} kvizartiniba za 1,09-krat, zvečalo AUC_{inf} za 1,08-krat in zakasnilo t_{max} za dve uri. Teh sprememb izpostavljenosti niso ocenili za klinično relevantne. Zdravilo VANFLYTA lahko dajemo s hrano ali brez nje.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela pri na novo diagnosticiranih bolnikih z AML s 35,4 mg/dan, v stanju dinamičnega ravnovesja med indukcijskim zdravljenjem, so ocenili, da sta geometrijska sredina (% CV) C_{max} kvizartiniba in AC886 140 ng/ml (71 %) oziroma 163 ng/ml (52 %), geometrijska sredina (% CV) AUC_{0-24h} pa je bila 2680 ng•h/ml (85 %) oziroma 3590 ng•h/ml (51 %).

Med konsolidacijskim zdravljenjem s 35,4 mg/dan, v stanju dinamičnega ravnovesja, so ocenili, da sta bili geometrijska sredina (% CV) C_{max} kvizartiniba oziroma AC886 204 ng/ml (64 %) in 172 ng/ml (47 %), geometrijska sredina (% CV) AUC_{0-24h} pa je bila 3930 ng•h/ml (78 %) oziroma 3800 ng•h/ml (46 %).

Med vzdrževalnim zdravljenjem s 53 mg/dan, v stanju dinamičnega ravnovesja, so ocenili, da sta bili (% CV) C_{max} kvizartiniba in AC886 529 ng/ml (60 %) oziroma 262 ng/ml (48 %), geometrijska sredina (% CV) AUC_{0-24h} pa je bila 10 200 ng•h/ml (75%) oziroma 5790 ng•h/ml (46 %).

Porazdelitev

Vezava kvizartiniba in AC886 na beljakovine človeške plazme *in vitro* je enaka ali večja kot 99 %.

Razmerji med krvjo in plazmo kvizartiniba in AC886 sta odvisni od koncentracije, kar kaže na nasičenost porazdelitve eritrocitov. Pri klinično relevantnih plazemskih koncentracijah je razmerje med krvjo in plazmo približno 1,3 za kvizartinib in približno 2,8 za AC886. Razmerje med krvjo in plazmo AC886 je odvisno tudi od hematokrita, s trendom naraščanja pri višjih ravneh hematokrita.

Geometrijsko sredino (% CV) volumna porazdelitve kvizartiniba pri zdravih prostovoljcih so ocenili na 275 l (17 %).

Biotransformacija

Kvizartinib *in vitro* pretežno presnavljata CYP3A4 in CYP3A5 preko oksidativnih poti v aktivni presnovek AC886, ki ga nato CYP3A4 in CYP3A5 presnavljata naprej. Razmerje AUC_{0-24h} AC886 in kvizartiniba v stanju dinamičnega ravnovesja med vzdrževalnim zdravljenjem je bilo 0,57.

Izločanje

Povprečni (SD) efektivni razpolovni čas ($t_{1/2}$) kvizartiniba oziroma AC886 je 81 ur (73) oziroma 136 ur (113) pri bolnikih z na novo diagnosticirano AML. Povprečno (SD) razmerje kopičenja (AUC_{0-24h}) kvizartiniba oziroma AC886 je bilo 5,4 (4,4) oziroma 8,7 (6,8).

Kvizartinib in njegovi presnovki se primarno izločajo po hepatobiliarni poti z izločanjem večinoma v blato (76,3 % peroralno danega radioaktivnega odmerka). Nespremenjen kvizartinib je predstavljal približno 4 % peroralno danega radioaktivnega odmerka v blatu. Izločanje skozi ledvice je manj pomembna pot izločanja peroralno danega radioaktivnega odmerka (< 2 %).

Geometrijsko sredino (% CV) celokupnega očistka kvizartiniba iz telesa pri zdravih prostovoljcih so ocenili na 2,23 l/uro (29 %).

Linearnost/nelinearnost

Kvizartinib in AC886 sta izkazovala linearno kinetiko v razponu odmerkov 26,5 mg do 79,5 mg pri zdravih prostovoljcih ter od 17,7 mg do 53 mg pri bolnikih z AML.

Farmakokinetično/farmakodinamična razmerja

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da starost (18 let do 91 let), rasa, spol, telesna masa ali okvara ledvic (CL_{cr} 30 do 89 ml/min, ocenjeno po Cockcroft-Gaultu) niso klinično relevantno vplivali na izpostavljenost kvizartinibu in AC886.

Študije interakcij z drugimi zdravili

Transporterji

Študije *in vitro* so pokazale, da je kvizartinib substrat P-gp, vendar ne BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ali MRP2. AC886 je substrat BCRP, vendar ne OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ali MRP2. Vendar pa je dajanje enkratnega odmerka kvizartiniba s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A in P-gp, zvečalo C_{max} kvizartiniba za približno 1,17-krat, kar kaže, da je vpliv P-gp le majhen. Ker je potrebno prilagajanje odmerka pri sočasnem dajanju močnih zaviralcev CYP3A, od katerih mnogi zavirajo tudi P-gp, ni potrebno posebno prilagajanje odmerka za zaviralce P-gp.

Substrati beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP)

Kvizartinib zavira BCRP z ocenjeno *in vitro* IC₅₀ 0,813 µM. Ker klinični podatki niso na voljo, ni mogoče izključiti, da bi kvizartinib pri priporočenih odmerkih lahko zaviral ta prenašalec.

Substrati uridin difosfat glukoronoziltransferaz (UGT)1A1

Kvizartinib zavira UGT1A1 z ocenjenim *in vitro* Ki 0,78 µM. Na podlagi fiziološko osnovane farmakokinetične (PBPK - physiologically based pharmacokinetic) analize se je za kvizartinib predvidelo, da bo zvečal C_{max} in AUC_{inf} raltegravirja (substrata UGT1A1) za 1,03-krat, za kar so menili, da ni klinično pomembno.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

V študiji faze 1 z enkratnimi odmerki (26,5 mg) so ocenili farmakokinetiko kvizartiniba in AC886 pri preiskovancih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) in jih primerjali s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Izpostavljenost (C_{max} in AUC_{inf}) kvizartinibu in AC886 je bila podobna (≤ 30 % razlika) v vseh skupinah. Zmanjšano delovanje jeter ni vplivalo na vezavo kvizartiniba in AC886 na beljakovine. Torej okvara jeter ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost kvizartinibu in AC886.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se ne priporoča prilagajanja odmerka.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) niso bili vključeni v klinične študije, zato se uporaba zdravila VANFLYTA pri teh bolnikih ne priporoča.

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih z AML z blago ali zmerno okvaro ledvic (CL_{cr} 30-89 ml/min) je pokazala, da delovanje ledvic ni vplivalo na očistek kvizartiniba in AC886. Torej blaga in zmerne okvare ledvic ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost kvizartinibu in AC886. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic se ne priporoča.

Bolniki s težko okvaro ledvic (CL_{cr} < 30 ml/min) niso bili vključeni v klinične študije, zato se uporabe zdravila VANFLYTA pri teh bolnikih ne priporoča.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah genotoksičnosti je bil kvizartinib mutagen v testu bakterijske reverzne mutacije, ne pa v testu mutacije sesalskih celic (timidinska kinaza mišjega limfoma) ali v *in vivo* testu mutacije transgenih glodavcev. Kvizartinib ni bil klastogen in ni povzročil poliploidije na testu kromosomskih aberacij in ni bil klastogen ali anevgen na testu mikronukleusov v kostnem mozgu podgan z enim odmerkom. Test mikronukleusov v kostnem mozgu podgan *in vivo* je bil negotov po 28 dneh ponavljajočih se odmerkov. Po enkratnem večjem odmerku je bil rezultat negativen.

Študij plodnosti s kvizartinibom na živalih niso opravili. Vendar pa so našli neugodne ugotovitve v reproduktivnih sistemih samcev in samic v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah. Pri samicah podgan so ugotovili ciste na jajčnikih in spremembe vaginalne sluznice pri odmerkih, ki so bili približno 10-kratnik priporočenega odmerka pri človeku (RHD – recommended human dose) na podlagi AUC. Ugotovitve pri samicah opic so vključevale atrofijo maternice, jajčnikov in nožnice pri odmerkih, ki so bili približno 0,3-kratnik RHD na podlagi AUC. Odgovarjajoče ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) za te spremembe so bile 1,5-kratnik oziroma 0,1-kratnik RHD na podlagi AUC. Pri podganjih samcih so ugotovili degeneracijo seminiferoznih tubulov testisov in nezmožnost sproščanja sperme pri približno 8-kratniku RHD na podlagi AUC. Ugotovitve pri samcih opic so vključevale zmanjšano število zarodnih celic v modih, kar so opazili pri približno 0,5-kratniku RHD na podlagi AUC. Odgovarjajoče NOAEL za te spremembe so bile 1,4-kratnik oziroma 0,1-kratnik RHD na podlagi AUC. Po štiritedenskem obdobju okrevanja so bile vse te ugotovitve, razen sprememb vaginalne sluznice pri samicah podgan, reverzibilne.

V študijah toksičnosti na zarodek in plod so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili smrtnost zarodka in ploda in zvečane izgube po ugnezdenju. Fetotoksičnost (zmanjšana masa ploda, učinki na osifikacijo okostja) in teratogenost (anomalije ploda vključno z edemi) so ugotovili pri odmerkih, ki so bili približno 3-kratnik RHD na podlagi AUC. NOAEL je bila 0,5-kratnik RHD na podlagi AUC. Smatramo, da je kvizartinib potencialno teratogen.

Študije toksičnosti na živalih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opazili toksičnost za krvotvorne in limfoidne organe, vključno z zmanjšanim številom perifernih krvnih celic in hipocelularnosti kostnega mozga; toksičnost za jetra, vključno z zvišanimi aminotransferazami, hepatocelično nekrozo in nalaganjem birefringentnih kristalov (psi), ter toksičnost za ledvice, vključno s tubularno bazofilijo in nalaganjem birefringentnih kristalov (podganji samci). Te spremembe so opazili pri približno 0,4-kratniku, 0,4-kratniku in 9-kratniku RHD na podlagi AUC. Odgovarjajoče NOAEL so bile približno 0,1-kratnik, 0,1-kratnik in 1,5-kratnik RHD na podlagi AUC.

Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da kvizartinib lahko predstavlja tveganje za vodno okolje.

Študije farmakološke varnosti *in vitro* in na živalih

V študijah kardiovaskularne farmakološke varnosti na opicah *Cynomolgus* je kvizartinib povzročil podaljšanje intervala QT pri odmerkih, ki so približno ustrezali 2-kratniku RHD 53 mg/dan na podlagi C_{max} . NOAEL je bila približno 0,4-kratnik RHD na podlagi C_{max} . Kvizartinib je primarno zaviral I_{Ks} z največjim zaviranjem 67,5 % pri 2,9 μM . Največje zaviranje I_{Ks} s strani AC886 je bilo 26,9 pri 2,9 μM . Kvizartinib in AC886 sta pri 3 μM statistično značilno zavirala tokove hERG za 16,4 % oziroma 12,0 %. Niti kvizartinib niti AC886 nista zavirala I_{Na} , I_{Na-L} in I_{Ca-L} pri nobeni od testiranih koncentracij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

hidroksipropilbetadeks
celuloza, mikrokristalna (E460)
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
triacetin (E1518)
titanov dioksid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

hidroksipropilbetadeks
celuloza, mikrokristalna (E460)
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
triacetin (E1518)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz aluminija/aluminija.

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete

Škatle, ki vsebujejo 14 × 1 ali 28 × 1 filmsko obloženo tableto.

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete

Škatle, ki vsebujejo 14 × 1, 28 × 1 ali 56 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1768/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila VANFLYTA na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilj izobraževalnega programa je okrepiti zavedanje zdravnikov, ki predpisuje zdravilo, in bolnika/skrbnika o tveganju podaljšanja intervala QTc/torsade de pointes in o ukrepih, ki jih je treba izvesti z namenom zmanjševanja tveganja pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo VANFLYTA.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo VANFLYTA trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo

predpisovali, izdajali in uporabljali zdravilo VANFLYTA, imeli na voljo naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnike

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce:

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- opis resnih neželenih učinkov zdravila, povezanih s podaljšanjem intervala QTc, ki so se pojavili pri kvizartinibu;
- podroben opis priporočene sheme odmerjanja zdravila VANFLYTA: začetni odmerek in merila za zvečanje odmerka;
- podroben opis prekinitve odmerjanja zdravila VANFLYTA: zmanjšanje odmerka in prekinitve zdravljenja na podlagi trajanja intervala QTc;
- spreminjanje odmerka zdravila VANFLYTA pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A;
- zdravljenje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT;
- pogostnost spremljanja EKG;
- spremljanje in uravnavanje serumskih elektrolitov.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike:

- navodilo za uporabo;
- kartica za bolnika:

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- opozorilo za zdravstvene delavce, da zdravljenje z zdravilom VANFLYTA lahko zveča tveganje za resne neželene učinke, povezane s podaljšanjem intervala QTc;
- pomembne informacije za zdravstvene delavce, ki niso vključeni v redno zdravljenje bolnika, o obravnavi bolnika v zvezi s podaljšanjem intervala QTc;
- pomembne informacije za bolnike/skrbnike glede znakov ali simptomov resnih neželenih učinkov, povezanih s podaljšanjem intervala QTc, in o tem, kdaj poiskati pomoč zdravstvenega delavca;
- kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo VANFLYTA.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete
kvizartinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 17,7 mg kvizartiniba (v obliki dihidroklorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 × 1 filmsko obloženih tablet

28 × 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1768/001 14 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/23/1768/002 28 x 1 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vanflyta 17,7 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

VANFLYTA 17,7 mg tablete
kvizartinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete
kvizartinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26,5 mg kvizartiniba (v obliki dihidroklorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 × 1 filmsko obloženih tablet

28 × 1 filmsko obloženih tablet

56 × 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1768/003 14 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/23/1768/004 28 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/23/1768/005 56 x 1 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

vanflyta 26,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

VANFLYTA 26,5 mg tablete
kvizartinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

KARTICA ZA BOLNIKA

KARTICA ZA BOLNIKA

VANFLYTA

kvizartinib

- To kartico imejte vedno pri sebi.
- Ta kartica vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati, preden vzamete zdravilo VANFLYTA in med zdravljenjem z njim.
- Kartico pokažite kateremu koli zdravniku, farmacevtu ali kirurgu pred kakršnim koli medicinskim posegom ali zdravljenjem.

Informacije o bolniku

Ime bolnika:

Datum rojstva:

V nujnem primeru se obrnite na:

Ime:

Telefonska številka:

Informacije o zdravljenju

(izpolni zdravnik ali bolnik)

Zdravilo VANFLYTA je bilo predpisano v odmerku: mg enkrat na dan.

Datum začetka: /(mm/ll)

Informacije o zdravniku, ki je predpisal zdravilo

(izpolni zdravnik ali bolnik)

Za več informacij ali v nujnem primeru se obrnite na:

Ime zdravnika:

Telefonska številka:

Pomembne informacije za bolnika

Zdravilo VANFLYTA lahko povzroči nenormalno električno aktivnost v vašem srcu, ki se imenuje 'podaljšan interval QT' in lahko povzroči življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma. Zato je redno preverjanje električne aktivnosti v vašem srcu z elektrokardiogramom (EKG) zelo pomembno.

Takoj se obrnite na zdravnika, če:

- imate občutek omotice, vrtoglavice ali omedlevice;
- čutite spremembo v srčnem ritmu, npr. palpitacije ali nenormalen srčni utrip. Mogoče boste imeli občutek, da vam srce prehitro bije, lahko pa občutite tudi bolj nespecifično ali nejasno spremembo;
- ste omedleli ali bili nezavestni, tudi če samo za zelo kratek čas, npr. nekaj sekund;
- imate drisko ali bruhanje ali pa ne morete jesti ali piti tekočin v zadostnih količinah;
- občutite kakšno drugo nenadno spremembo počutja;
- vam zdravnik, ki ni isti, kot vam je predpisal zdravilo VANFLYTA, zamenja zdravila.

Posvetujte se z zdravnikom, še preden vzamete zdravilo VANFLYTA skupaj s katerimi koli drugimi zdravili, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta, ali prehranskimi dopolnili, ker lahko zvečajo tveganje, da se bo pri vas razvilo podaljšanje intervala QT.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo.

Pomembne informacije za zdravstvene delavce

Zdravilo VANFLYTA je povezano s podaljšanjem intervala QT, kar lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije ali torsade de pointes.

- Prekinite zdravljenje z zdravilom VANFLYTA, če je $QTcF \geq 501$ ms, in trajno prenehajte z zdravljenjem, če gre za povezavo s torsade de pointes, polimorfno ventrikularno tahikardijo ali znaki/simptomi življenja ogrožajoče aritmije. Zdravilo VANFLYTA je kontraindicirano pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT.
- Med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA preverjajte serumske elektrolite in po potrebi korigirajte morebitno hipokaliemijo in hipomagneziemijo.
- Izogibajte se nenujno potrebnim zdravilom, ki podaljšujejo interval QT. Če se jim ne morete izogniti, pogosto spremljajte EKG.
- Odmerek zdravila VANFLYTA je treba zmanjšati, kadar ga uporabljamo sočasno z močnimi zaviralci CYP3A.

Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte Navodilo za uporabo o tem, kako poročati o neželenih učinkih.

Daiichi-Sankyo (logotip)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete

VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete

kvizartinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo VANFLYTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo VANFLYTA
3. Kako jemati zdravilo VANFLYTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VANFLYTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo VANFLYTA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo VANFLYTA

Zdravilo VANFLYTA vsebuje učinkovino kvizartinib. To je vrsta zdravila za zdravljenje raka, ki se imenuje 'zaviralec proteinskih kinaz'. Zdravilo se uporablja skupaj s kemoterapijo za zdravljenje odraslih, ki imajo akutno mieloično levkemijo (AML, vrsta krvnega raka), z mutacijo (spremembo) v genu FLT3, ki se imenuje 'FLT3-ITD'. Zdravljenje z zdravilom VANFLYTA se lahko nadaljuje tudi po presaditvi kostnega mozga, potem ko bolniki dovolj okrevajo.

Zdravnik bo testiral vaše rakave celice glede sprememb v genu FLT3, da se bo vnaprej prepričal, da imate mutacije FLT3-ITD, s čimer bo zagotovil, da je zdravilo VANFLYTA pravo zdravilo za vas.

Kako zdravilo VANFLYTA deluje

Pri AML telo izdeluje veliko količino nenormalnih belih krvničk, ki ne dozoriijo v zdrave celice. Zdravilo VANFLYTA deluje tako, da zavira delovanje beljakovin, ki se imenujejo ' tirozin kinaze', v teh nenormalnih celicah. To upočasni ali prepreči nenadzorovano delitev in rast nenormalnih celic in pomaga nezrelim celicam zrasti v normalne celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo VANFLYTA

Ne jemljite zdravila VANFLYTA

- če ste alergični na kvizartinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če imate prirojene težave s srcem, ki se imenujejo 'sindrom podaljšanega intervala QT' (nenormalna električna aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem);
- če dojite (glejte 'Nosečnost, dojenje in plodnost').

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila VANFLYTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste kdaj imeli kakšne težave s srcem vključno z aritmijo (nenormalen srčni ritem), miokardnim infarktom (srčno kapjo) v zadnjih 6 mesecih, kongestivnim srčnim popuščanjem (srce ne črpa dovolj močno), nekontrolirano angino pectoris (bolečina v prsih) ali nekontrolirano hipertenzijo (previsok krvni tlak);
- če so vam povedali, da imate nizke ravni kalija ali magnezija v krvi;
- če jemljete zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (nereden srčni utrip; glejte 'Druga zdravila in zdravilo VANFLYTA');
- če jemljete močne zaviralce CYP3A (glejte 'Druga zdravila in zdravilo VANFLYTA');
- če imate ali ste kdaj imeli zvišano telesno temperaturo, kašelj, bolečino v prsih, kratko sapo, utrujenost ali bolečino pri odvajanju urina.

Spremljanje med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA

Preiskave krvi

Med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA bo zdravnik opravljal redne preiskave krvi, da bo preverjal vaše krvničke (bele krvne celice, rdeče krvne celice in krvne ploščice) in elektrolite (soli, kot npr. natrij, kalij, magnezij, kalcij, klorid in bikarbonat v krvi). Zdravnik bo preverjal vaše elektrolite pogosteje, če imate drisko ali bruhanje.

Elektrokardiogram

Pred in med vašim zdravljenjem bo zdravnik pregledoval vaše srce z elektrokardiogramom (EKG), da se bo prepričal, da vaše srce normalno bije. EKG-je vam bodo snemali v začetku zdravljenja vsak teden, pozneje pa manj pogosto, oz. tako kot bo odločil zdravnik. Zdravnik vam bo pogosteje pregledoval srce, če jemljete druga zdravila, ki podaljšujejo interval QT (glejte 'Druga zdravila in zdravilo VANFLYTA').

Okužbe pri bolnikih, starejših od 65 let

Pri starejših bolnikih je večje tveganje za zelo resne okužbe kot pri mlajših bolnikih, posebno v zgodnjem obdobju zdravljenja. Če ste starejši od 65 let, vas bodo med uvajanjem zdravljenja skrbno spremljali glede pojava hudih okužb.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ni dovolj podatkov o njegovi uporabi v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo VANFLYTA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta, vitamini, antacidi (zdravila proti zgagi in želodčni kislini) in prehranskimi dopolnili rastlinskega izvora. Nekatera zdravila namreč lahko vplivajo na to, kako zdravilo VANFLYTA deluje.

Še zlasti naslednja zdravila lahko zvečajo tveganje neželenih učinkov zdravila VANFLYTA, tako da zvečajo raven zdravila v krvi:

- nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb – npr. itrakonazol, posakonazol ali vorikonazol;
- nekateri antibiotiki – npr. klaritromicin ali telitromicin;
- nefazodon, zdravilo za zdravljenje hude depresije.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila VANFLYTA:

- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze – npr. rifampicin;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov ali epilepsije – npr. karbamazepin, primidon, fenobarbital ali fenitoin;
- nekatera zdravila za zdravljenje raka prostate – npr. apalutamid in enzalutamid;
- mitotan – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje simptomov tumorjev nadledvičnih žlez;
- bosentan – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučih (pljučna arterijska hipertenzija);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za anksioznost in blago depresijo.

Nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje HIV, lahko bodisi zvečajo tveganje neželenih učinkov (npr. ritonavir) ali zmanjšajo učinkovitost (npr. efavirenz ali etravirin) zdravila VANFLYTA.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Sočasno jemanje zdravila VANFLYTA z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT, lahko še bolj zvečajo tveganje podaljšanja intervala QT. Primeri zdravil, ki podaljšujejo interval QT, vključujejo, niso pa omejeni na protiglivične azole, ondansetron, granisetron, azitromicin, pentamidin, doksiciklin, moksifloksacin, atovakvon, proklorperazin in takrolimus.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Med nosečnostjo ne jemljite zdravila VANFLYTA. To je zato, ker bi lahko škodovalo nerojenemu otroku. Ženske v rodni dobi morajo narediti test nosečnosti v 7 dneh, preden vzamejo to zdravilo.

Ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 7 mesecev po prenehanju zdravljenja. Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 4 mesece po prenehanju zdravljenja.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom VANFLYTA in še vsaj 5 tednov po tistem, ko zdravilo nehate jemati, ne dojite. Ni namreč znano, ali se zdravilo VANFLYTA izloča v materino mleko (glejte 'Ne jemljite zdravila VANFLYTA').

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Plodnost

Zdravilo VANFLYTA lahko pri ženskah in moških zmanjša plodnost. O tem se pogovorite z zdravnikom pred začetkom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo VANFLYTA vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo VANFLYTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila VANFLYTA vzeti

Zdravnik ali farmacevt vam bo natančno povedal, koliko zdravila VANFLYTA je treba vzeti. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila VANFLYTA, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Ponavadi se zdravljenje začne tako, da vzamete 35,4 mg (dve 17,7-miligramski tableti) zdravila enkrat na dan 2 tedna v vsakem ciklu kemoterapije. Največji priporočeni odmerek je 53 mg enkrat na dan.

Zdravnik vam lahko uvede zdravilo z manjšim odmerkom, ki je ena 17,7-miligramska tableta enkrat na dan, če jemljete določena druga zdravila.

Ko bo vaša kemoterapija zaključena, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek na eno 26,5-miligramsko tableto enkrat na dan 2 tedna ter vam nato zvečal odmerek na 53 mg (dve 26,5-miligramski tableti) enkrat na dan, odvisno od tega, kako se odzivate na zdravilo VANFLYTA.

Zdravnik lahko začasno prekine zdravljenje ali spremeni vaš odmerek zaradi krvnih testov, neželenih učinkov ali drugih zdravil, ki jih morda jemljete.

Zdravnik bo prenehal z vašim zdravljenjem, če boste imeli presaditev matičnih celic. Zdravnik vam bo povedal, kdaj prenehajte jemati zdravilo in kdaj ga spet začnete jemati.

Jemanje tega zdravila

- Zdravilo VANFLYTA vzemite skozi usta – bodisi s hrano ali brez nje.
- Vzemite zdravilo VANFLYTA vsak dan približno ob istem času. To vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.
- Če po tem, ko vzamete zdravilo, bruha, ne vzemite več tablet pred naslednjim načrtovanim odmerkom.

Kako dolgo jemati zdravilo VANFLYTA

Zdravilo VANFLYTA jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehajte jemati. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje, da preveri, ali zdravljenje še naprej učinkuje.

Če imate kakšna vprašanja o tem, kako dolgo boste morali jemati zdravilo VANFLYTA, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila VANFLYTA, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli več tablet, kot bi smeli, ali če nekdo drug po nesreči vzame vaše zdravilo, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico in vzemite to navodilo za uporabo zdravila s seboj. Morda bo potrebno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo VANFLYTA

Če pozabite vzeti zdravilo VANFLYTA, ga vzemite še isti dan, takoj ko je to mogoče. Naslednji odmerek vzemite naslednjega dne ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dva odmerka na isti dan), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo VANFLYTA

Če se boste prenehali zdraviti z zdravilom VANFLYTA, se bo vaše stanje mogoče poslabšalo. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite naslednje neželene učinke:

- občutek omotice, vrtoglavice ali omedlevice. To bi lahko bili znaki težave s srcem, ki se imenuje 'podaljšan interval QT' (nenormalna električna aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem);
- vročina, kašelj, bolečina v prsih, kratka sapa, utrujenost ali bolečina pri odvajanju urina. To bi lahko bili znaki okužbe ali febrilne nevtropenije (zmanjšano število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo);

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- zvečana alanin aminotransferaza (nenormalni izvidi jetrnih encimov);
- trombocitopenija (znižana raven krvnih ploščic);
- anemija (znižana raven rdečih krvnih celic);
- nevtropenija (znižana raven nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic);
- driska;
- navzea (slabost s siljenjem na bruhanje);
- bolečina v predelu trebuha (želodca);
- glavobol;
- bruhanje;
- edem (otekanje obraza, rok in nog);
- okužbe zgornjih dihal (okužbe nosu in žrela);
- zmanjšan apetit;
- epistaksa (hude krvavitve iz nosu);
- glivične okužbe;
- okužbe s herpesom;
- dispepsija (prebavne motnje);
- bakteriemija (bakterije v krvi).

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- pancitopenija (znižana raven vseh vrst krvnih celic).

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- srčni zastoj (prenehanje bitja srca);
- ventrikularna fibrilacija (nevarno, neredno in nekoordinirano krčenje spodnjih srčnih prekatov).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

[Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila VANFLYTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali znake, da je bila le ta že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo VANFLYTA

- Učinkovina je kvizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 17,7 mg kvizartiniba (v obliki dihidroklorida).
VANFLYTA 26,5 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26,5 mg kvizartiniba (v obliki dihidroklorida).
- Druge sestavine zdravila so:
VANFLYTA 17,7 mg:
Jedro tablete: hidroksipropilbetadeks, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat
Filmska obloga: hipromeloza, smukec, triacetin, titanov dioksid
VANFLYTA 26,5 mg:
Jedro tablete: hidroksipropilbetadeks, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat
Filmska obloga: hipromeloza, smukec, triacetin, titanov dioksid, rumeni železov oksid

Izgled zdravila VANFLYTA in vsebina pakiranja

Zdravilo VANFLYTA 17,7 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bele, okrogle z vtisnjenim napisom 'DSC 511' na eni strani, ki so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 14 × 1 ali 28 × 1 filmsko obloženih tablet v iz aluminija/aluminija perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Zdravilo VANFLYTA 26,5 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rumene, okrogle z vtisnjenim napisom 'DSC 512' na eni strani, ki so na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 14 × 1, 28 × 1 ali 56 × 1 filmsko obloženih tablet v iz aluminija/aluminija perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

Proizvajalec

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.