

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Příručka pro zdravotnické pracovníky se zaměřuje na specifický nežádoucí účinek přípravku VANFLYTA: Závažné nežádoucí účinky souvisejících s prodloužením QTc intervalu.

VANFLYTA▼

Kvizartinibu (ve formě dihydrochloridu)
(inhibitor proteinkináz)



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

VANFLYTA

- » je spojována s prodloužením QT intervalu. Prodloužení QT intervalu může zvýšit riziko vzniku komorových arytmií nebo torsade de pointes. V pivotální studii fáze III, u dvou (0,8 %) pacientů léčených přípravkem VANFLYTA došlo k srdeční zástavě se zaznamenanou fibrilací komor, z toho u jednoho s fatálními následky, v obou případech při těžké hypokalemii.
- » nesmí se používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.
- » má se používat s opatrností u pacientů, u kterých existuje významné riziko rozvoje prodloužení QT intervalu.

(pacienti s nekontrolovaným nebo významným kardiovaskulárním onemocněním (např. srdeční bloádou druhého nebo třetího stupně v anamnéze (bez kardiostimulátoru), infarktem myokardu v posledních 6 měsících, nekontrolovanou anginou pectoris, nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, s klinicky relevantními komorovými arytmiemi nebo torsade de pointes v anamnéze) a pacienti současně užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval.

- » Před zahájením léčby se mají provést vyšetření EKG a upravit abnormality hladin elektrolytů.
 - » Nezačínajte léčbu, pokud je QT interval korigovaný podle Fridericiova vzorce (QTcF) delší než 450 ms.
 - » Trvale ukončete podávání přípravku u pacientů, u kterých došlo k prodloužení QT intervalu se známkami nebo příznaky život ohrožující arytmie.
-

ZAHÁJENÍ LÉČBY

Léčba přípravkem VANFLYTA má být zahájena pouze pokud je QTcF ≤ 450 ms.



Tabulka 1: Dávkovací režim

Zahájení léčby přípravkem VANFLYTA	Indukce ^a	Konsolidace ^b	Udržovací léčba
	Začátek 8. den (Při režimu 7 + 3) ^c	Začátek 6. den	První den udržovací léčby
Dávka	35,4 mg jednou denně	35,4 mg jednou denně	- Úvodní dávka 26,5 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, pokud je QTcF ≤ 450 ms. - Po dvou týdnech, pokud je QTcF ≤ 450 ms, se má dávka zvýšit na 53 mg jednou denně.
Délka léčby (28 denní cyklus)	Dva týdny v každém cyklu	Dva týdny v každém cyklu	Jednou denně bez přestávky mezi cykly po dobu až 36 cyklů.

a Pacientům mohou být podány až 2 cykly indukční léčby.
b Pacientům mohou být podány až 4 cykly konsolidační léčby.
c Při režimu 5 + 2 v rámci druhého indukčního cyklu bude užívání přípravku VANFLYTA začínat 6. den.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při prodloužení QTc intervalu na EKG

QTcF interval na EKG		Doporučená opatření
1. stupeň	QTcF 450-480 ms	Pokračovat v podávání přípravku VANFLYTA ve stejné dávce.
2. stupeň	QTcF 481-500 ms	• Snížit dávku přípravku VANFLYTA (viz Tabulka 3) bez přerušení léčby. • Pokud se QTcF sníží na < 450 ms, pokračovat v dalším cyklu v podávání přípravku VANFLYTA na úrovni předchozí dávky. Při prvním cyklu se zvýšenou dávkou pacienta pečlivě sledovat, zda nedochází k prodloužení QT intervalu.
3. stupeň	QTcF ≥ 501 ms	• Přerušit podávání přípravku VANFLYTA. • Až se QTcF vrátí na hodnotu < 450 ms, pokračovat v podávání přípravku VANFLYTA ve snížené dávce (viz Tabulka 3). • Nezvyšovat dávku na 53 mg jednou denně během udržovací léčby, pokud byl během indukce a/nebo konsolidace pozorován QTcF > 500 ms a existuje podezření, že to souvisí s přípravkem VANFLYTA. Udržovat dávku 26,5 mg jednou denně.
	Opakující se QTcF ≥ 501 ms	Trvale přerušit podávání přípravku VANFLYTA, pokud se QTcF > 500 ms opakuje i přes vhodné snížení dávky a korekci/odstranění dalších rizikových faktorů (např. abnormality sérových elektrolytů, souběžné podávání léčivých přípravků prodlužujících QT interval).
4. stupeň	Torsade de pointes; polymorfní komorová tachykardie; známky/příznaky život ohrožující arytmie	Trvale ukončit podávání přípravku VANFLYTA.

Stupně jsou v souladu s všeobecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA verze 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, NCI CTCAE v4.03).

Doporučené úpravy dávky v důsledku nežádoucích účinků a/nebo souběžného používání během léčby

Tabulka 3: Úpravy dávkování z důvodu nežádoucích účinků a/nebo souběžného používání se silnými inhibitory CYP3A během jednotlivých fází léčby

Fáze léčby	Plná dávka	Snížení dávky		
		Nežádoucí účinek	Souběžně podávané silné inhibitory CYP3A	Nežádoucí účinek a souběžně podávané silné inhibitory CYP3A
Indukce nebo konsolidace	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Přerušit
Udržovací léčba (první dva týdny)	26,5 mg	Přerušit	17,7 mg	Přerušit
Udržovací léčba (po dvou týdnech)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Souběžně podávané silné inhibitory CYP3A

- » Souběžné používání silných inhibitorů CYP3A může zvýšit expozici kvizartinibu.
- » Pokud se souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A (patří **například ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin, nefazodon, telithromycin, grapefruitový džus a antiretrovirotika**), nelze vyhnout, má se dávka přípravku VANFLYTA snížit podle **Tabulky 3**.
- » Po přerušení léčby silným inhibitorem CYP3A, lze pokračovat v léčbě původní dávkou.

Abnormality elektrolytů

Vyšetření EKG, sledování a úprava hypokalémie a hypomagnezémie se provádí před léčbou. Častější sledování elektrolytů a EKG vyšetření by se mělo provádět u pacientů s průjmem nebo zvracením.

Sledování EKG

- » Během indukční a konsolidační fáze se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby a poté jednou týdně nebo častěji během léčby kvizartinibem, dle klinické indikace.
- » Během udržovací léčby se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby a poté jednou týdně po dobu prvního měsíce po zahájení léčby a zvyšování dávky, dále pak dle klinické indikace. Úvodní udržovací dávka se nemá navyšovat, pokud je interval QTcF delší než 450 ms (viz **Tabulka 1**).
- » Sledování QT intervalu pomocí EKG se má provádět častěji u pacientů, u kterých existuje významné riziko rozvoje prodloužení QT intervalu a torsade de pointes.
- » Pokud je nezbytné souběžné podávání přípravku VANFLYTA s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, mají být pacienti častěji monitorováni pomocí EKG. Příklady léčivých přípravků prodlužujících QT interval zahrnují mimo jiné, azolová antimykotika, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyklin, moxifloxacin, atovachon, prochlorperazin a takrolimus.



Ujistěte se prosím, že každý pacient, kterému je předepsán přípravek VANFLYTA, obdržel a přečetl Kartu pacienta, která je součástí každého balení přípravku.

Informace

- » Aktuálně platný **SmPC** lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <https://nezadouciucinky.sukl.cz>

Adresa pro zasílání je:

- » Státní ústav pro kontrolu léčiv
Odbor farmakovigilance
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
Email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci:

- » Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mnichov
Německo

Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků:

Genesis Biopharma Czech Republic S.R.O.
Email: Safety.Czech_Republic@genesispharmagroup.com

Tato informace může být také hlášena společnosti Genesis Czech Republic s.r.o. prostřednictvím;
Safety.Czech_Republic@genesispharmagroup.com