

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VANFLYTA 17,7 mg filmovertukne tabletter

VANFLYTA 26,5 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

VANFLYTA 17,7 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 17,7 mg quizartinib (som dihydrochlorid).

VANFLYTA 26,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 26,5 mg quizartinib (som dihydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet)

VANFLYTA 17,7 mg filmovertukne tabletter

Hvide, runde filmovertukne tabletter, 8,9 mm i diameter og præget med "DSC 511" på den ene side.

VANFLYTA 26,5 mg filmovertukne tabletter

Gule, runde filmovertukne tabletter, 10,2 mm i diameter og præget med "DSC 512" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VANFLYTA er indiceret i kombination med standardinduktion med cytarabin og antracyclin og standard-konsolideringskemoterapi med cytarabin, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med VANFLYTA monoterapi til voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-ITD-positiv.

4.2 Dosering og administration

Behandling med VANFLYTA bør initieres af en læge med erfaring i anvendelse af behandlinger mod cancer.

AML-patienter skal, før de tager VANFLYTA, have bekræftet FLT3-ITD-positiv AML ved anvendelse af en CE-mærket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinsk anordning med det relevante tilsigtede formål. Hvis en CE-mærket IVD ikke er tilgængelig, skal en bekræftelse af FLT3-ITD-positiv AML opnås ved hjælp af en alternativ valideret test.

Der bør optages EKG'er, og elektrolytanomalier bør korrigeres, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.4).

Dosering

VANFLYTA skal administreres i kombination med standardkemoterapi i en dosis på 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) én gang dagligt i to uger i hver induktionscyklus. For patienter, der opnår komplet remission (CR) eller komplet remission med ikke-komplet hæmatologisk restitution (CRi), skal VANFLYTA administreres ved 35,4 mg én gang dagligt i to uger i hver cyklus konsolideringskemoterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med VANFLYTA monoterapi, der initieres ved 26,5 mg én gang dagligt. Efter to uger skal vedligeholdelsesdosen øges til 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) én gang dagligt, hvis QT-intervallet korrigeret ved hjælp af Fridericias formel (QTcF) er ≤ 450 ms (se tabel 2 og pkt. 4.4). Vedligeholdelsesbehandling med monoterapi kan fortsættes i op til 36 cyklusser.

For yderligere doseringsinformation se tabel 1 til 3.

Tabel 1: Dosisregime

VANFLYTA initiering	Induktion ^a	Konsolidering ^b	Vedligeholdelse
	Med start på dag 8 (For 7 + 3 regime) ^c	Med start på dag 6	Første dag med vedligeholdelsesbehandling
Dosis	35,4 mg én gang dagligt.	35,4 mg én gang dagligt.	- Startdosis 26,5 mg én gang dagligt i to uger, hvis QTcF er ≤ 450 ms. - Dosen skal efter to uger, hvis QTcF er ≤ 450 ms, øges til 53 mg én gang dagligt.
Varighed (28-dages cyklusser)	To uger i hver cyklus	To uger i hver cyklus	En gang dagligt uden pause mellem cyklusser i op til 36 cyklusser.

^a Patienterne kan få op til 2 cyklusser induktion.

^b Patienterne kan få op til 4 cyklusser konsolidering.

^c VANFLYTA vil for 5 + 2 regime som den anden induktionscyklus blive startet på dag 6.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation

For patienter, der overgår til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), skal VANFLYTA stoppes 7 dage før start på et konditioneringsregime. Det kan genoptages efter gennemførelse af transplantationen baseret på antallet af hvide blodlegemer (WBC) og efter den behandlende læges skøn for patienter med tilstrækkelig hæmatologisk restitution og med $\leq$ grad 2 *graft versus host disease* (GVHD), der ikke kræver initiering af en ny, systemisk GVHD-behandling inden for 21 dage, ved at følge de ovenfor beskrevne doseringsanbefalinger.

Dosismodifikationer

VANFLYTA bør kun initieres, hvis QTcF er ≤ 450 ms (se pkt. 4.4).

For anbefalede dosismodifikationer som følge af bivirkninger se tabel 2. For dosisjusteringer som følge af bivirkninger og/eller samtidig anvendelse med potente CYP3A-hæmmere se tabel 3.

Tabel 2: Anbefalede dosismodifikationer som følge af bivirkninger

Bivirkning	Anbefalet handling
QTcF 450-480 ms (Grad 1)	Fortsæt VANFLYTA dosis.
QTcF 481-500 ms (Grad 2)	- Nedsæt VANFLYTA dosis (se tabel 3) uden afbrydelse. - Genoptag VANFLYTA ved den tidligere dosis i den næste cyklus, hvis QTcF er faldet til < 450 ms. Overvåg patienten tæt for QT-forlængelse i den første cyklus ved den forhøjede dosis.

Bivirkning	Anbefalet handling
QTcF $\geq$ 501 ms (Grad 3)	- Afbryd VANFLYTA. - Genoptag VANFLYTA ved en nedsat dosis (se tabel 3), når QTcF vender tilbage til < 450 ms. - Optrap ikke dosis til 53 mg én gang dagligt i vedligeholdelsesperioden, hvis der i induktions- og/eller konsolideringsperioden blev observeret QTcF > 500 ms, og der er mistanke om, at det var forbundet med VANFLYTA. Oprethold dosen på 26,5 mg én gang dagligt.
Tilbagevendende QTcF $\geq$ 501 ms (Grad 3)	Seponér VANFLYTA permanent, hvis QTcF > 500 ms vender tilbage trods passende dosisreduktion og korrektion/eliminering af andre risikofaktorer (f.eks. serum-elektrolytabnormiteter, samtidige QT-forlængende lægemidler).
Torsade de pointes, polymorf ventrikulær takykardi, tegn/symptomer på livstruende arytmier (Grad 4)	Seponér VANFLYTA permanent.
Grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske bivirkninger	- Afbryd VANFLYTA. - Genoptag behandling ved den tidligere dosis, hvis bivirkningen bedres til $\leq$ grad 1. - Genoptag behandling ved en nedsat dosis (se tabel 3), hvis bivirkningen bedres til $<$ grad 3. - Seponér permanent, hvis en grad 3 eller 4 bivirkning varer ved i over 28 dage, og der er mistanke om, at den er forbundet med VANFLYTA.
Persistent grad 4 neutropeni eller trombocytopeni uden aktiv knoglemarvssygdom	Nedsæt dosis (se tabel 3).

Graderne er ifølge *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Dosisjusteringer som følge af bivirkninger og/eller anvendelse sammen med potente CYP3A-hæmmere

Tabel 3: Dosisjusteringer efter fase som følge af bivirkninger og/eller anvendelse sammen med potente CYP3A-hæmmere under behandling med VANFLYTA

Behandlingsfase	Fuld dosis	Dosisreduktioner		
		Bivirkning	Samtidige potente CYP3A-hæmmere	Bivirkning og samtidige potente CYP3A-hæmmere
Induktion eller konsolidering	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Afbryd
Vedligeholdelse (første to uger)	26,5 mg	Afbryd	17,7 mg	Afbryd
Vedligeholdelse (efter to uger)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Glemte dosis eller opkastning

Hvis en dosis af VANFLYTA glemmes eller ikke tages til sædvanlig tid, skal patienten tage dosen så hurtigt som muligt den samme dag og genoptage den normale tidsplan den følgende dag. Patienten må ikke tage 2 doser på samme dag.

Hvis patienten kaster op efter indtagelse af VANFLYTA, må patienten ikke tage en ekstra dosis den dag, men skal tage den næste dosis den følgende dag til sædvanlig tid.

Specielle populationer

Ældre

Ingen dosisjustering er nødvendig hos ældre.

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.

VANFLYTA bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

VANFLYTA bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} < 30 ml/min, estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault), da sikkerhed og virkning ikke er blevet klarlagt i denne population.

Pædiatrisk population

VANFLYTAs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

VANFLYTA er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Medfødt langt QT-syndrom (se pkt. 4.4).
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forlængelse af QT-interval

Quizartinib er forbundet med QT-intervalforlængelse (se pkt. 4.8). En forlængelse af QT_c-intervallet kan øge risikoen for ventrikulære arytmier eller torsade de pointes. Patienter med medfødt langt QT-syndrom og/eller torsade de pointes i anamnesen er udelukket fra udviklingsprogrammet med quizartinib. VANFLYTA må ikke anvendes til patienter med medfødt langt QT-syndrom.

VANFLYTA bør anvendes med forsigtighed til patienter, der har en betydelig risiko for at udvikle en forlængelse af QT-intervallet. Dette omfatter patienter med ukontrolleret eller betydelig kardiovaskulær sygdom (f.eks. anden- eller tredje-grads hjerteblok (uden pacemaker) i anamnesen, myokardieinfarkt inden for 6 måneder, ukontrolleret angina pectoris, ukontrolleret hypertension, kongestivt hjertesvigt, klinisk relevante ventrikulære arytmier eller torsade de pointes i anamnesen) og patienter, der får samtidige lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet. Elektrolytter skal holdes i normalområdet (se pkt. 4.2).

Behandling med VANFLYTA må ikke startes, hvis QT_{cF}-intervallet er over 450 ms.

Under induktion og konsolidering bør der optages EKG'er før start og herefter én gang om ugen under quizartinib-behandling eller hyppigere, hvis det er klinisk indiceret.

Under vedligeholdelse bør der optages EKG'er før start og herefter én gang om ugen i den første måned efter dosisinitiering og optrapning, og derefter hvis det er klinisk indiceret. Startdosen ved vedligeholdelse bør ikke optrappes, hvis QTcF-intervallet er over 450 ms (se tabel 1).

VANFLYTA skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler en forlængelse af QT-intervallet med tegn og symptomer på livstruende arytmier (se pkt. 4.2).

EKG-overvågning af QT-intervallet bør udføres hyppigere hos patienter, som har en betydelig risiko for at udvikle en forlængelse af QT-intervallet og torsade de pointes.

Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi bør overvåges og korrigeres før og under behandling med VANFLYTA. Der bør foretages hyppigere overvågning af elektrolytter og EKG'er hos patienter, der oplever diarré eller opkastning.

EKG-overvågning ved lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Patienter bør overvåges hyppigere med EKG, hvis administration af VANFLYTA sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, er nødvendig (se pkt. 4.5).

Administration sammen med potente CYP3A-hæmmere

Dosis af VANFLYTA bør nedsættes, når det bruges samtidig med potente CYP3A-hæmmere, da de kan øge eksponeringen for quizartinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Infektioner hos ældre patienter

Dødelige infektioner er forekommet hyppigere med quizartinib hos ældre patienter (dvs. ældre end 65 år) sammenlignet med yngre patienter, især i den tidlige behandlingsperiode. Patienter, der er ældre end 65 år, skal overvåges tæt for forekomst af svære infektioner under induktion.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Baseret på fund hos dyr kan quizartinib muligvis forårsage embryoføtal skade, hvis det administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest inden for 7 dage, før de påbegynder behandling med VANFLYTA. Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker kontraception under behandling med VANFLYTA og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis. Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge sikker kontraception under behandling med VANFLYTA og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Patientkort

Den ordinerende læge skal tale med patienten om risiciene ved VANFLYTA terapi. Patienten vil få udleveret patientkortet sammen med hver ordination (indeholdt i lægemiddelpakningen).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Quizartinib og dets aktive metabolit AC886 metaboliseres primært af CYP3A *in vitro*.

Andre lægemidlers virkning på VANFLYTA

Potent CYP3A/P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg to gange dagligt i 28 dage), en potent CYP3A/P-gp-hæmmer, sammen med en enkelt dosis VANFLYTA øgede quizartinibs maksimale plasmakonzentration (C_{max}) og areal under kurven (AUC_{inf}) henholdsvis 1,17 gange og 1,94 gange og reducerede AC886's C_{max} og AUC_{inf} henholdsvis 2,5 gange og 1,18 gange sammenlignet med VANFLYTA alene. Ved *steady state* blev det estimeret, at quizartinib-eksponeringen (C_{max} og AUC_{0-24h}) var øget henholdsvis 1,86 gange og 1,96 gange, og AC886-eksponeringen (C_{max} og AUC_{0-24h}) var reduceret henholdsvis 1,22 gange og 1,17 gange. Øget quizartinib-eksponering kan forhøje risikoen for toksicitet.

Dosen af VANFLYTA bør nedsættes som vist i tabellen nedenfor, hvis anvendelse samtidig med potente CYP3A-hæmmere ikke kan undgås. For flere oplysninger om dosisjusteringer henvises til tabel 3 i pkt. 4.2.

Fuld dosis	Dosisreduktioner ved anvendelse samtidig med potente CYP3A-hæmmere
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Eksempler på potente CYP3A/P-gp-hæmmere indbefatter itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, nefazodon, telithromycin og antiretrovirale lægemidler (visse lægemidler, der anvendes til at behandle hiv kan enten øge risikoen for bivirkninger (f.eks. ritonavir) eller nedsætte virkningen af VANFLYTA (f.eks. efavirenz eller etravirin)).

Moderate CYP3A-hæmmere

Administration af fluconazol (200 mg to gange dagligt i 28 dage), en moderat CYP3A-hæmmer, sammen med en enkelt dosis af VANFLYTA øgede quizartinibs og AC886s $C_{\max}$ henholdsvis 1,11 gange og 1,02 gange og AUC_{inf} henholdsvis 1,20 gange og 1,14 gange. Denne ændring blev ikke anset for klinisk relevant. Ingen dosismodifikation anbefales.

Potente eller moderate CYP3A-induktorer

Administration af efavirenz (indledende behandling ved 600 mg én gang dagligt i 14 dage), en moderat CYP3A-induktor, sammen med en enkelt dosis VANFLYTA reducerede quizartinibs $C_{\max}$ og AUC_{inf} henholdsvis ca. 1,18 gange og 9,7 gange sammenlignet med VANFLYTA alene. $C_{\max}$ og AUC_{inf} for AC886 faldt henholdsvis ca. 3,1 gange og 26 gange (se pkt. 5.2).

Nedsat quizartinib-eksponering kan føre til reduceret virkning. Administration af VANFLYTA sammen med potente eller moderate CYP3A-induktorer bør undgås.

Eksempler på potente CYP3A4-induktorer indbefatter apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampicin og visse naturlægemidler, såsom prikbladet perikon (også kaldet *Hypericum perforatum*). Eksempler på moderate CYP3A4-induktorer indbefatter efavirenz, bosentan, etravirin, phenobarbital og primidon.

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Administration af VANFLYTA sammen med andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet, kan muligvis øge forekomsten af QT-forlængelse yderligere. Eksempler på lægemidler, der forlænger QT-intervallet, indbefatter, men er ikke begrænset til antifungale azoler, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyclin, moxifloxacin, atovaquon, prochlorperazin og tacrolimus. Der bør udvises forsigtighed ved administration af VANFLYTA sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.4).

Mavesyreneutraliserende midler

Protonpumpehæmmeren lansoprazol reducerede quizartinibs $C_{\max}$ 1,16 gange og AUC_{inf} 1,05 gange. Denne reduktion i quizartinib-absorption blev ikke anset for klinisk relevant. Ingen dosismodifikation anbefales.

VANFLYTAs virkning på andre lægemidler

P-glykoprotein (P-gp)-substrater

Administration af quizartinib sammen med dabigatranetexilat (et P-gp-substrat) øgede $C_{\max}$ for totalt og frit dabigatran henholdsvis 1,12 gange og 1,13 gange og øgede AUC_{inf} for totalt og frit dabigatran henholdsvis 1,13 gange og 1,11 gange (se pkt. 5.2). Quizartinib er en svag P-gp-hæmmer, og ingen dosismodifikation anbefales, når P-gp-substrater administreres sammen med VANFLYTA.

Substrater for brystcancer-resistensprotein (BCRP)

In vitro-data tyder på, at quizartinib er en hæmmer af BCRP. Den kliniske relevans kendes ikke i øjeblikket. Der skal udvises forsigtighed, når quizartinib administreres samtidig med lægemidler, der er substrater for BCRP.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest inden for 7 dage, før de påbegynder behandling med VANFLYTA.

Quizartinib kan muligvis forårsage embryoføtal skade ved administration til gravide kvinder (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal derfor bruge sikker kontraception under behandling med VANFLYTA og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge sikker kontraception under behandling med VANFLYTA og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af quizartinib til gravide kvinder. Baseret på fund hos dyr kan quizartinib muligvis forårsage embryoføtal toksicitet, hvis det administreres til gravide kvinder (se pkt. 5.3).

VANFLYTA bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling. Gravide kvinder skal rådgives om den mulige risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om quizartinib eller dets aktive metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Som følge af risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede børn, må kvinder ikke amme under behandling med VANFLYTA og i mindst 5 uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ingen data fra mennesker om quizartinibs indvirkning på fertiliteten. Baseret på fund hos dyr kan fertiliteten hos kvinder og mænd muligvis være forringet under behandling med VANFLYTA (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VANFLYTA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger var forhøjet alaninaminotransferase (58,9 %), reduceret blodpladeantal (40,0 %), reduceret hæmoglobin (37,4 %), diarré (37,0 %), kvalme (34,0 %), abdominalsmerter (29,4 %), hovedpine (27,5 %), opkastning (24,5 %) og reduceret neutrofilantal (21,9 %).

De mest almindelige grad 3 eller 4 bivirkninger var reduceret blodpladeantal (40 %), reduceret hæmoglobin (35,5 %), reduceret neutrofilantal (21,5 %), forhøjet alaninaminotransferase (12,1 %), bakteriæmi (7,2 %) og svampeinfektioner (5,7 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger i VANFLYTA armen var neutropeni (3,0 %), svampeinfektioner (2,3 %) og herpesinfektioner (2,3 %). Bivirkninger med dødeligt udfald var svampeinfektioner (0,8 %) og hjertestop (0,4 %).

De mest almindelige bivirkninger forbundet med dosisafbrydelse af VANFLYTA var neutropeni (10,6 %), trombocytopeni (4,5 %) og forlænget QT-interval på elektrokardiogram (2,6 %). De mest almindelige bivirkninger forbundet med dosisreduktion var neutropeni (9,1 %), trombocytopeni (4,5 %) og forlænget QT-interval på elektrokardiogram (3,8 %).

Den mest almindelige bivirkning forbundet med permanent seponering af VANFLYTA var trombocytopeni (1,1 %).

Tabel over bivirkninger

VANFLYTAs sikkerhed blev undersøgt i QuANTUM-First, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg hos voksne patienter med nyligt diagnosticeret FLT3-ITD-positiv AML.

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er bivirkningerne klassificeret efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger anført først ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Tabel 4: Bivirkninger

Bivirkning	Alle grader %	Grad 3 eller 4 %	Hyppighedskategori (Alle grader)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Infektion i de øvre luftveje ^a	18,1	1,9	Meget almindelig
Svampeinfektioner ^b	15,1	5,7	Meget almindelig
Herpesinfektioner ^c	14,0	3,0	Meget almindelig
Bakteriæmi ^d	11,3	7,2	Meget almindelig
Blod og lymfesystem			
Trombocytopeni ^e	40,0	40,0	Meget almindelig
Anæmi ^e	37,4	35,5	Meget almindelig
Neutropeni ^e	21,9	21,5	Meget almindelig
Pancytopeni	2,6	2,3	Almindelig
Metabolisme og ernæring			
Nedsat appetit	17,4	4,9	Meget almindelig
Nervesystemet			
Hovedpine ^f	27,5	0	Meget almindelig
Hjerte			
Hjertestop ^g	0,8	0,4	Ikke almindelig
Ventrikelflimmer ^g	0,4	0,4	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Epistaksis	15,1	1,1	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Diarré ^h	37,0	3,8	Meget almindelig
Kvalme	34,0	1,5	Meget almindelig
Abdominalsmærter ⁱ	29,4	2,3	Meget almindelig
Opkastning	24,5	0	Meget almindelig
Dyspepsi	11,3	0,4	Meget almindelig

Bivirkning	Alle grader %	Grad 3 eller 4 %	Hyppighedskategori (Alle grader)
Lever og galdeveje			
ALAT forhøjet ^e	58,9	12,1	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Ødem ^j	18,9	0,4	Meget almindelig
Undersøgelser			
Forlænget QT på elektrokardiogram ^k	14,0	3,0	Meget almindelig

Standardkemoterapi = cytarabin (cytosinarabinosid) og antracyklin (daunorubicin eller idarubicin).

^a Infektioner i de øvre luftveje omfatter infektion i de øvre luftveje, nasofaryngitis, sinusitis, rhinitis, tonsillitis, laryngofaryngitis, bakteriel faryngitis, faryngotonsillitis, viral faryngitis og akut sinusitis.

^b Svampeinfektioner omfatter oral candidiasis, bronkopulmonal aspergillose, svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, *Aspergillus*-infektion, svampeinfektion i de nedre luftveje, oral svampeinfektion, *Candida*-infektion, svampeinfektion i huden, mucormykose orofaryngeal candidiasis, oral aspergillose, svampeinfektion i leveren, hepatosplenisk candidiasis, onykomykose, fungæmi, systemisk *Candida* og systemisk mykose.

^c Herpesinfektioner omfatter oral herpes, herpes zoster, herpesvirusinfektioner, herpes simplex, human herpesvirus 6-infektion, genital herpes og herpes dermatitis.

^d Bakteriæmi omfatter bakteriæmi, *Klebsiella*-bakteriæmi, stafylokokbakteriæmi, enterokokbakteriæmi, streptokokbakteriæmi, udstyrsrelateret bakteriæmi, *Escherichia*-bakteriæmi, *Corynebacterium*-bakteriæmi og *Pseudomonas*-bakteriæmi.

^e Termer baseret på laboratoriedata.

^f Hovedpine omfatter hovedpine, spændingshovedpine og migræne.

^g Én forsøgsperson oplevede to hændelser (ventrikelflimmer og hjertestop).

^h Diarré omfatter diarré og blodig diarré.

ⁱ Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalgener, nedre abdominalsmerter og mave-tarm-smerter.

^j Ødem omfatter perifert ødem, ansigtsødem, ødem, væskeophobning, generaliseret ødem, perifer hævelse, lokaliseret ødem og ansigtshævelse.

^k Forlænget QT på elektrokardiogram omfatter forlænget QT på elektrokardiogram og QT med abnormt interval på elektrokardiogram.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjerte

Quizartinib forlænger QT-intervallet på EKG. Bivirkninger af en hvilken som helst grad af QT-intervalforlængelse opstået under behandling blev rapporteret hos 14,0 % af de VANFLYTA behandlede patienter, og 3,0 % af patienterne oplevede reaktioner af grad 3 eller en højere sværhedsgrad. QT-forlængelse blev forbundet med dosisreduktion hos 10 (3,8 %) patienter, dosisafbrydelse hos 7 (2,6 %) patienter og seponering hos 2 (0,8 %) patienter. QTcF > 500 ms forekom hos 2,3 % af patienterne baseret på en central gennemgang af EKG-data. To (0,8 %) patienter behandlet med VANFLYTA oplevede hjertestop med registreret ventrikelflimmer, den ene med et dødeligt udfald, begge i forbindelse med svær hypokaliæmi. Der bør optages elektrokardiogrammer, og hypokaliæmi og hypomagnesiæmi bør overvåges og korrigeres før og under behandling med VANFLYTA. For dosismodifikation for patienter med forlængelse af QT-intervallet se pkt. 4.2.

Andre specielle populationer

Ældre

Dødelige infektioner er forekommet hyppigere med quizartinib hos ældre patienter (dvs. ældre end 65 år) sammenlignet med yngre patienter (13 % vs. 5,7 %), især i den tidlige behandlingsperiode.

Patienter, der er ældre end 65 år, skal overvåges tæt for forekomsten af svære infektioner under induktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt antidot mod overdoseringer af VANFLYTA. Ved en væsentlig overdosering skal der iværksættes støttende foranstaltninger efter behov med afbrydelse af behandling, evaluering af hæmatologi og EKG-overvågning samt opmærksomhed i forhold til serumelektrolytter og samtidige lægemidler, der kan prædisponere patienter for forlængelse af QT-intervallet og/eller torsade de pointes. Patienterne skal have symptomatisk og støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX11

Virkningsmekanisme

Quizartinib er en hæmmer af receptortyrosinkinasen FLT3. Quizartinib og dets primære metabolit AC886 binder sig kompetitivt til bindingslommen for adenosintrifosfat (ATP) på FLT3 med en høj affinitet. Quizartinib og AC886 hæmmer FLT3's kinaseaktivitet, hvilket forhindrer autofosforylering af receptoren, hvorved FLT3-receptorens signalering længere nedstrøms hæmmes, og FLT3-ITD-afhængig celleproliferation blokeres.

Farmakodynamisk virkning

Kardial elektrofysiologi

Eksposering-respons-analysen i QuANTUM-First forudsagde en koncentrationsafhængig QTcF-intervalforlængelse på 24,1 ms [øvre grænse af tosidet 90 % konfidensinterval (KI): 26,6 ms] ved *steady-state* $C_{\max}$ for quizartinib (53 mg) under vedligeholdelsesbehandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af quizartinib vs. placebo er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, QuANTUM-First. Studiet indrullerede 539 voksne patienter på mellem 18 og 75 år (25 % var 65 år eller derover), som var nyligt diagnosticeret med FLT3-ITD-positiv AML, bestemt prospektivt ved hjælp af en klinisk studieanalyse. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få VANFLYTA 35,4 mg én gang dagligt (n = 268) eller placebo (n = 271) i to uger i hver cyklus i kombination med standardkemoterapi (induktion efterfulgt af konsolidering for patienter, der viste respons), efterfulgt af monoterapi-vedligeholdelsesbehandling med VANFLYTA (26,5 mg én gang dagligt i to uger og 53 mg én gang dagligt derefter) eller placebo i op til 36 cyklusser (28 dage/cyklus).

Patienterne fik op til 2 cyklusser med induktionskemoterapi med enten daunorubicin på dag 1, 2 og 3 eller idarubicin på dag 1, 2 og 3 og cytarabin i 7 dage, efterfulgt af postremissionsterapi, der bestod af op til 4 cyklusser af konsolideringskemoterapi og/eller HSCT. Konsolideringskemoterapi bestod af cytarabin på dag 1, 3 og 5. Patienter, som overgik til HSCT, stoppede med at få studiebehandlingen 7 dage før, de startede på et konditioneringsregime. Der henvises til produktresuméerne for daunorubicin, idarubicin og cytarabin for doseringsanbefalinger.

De to randomiserede behandlingsgrupper var velbalancerede i forhold til demografi, sygdomskaraktetika og stratificeringsfaktorer ved *baseline*. For de 539 patienter var medianalderen 56 år (interval 20-75 år), 26,1 % af patienterne i quizartinib-armen og 24 % af patienterne i placebo-armen var 65 år eller derover, 54,5 % var kvinder, og 45,5 % var mænd, 59,7 % var hvide, 29,3 % var asiater, 1,3 % var sorte eller afroamerikanere, og 9,7 % var andre racer. 84 procent af patienterne havde en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* ved *baseline* på 0 eller 1. Størstedelen af patienterne (72,4 %) havde mellemsvær cytogenetisk risikostatus ved *baseline*. FLT3-ITD-variantallelhyppigheden (VAF) var 3-25 % hos 35,6 % af patienterne, højere end 25-50 % hos 52,1 % af patienterne og højere end 50 % hos 12,1 % af patienterne.

Det primære virkningsmål var samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering indtil død af en hvilken som helst årsag.

Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring i OS i quizartinib-armen (se tabel 5 og figur 1). Den mediane opfølgningstid i studiet var 39,2 måneder.

Der blev observeret en forskel mellem quizartinib-armen vs. placebo-armen i estimerne for overlevelseshaster (95 % KI) på pejlemærketidspunkterne 12, 24, 36 og 48 måneder (se tabel 5).

Raten for komplet remission (CR) [95 % KI] for quizartinib var 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] vs. 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] for placebo.

Tabel 5: Virkningsresultater fra QuANTUM-First (*intent-to-treat-population*)

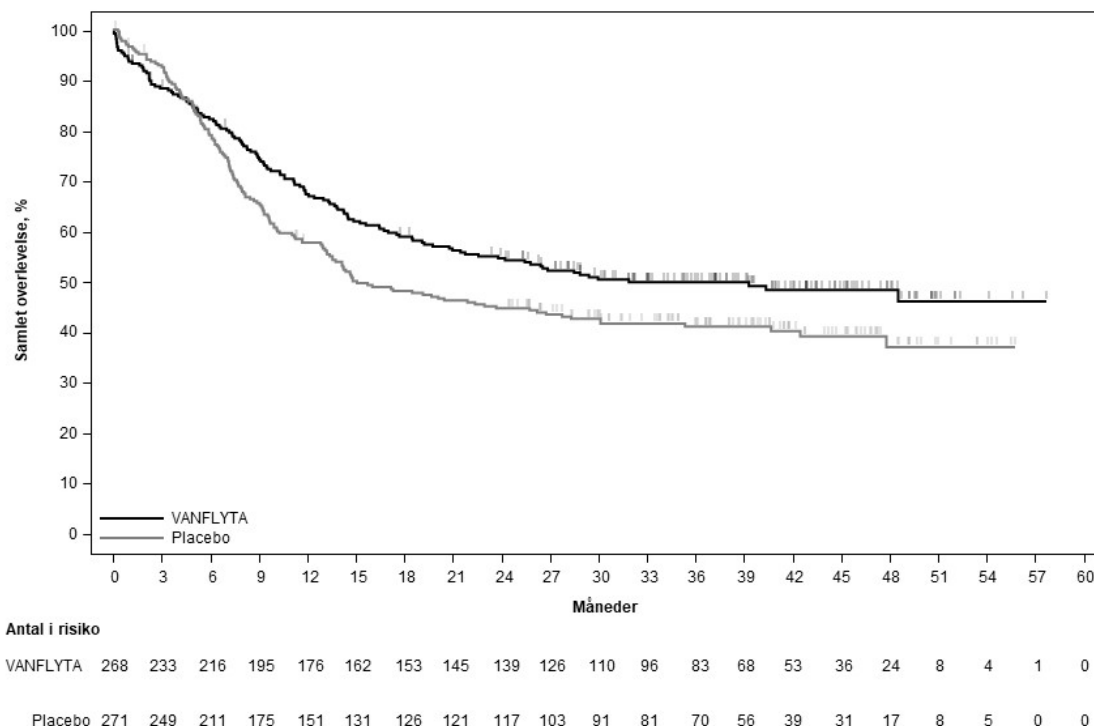
	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
OS (måneder)		
Median (95 % KI) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR ^b i forhold til placebo (95 % KI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-værdi (to-sidet stratificeret log-rank test)	0,0324	
OS-rate (%) (95 % KI) ^a		
12 måneder	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 måneder	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 måneder	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 måneder	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

KI = konfidensinterval, NE = ikke estimerbar

^a Kaplan-Meier-estimat

^b *Hazard ratio* (HR) var baseret på en stratificeret Cox-regressionsmodel.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse i QuANTUM-First



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med VANFLYTA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for quizartinib og den aktive metabolit AC886 er evalueret hos raske voksne forsøgspersoner (enkelt dosis) og hos patienter med nyligt diagnosticeret AML (*steady-state*).

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af quizartinib fra tabletformuleringen var 71 %. Efter oral administration under fastende betingelser hos raske forsøgspersoner var tiden til maksimal koncentration (median t_{max}) for quizartinib og AC886 målt efter dosering hhv. ca. 4 timer (interval 2 til 8 timer) og 5 til 6 timer (interval 4 til 120 timer).

Administration af quizartinib sammen med mad hos raske forsøgspersoner reducerede quizartinibs C_{max} 1,09 gange, øgede AUC_{inf} 1,08 gange, og t_{max} blev forlænget med to timer. Disse ændringer i eksponering anses ikke for klinisk relevante. VANFLYTA kan administreres sammen med eller uden mad.

Baseret på populationsfarmakokinetisk modellering hos nyligt diagnosticerede AML-patienter ved 35,4 mg/dag og *steady-state* under induktionsbehandling blev den geometrisk gennemsnitlige (%CV) C_{max} for quizartinib og AC886 estimeret til henholdsvis 140 ng/ml (71 %) og 163 ng/ml (52 %), og den geometrisk gennemsnitlige (%CV) AUC_{0-24h} var henholdsvis 2 680 ng•t/ml (85 %) og 3 590 ng•t/ml (51 %).

Under konsolideringsbehandling ved 35,4 mg/dag og *steady-state* blev den geometrisk gennemsnitlige (%CV) C_{max} for quizartinib og AC886 estimeret til henholdsvis 204 ng/ml (64 %) og 172 ng/ml

(47 %), og den geometrisk gennemsnitlige (%CV) AUC_{0-24h} var henholdsvis 3 930 ng•t/ml (78 %) og 3 800 ng•t/ml (46 %).

Under vedligeholdelsesbehandling ved 53 mg/dag og *steady-state* blev den geometrisk gennemsnitlige (%CV) C_{max} for quizartinib og AC886 estimeret til henholdsvis 529 ng/ml (60 %) og 262 ng/ml (48 %), og den geometrisk gennemsnitlige (%CV) AUC_{0-24h} var henholdsvis 10 200 ng•t/ml (75 %) og 5 790 ng•t/ml (46 %).

Fordeling

In vitro-binding af quizartinib og AC886 til humane plasmaproteiner er større end eller lig med 99 %.

Blod/plasma-forholdet for quizartinib og AC886 er koncentrationsafhængig, hvilket indikerer mætning af fordelingen til erythrocytter. Ved klinisk relevante plasmakoncentrationer er blod/plasma-forholdet ca. 1,3 for quizartinib og ca. 2,8 for AC886. Blod/plasma-forholdet for AC886 er også afhængigt af hæmatokritten med en stigningstendens ved højere hæmatokritniveauer.

Det geometrisk gennemsnitlige (%CV) fordelingsvolumen for quizartinib hos raske forsøgspersoner blev estimeret til at være 275 l (17 %).

Biotransformation

Quizartinib metaboliseres primært af CYP3A4 og CYP3A5 *in vitro* ad oxidative veje, hvilket danner den aktive metabolit AC886, der herefter metaboliseres yderligere af CYP3A4 og CYP3A5. Forholdet mellem AUC_{0-24h} for AC886 og quizartinib ved *steady-state* under vedligeholdelsesbehandling var 0,57.

Elimination

De gennemsnitlige (SD) effektive halveringstider ($t_{1/2}$) for quizartinib og AC886 er henholdsvis 81 timer (73) og 136 timer (113) hos patienter med nyligt diagnosticeret AML. De gennemsnitlige (SD) akkumuleringsforhold (AUC_{0-24h}) for quizartinib og AC886 var henholdsvis 5,4 (4,4) og 8,7 (6,8).

Quizartinib og dets metabolitter elimineres primært ad den hepatobiliære vej med udskillelse overvejende via fæces (76,3 % af den oralt administrerede radioaktive dosis). Uændret quizartinib udgjorde ca. 4 % af den oralt administrerede radioaktive dosis i fæces. Nyreudskillelse er en mindre væsentlig elimineringsvej for den administrerede radioaktive dosis (< 2 %).

Den geometrisk gennemsnitlige (%CV) totale kropsclearance (CL) af quizartinib hos raske forsøgspersoner blev estimeret til at være 2,23 l/time (29 %).

Linearitet/non-linearitet

Quizartinib og AC886 viste lineær kinetik i dosisintervallet 26,5 mg til 79,5 mg hos raske forsøgspersoner og 17,7 mg til 53 mg hos AML-patienter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Alder (18 til 91 år), race, køn, legemsvægt eller nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 30 til 89 ml/min estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault) havde ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for quizartinib og AC886 baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Interaktionsstudier med andre lægemidler

Transportører

In vitro-undersøgelser har vist, at quizartinib er et substrat for P-gp, men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 eller MRP2. AC886 er et substrat for BCRP, men ikke for

OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MRP2. Imidlertid øgede enkeltdosisadministration af quizartinib sammen med ketoconazol, en potent hæmmer for både CYP3A og P-gp, quizartinibs $C_{\max}$ ca. 1,17 gange, hvilket tyder på, at virkningen af P-gp er minimal. Da en dosisjustering er nødvendig ved samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere, hvoraf mange også hæmmer P-gp, er en specifik dosisjustering for P-gp-hæmmere ikke nødvendig.

Substrater for brystcancer-resistensprotein (BCRP)

Quizartinib hæmmer BCRP med en estimeret *in vitro*-IC₅₀ på 0,813 μ M. Da der ikke foreligger kliniske data, kan det ikke udelukkes, at quizartinib kan hæmme denne transportør ved de anbefalede doser.

Uridindiphosphatglucuronosyltransferaser (UGT)1A1-substrater

Quizartinib hæmmer UGT1A1 med en estimeret *in vitro*-K_i på 0,78 μ M. På baggrund af en fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK-) analyse blev det estimeret, at quizartinib ville øge $C_{\max}$ og AUC_{inf} for raltegravir (et UGT1A1-substrat) 1,03 gange, hvilket ikke blev anset for klinisk relevant.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

I et enkeltdosis (26,5 mg) fase 1-studie blev farmakokinetikken for quizartinib og AC886 vurderet hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh klasse A og Child-Pugh klasse B) og sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Eksponeringen ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) for quizartinib og AC886 var sammenlignelig ($\leq 30\%$ forskel) i alle grupper. Proteinbinding af quizartinib og AC886 påvirkes ikke af nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion havde derfor ikke en klinisk relevant virkning på eksponeringen af quizartinib og AC886.

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) blev ikke inkluderet i de kliniske studier. VANFLYTA bør derfor ikke anvendes til disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse af AML-patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 30 til 89 ml/min) viste, at nyrefunktionen ikke påvirkede clearance af quizartinib og AC886. Let og moderat nedsat nyrefunktion havde derfor ingen klinisk relevant virkning på eksponering for quizartinib og AC886. Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{cr} < 30 ml/min) blev ikke inkluderet i de kliniske studier. VANFLYTA bør derfor ikke anvendes til disse patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I genotoksicitetsstudier var quizartinib mutagen i en bakteriel revers mutationsanalyse, men ikke i en mutationsanalyse med mammaliaceller (thymidinkinase fra muselymfom) eller i en *in vivo*-transgenerationsmutationsanalyse. Quizartinib var ikke klastogent og inducerede ikke polyploid i en kromosomafvigelsesanalyse og var ikke klastogent eller aneugent i en enkeltdosisanalyse af knoglemarvsmikronuklei hos rotter. En *in vivo*-analyse af knoglemarvsmikronuklei hos rotter gav uklare resultater efter 28 dages gentaget dosering. Efter en enkelt højere dosis var resultatet negativt.

Der er ikke udført fertilitetsforsøg med quizartinib hos dyr. Der er imidlertid observeret utilsigtede fund i reproduktionssystemerne hos hanner og hunner i toksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter og aber. Hos hunrotter er der observeret ovariecyster og modifikationer i vaginal mucosa ved doser ca. 10 gange den anbefalede humane dosis (RHD) baseret på AUC. Fund hos hunnaber omfattede atrofi af uterus, ovarier og vagina, hvilket blev observeret ved doser på ca. 0,3 gange RHD baseret på AUC. De tilsvarende niveauer for ingen observerede bivirkninger (NOAEL'er) for disse forandringer

var henholdsvis 1,5 gange og 0,1 gange RHD baseret på AUC. Hos hanrotter blev der observeret testikulær, seminiferøs tubulær degeneration og manglende sædafgang ved doser på ca. 8 gange RHD baseret på AUC. Fund hos hanaber omfattede kimcelledepletion i testiklerne, hvilket blev observeret ved doser på ca. 0,5 gange RHD baseret på AUC. De tilsvarende NOAEL'er for disse forandringer var henholdsvis 1,4 gange og 0,1 gange RHD baseret på AUC. Efter en restitutionsperiode på 4 uger var alle disse fund, undtagen vaginale mucosamodifikationer hos hunrotter, reverseret.

I embryoføtale toksicitetsforsøg blev der observeret embryoføtal letalitet og et øget postimplantationstab ved doser, der var toksiske for moderdyret. Føtotoksicitet (lavere fostervægt, virkning på skelet-ossifikation) og teratogenicitet (føtale anomalier, herunder ødem) blev observeret ved doser på ca. 3 gange RHD baseret på AUC. NOAEL var 0,5 gange RHD baseret på AUC. Quizartinib anses for at være potentielt teratogent.

Dyretoksicitetsforsøg

I toksicitetsforsøg med gentagne doser blev der observeret hæmatopoietisk og lymfeorgan-toksicitet, herunder reducerede perifere blodlegemer og knoglemarvshypocellularitet; levertoksicitet, herunder forhøjede aminotransferaser, hepatocellulær nekrose og dobbeltbrydende krystaldeponering (hunde); og nyretoksicitet, herunder tubulær basofili og dobbeltbrydende krystaldeponering (hanrotter). Disse forandringer blev observeret ved henholdsvis ca. 0,4 gange, 0,4 gange og 9 gange RHD baseret på AUC. De tilsvarende NOAEL'er var henholdsvis ca. 0,1 gange, 0,1 gange og 1,5 gange RHD baseret på AUC.

Forsøg inden for miljörisikovurdering har vist, at quizartinib kan udgøre en risiko for vandmiljøet.

Farmakologiske sikkerhedsstudier *in vitro* og hos dyr

I farmakologiske studier af kardiovaskulær sikkerhed udført hos cynomolgus-aber resulterede quizartinib i QT-forlængelse ved doser, der var ca. 2 gange RHD ved 53 mg/dag baseret på C_{max} . NOAEL var ca. 0,4 gange RHD baseret på C_{max} . Quizartinib hæmmede primært I_{Ks} med en maksimal hæmning på 67,5 % ved 2,9 μM . Den maksimale hæmning af I_{Ks} af AC886 var 26,9 % ved 2,9 μM . Quizartinib og AC886 viste ved 3 μM statistisk signifikant hæmning af hERG-strømme med henholdsvis 16,4 % og 12,0 %. Hverken quizartinib eller AC886 hæmmede I_{Na} , I_{Na-L} og I_{Ca-L} ved nogen af de testede koncentrationer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

VANFLYTA 17,7 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Hydroxypropylbetadex
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Talcum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Hydroxypropylbetadex
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Talcum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede enkelt-dosisblister af aluminium/aluminium.

VANFLYTA 17,7 mg filmovertrukne tabletter

Kartoner med 14 x 1 eller 28 x 1 filmovertrukne tabletter.

VANFLYTA 26,5 mg filmovertrukne tabletter

Kartoner med 14 x 1, 28 x 1 eller 56 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette produkt kan udgøre en risiko for miljøet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/23/1768/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. november 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før VANFLYTA markedsføres i det enkelte medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet er udfærdiget med henblik på at styrke den ordinerende læges og patientens/omsorgspersonens kendskab til risikoen for alvorlige bivirkninger i forbindelse med QTc-forlængelse/torsade de pointes og de handlinger, der skal iværksættes for at minimere, at en sådan risiko opstår hos patienter, der får VANFLYTA.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, udlevere og bruge VANFLYTA, i alle medlemslande, hvor VANFLYTA markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationsmateriale til patienter

Uddannelsesmateriale til læger:

- Produktresumé
- En vejledning til sundhedspersoner

Vejledningen til sundhedspersoner vil indeholde følgende nøgleelementer:

- Beskrivelse af alvorlige bivirkninger i forbindelse med forlængelse af QTc-intervallet, der er forekommet med quizartinib
- Detaljeret beskrivelse af det anbefalede doseringsprogram for VANFLYTA: startdosis og kriterier for dosisoptrapning
- Detaljeret beskrivelse af dosisafbrydelse, dosisreduktion og behandlingsseponering af VANFLYTA baseret på varigheden af QTc-intervallet
- Modificering af VANFLYTA dosis ved samtidig anvendelse af potente CYP3A-hæmmere
- Håndtering af andre samtidigt administrerede lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet
- Hyppighed af EKG-kontroller
- Kontrol og håndtering af serum-elektrolytter

Informationsmateriale til patienter:

- Indlægsseddel
- Patientkort

Patientkortet vil indeholde følgende nøgleelementer:

- En advarsel til sundhedspersoner om, at behandling med VANFLYTA kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger i forbindelse med forlængelse af QTc-intervallet
- Vigtige oplysninger til sundhedspersoner, som ikke er involveret i patientens regelmæssige pleje, om håndtering af patienten i relation til QTc-forlængelse
- Vigtige oplysninger til patienter/omsorgspersoner om tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger i forbindelse med forlængelse af QTc-intervallet, og hvornår der skal søges hjælp fra en sundhedsperson
- Kontaktoplysninger for den sundhedsperson, der ordinerer VANFLYTA

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VANFLYTA 17,7 mg filmovertrukne tabletter
quizartinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 17,7 mg quizartinib (som dihydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

14 x 1 filmovertrukne tabletter

28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1768/001 14 x 1 filmovertukne tabletter
EU/1/23/1768/002 28 x 1 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

vanflyta 17,7 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VANFLYTA 17,7 mg tabletter
quizartinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VANFLYTA 26,5 mg filmovertrukne tabletter
quizartinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 26,5 mg quizartinib (som dihydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

14 x 1 filmovertrukne tabletter

28 x 1 filmovertrukne tabletter

56 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1768/003 14 x 1 filmovertukne tabletter
EU/1/23/1768/004 28 x 1 filmovertukne tabletter
EU/1/23/1768/005 56 x 1 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

vanflyta 26,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VANFLYTA 26,5 mg tabletter
quizartinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

PATIENTKORT

PATIENTKORT

VANFLYTA

quizartinib

- Du skal altid have dette kort på dig.
- Dette kort indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal kende, før du tager VANFLYTA, og mens du er i behandling med VANFLYTA.
- Vis dette kort til læger, apotekspersonale eller kirurger før eventuelle medicinske indgreb eller behandlinger.

Patientinformation

Patientnavn:

Fødselsdato:

I nødstilfælde bedes du kontakte:

Navn:

Telefonnummer:

Behandlingsinformation

(Udfyldes af lægen eller patienten)

VANFLYTA er ordineret ved en dosis én gang dagligt på: mg

Startet den: /(mm/åå)

Information om den ordinerende læge

(Udfyldes af lægen eller patienten)

For yderligere oplysninger eller i nødstilfælde bedes du kontakte:

Lægens navn:

Telefonnummer:

Vigtig information til patienten

VANFLYTA kan forårsage en unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der kaldes 'forlænget QT-interval', som kan føre til en livstruende forstyrrelse af hjerterytmen. En regelmæssig kontrol af den elektriske aktivitet i dit hjerte med et elektrokardiogram (EKG) er derfor meget vigtig.

Kontakt straks din læge, hvis:

- Du føler dig svimmel, omtåget eller har det, som om du er ved at besvime.
- Du mærker en ændring af hjerterytmen, f.eks. hjertebanken eller en unormal puls. Du kan måske føle, at dit hjerte slår for hurtigt, men du kan også opleve en mere uspecifik eller svag ændring.
- Du har været besvimet eller bevidstløs, selvom det kun var i meget kort tid, f.eks. sekunder.
- Du lider af diarré eller opkastning eller er ude af stand til at spise eller drikke væsker i tilstrækkelige mængder.
- Du bemærker en anden pludselig ændring i dit velbefindende.
- Dine lægemidler ændres af en anden læge end den læge, der ordinerer VANFLYTA.

Kontakt først lægen, før du tager VANFLYTA sammen med andre lægemidler, herunder ikke-receptpligtige lægemidler eller kosttilskud, da disse kan øge risikoen for, at du udvikler en forlængelse af QT-intervallet.

For yderligere oplysninger henvises til indlægssedlen.

Vigtig information til sundhedspersoner

VANFLYTA er forbundet med en forlængelse af QT-intervallet, hvilket kan øge risikoen for ventrikulær arytmier eller torsade de pointes.

- Afbryd VANFLYTA, hvis QTcF er ≥ 501 ms, og seponér permanent, hvis det er forbundet med torsade de pointes, polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på livstruende arytmier. VANFLYTA er kontraindiceret til patienter med medfødt langt QT-syndrom.
- Under behandling med VANFLYTA skal serumelektrolytter kontrolleres, og evt. hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres efter behov.
- Undgå ikke-essentielle lægemidler, der forlænger QT-intervallet. Hvis disse ikke kan undgås, skal der foretages hyppig EKG-overvågning.
- Dosis af VANFLYTA skal nedsættes, når det anvendes samtidig med potente CYP3A-hæmmere.

For flere oplysninger henvises til produktresuméet.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i indlægssedlen, hvordan bivirkninger indberettes.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

VANFLYTA 17,7 mg filmovertrukne tabletter VANFLYTA 26,5 mg filmovertrukne tabletter quizartinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VANFLYTA
3. Sådan skal du tage VANFLYTA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er VANFLYTA?

VANFLYTA indeholder det aktive stof quizartinib. Det er en type lægemiddel mod kræft, der kaldes en 'proteinkinasehæmmer'. Lægemidlet anvendes sammen med kemoterapi til behandling af voksne med akut myeloid leukæmi (AML, en type blodkræft) med en mutation (ændring) i FLT3-genet kaldet 'FLT3-ITD'. Behandling med VANFLYTA kan muligvis fortsættes også efter en knoglemarvstransplantation, når patienterne er kommet sig tilstrækkeligt.

Din læge vil på forhånd teste dine kræftceller for ændringer i FLT3-genet og kigge efter FLT3-ITD-mutationer for at sikre, at VANFLYTA er det rigtige til dig.

Sådan virker VANFLYTA

Ved AML danner kroppen store mængder unormale hvide blodlegemer, der ikke modner og bliver til sunde celler. VANFLYTA virker ved at blokere aktiviteten af proteiner, der kaldes 'tyrosinkinaser', i disse unormale celler. Dette stopper eller sænker hastigheden af delingen og den ukontrollerede vækst af de unormale celler og hjælper umodne celler med at udvikle sig til normale celler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage VANFLYTA

Tag ikke VANFLYTA

- hvis du er allergisk over for quizartinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i VANFLYTA (angivet i punkt 6). Hvis du tror, du kan være allergisk, skal du spørge lægen til råds.
- hvis du er født med en hjertefejl, der kaldes 'langt QT-syndrom' (unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme).
- hvis du ammer (se 'Graviditet, amning og frugtbarhed').

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager VANFLYTA:

- hvis du har eller har haft hjerteproblemer, herunder arytmi (unormal hjerterytme), myokardieinfarkt (hjerteanfald) inden for 6 måneder, kongestivt hjertesvigt (hjertet pumper ikke kraftigt nok), ukontrolleret angina pectoris (brystsmerter) eller ukontrolleret hypertension (for højt blodtryk).
- hvis du har fået at vide, at du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet.
- hvis du tager lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet (uregelmæssig hjerterytme, se 'Brug af andre lægemidler sammen med VANFLYTA').
- hvis du tager stærke CYP3A-hæmmere (se 'Brug af andre lægemidler sammen med VANFLYTA').
- hvis du har eller har haft feber, hoste, brystsmerter, stakåndethed, træthed eller smerter ved vandladning.

Overvågning i løbet af behandlingen med VANFLYTA

Blodprøver

Din læge vil tage regelmæssige blodprøver i løbet af behandlingen med VANFLYTA for at kontrollere dine blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) og elektrolytter (salte, såsom natrium, kalium, magnesium calcium, chlorid og bicarbonat i blodet). Din læge vil kontrollere dine elektrolytter oftere, hvis du oplever diarré eller opkastning.

Elektrokardiogram

Lægen vil før og under din behandling kontrollere dit hjerte med et elektrokardiogram (EKG) for at sikre, at dit hjerte slår normalt. Der vil blive taget EKG'er hver uge indledningsvis og mindre hyppigt derefter, alt efter hvad din læge beslutter. Din læge vil kontrollere dit hjerte hyppigere, hvis du tager andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet (se 'Brug af andre lægemidler sammen med VANFLYTA').

Infektioner hos patienter i alderen over 65 år

Ældre patienter har øget risiko for meget alvorlige infektioner sammenlignet med yngre patienter, især i den tidlige behandlingsperiode. Hvis du er over 65 år, vil du blive overvåget tæt for forekomst af alvorlige infektioner, mens behandlingen sættes i gang.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år, da der ikke er tilstrækkelig information om anvendelse til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med VANFLYTA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder håndkøbslægemidler, vitaminer, antacider (lægemidler mod halsbrand og mavesyre) og kosttilskud. Dette skyldes, at nogle lægemidler kan påvirke den måde, VANFLYTA virker på.

Især følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger med VANFLYTA ved at øge niveauet af dette lægemiddel i blodet:

- visse lægemidler, der anvendes til at behandle svampeinfektioner – såsom itraconazol, posaconazol eller voriconazol,
- visse antibiotika – såsom clarithromycin eller telithromycin,
- nefazodon, et lægemiddel, der anvendes til at behandle svær depression.

Følgende lægemidler kan reducere virkningen af VANFLYTA:

- visse lægemidler, der anvendes til at behandle tuberkulose – såsom rifampicin,
- visse lægemidler, der anvendes til at behandle krampeanfald eller epilepsi – såsom carbamazepin, primidon, phenobarbital eller phenytoin,
- visse lægemidler, der anvendes til at behandle prostatakræft – såsom apalutamid og enzalutamid,
- mitotan – et lægemiddel, der anvendes til at behandle symptomer på tumorer i binyrerne,
- bosentan – et lægemiddel, der anvendes til at behandle højt blodtryk i lungerne (pulmonal arteriel hypertension),
- prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, der anvendes mod angst og let depression.

Visse lægemidler, der anvendes til at behandle hiv, kan enten øge risikoen for bivirkninger ved VANFLYTA (f.eks. ritonavir) eller mindske VANFLYTAs virkning (f.eks. efavirenz eller etravirin).

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Samtidig administration af VANFLYTA og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet, kan øge risikoen for QT-forlængelse yderligere. Eksempler på lægemidler, der forlænger QT-intervallet, indbefatter, men er ikke begrænset til antifungale azoler, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyclin, moxifloxacin, atovaquon, prochlorperazin og tacrolimus.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Du må ikke tage VANFLYTA under graviditeten. Det skyldes, at det kan skade dit ufødte barn. Kvinder, som kan blive gravide, skal have foretaget en graviditetstest inden for 7 dage, før de tager dette lægemiddel.

Kvinder skal bruge sikker prævention under behandling med VANFLYTA og i mindst 7 måneder, efter behandlingen er stoppet. Mænd skal bruge sikker prævention under behandling med VANFLYTA og i mindst 4 måneder, efter behandlingen er stoppet.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med VANFLYTA og i mindst 5 uger efter behandlingens ophør. Det skyldes, at det er ukendt, om VANFLYTA udskilles i din modermælk (se 'Tag ikke VANFLYTA').

Hvis du ammer, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Frugtbarhed

VANFLYTA kan muligvis nedsætte frugtbarheden hos kvinder og mænd. Du bør tale med lægen om dette, før du starter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at VANFLYTA vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage VANFLYTA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget VANFLYTA skal der tages

Din læge eller apotekspersonalet vil fortælle dig, præcist hvor meget VANFLYTA du skal tage. Du må ikke ændre din dosis eller stoppe med at tage VANFLYTA uden først at tale med din læge.

Startdosis er normalt 35,4 mg (to 17,7 mg tabletter) én gang dagligt i 2 uger i løbet af hver kemoterapicyklus. Den maksimale anbefalede dosis er 53 mg én gang dagligt.

Lægen kan til en start ordinere en lavere dosis på én 17,7 mg tablet én gang dagligt, hvis du tager visse andre lægemidler.

Når din kemoterapi er fuldført, kan lægen eventuelt ændre din dosis til én 26,5 mg tablet én gang dagligt i 2 uger og herefter øge din dosis til 53 mg (to 26,5 mg tabletter) én gang dagligt fremadrettet afhængig af, hvordan du reagerer på VANFLYTA.

Din læge kan afbryde behandlingen midlertidigt eller ændre din dosis baseret på blodprøver, bivirkninger eller andre lægemidler, du eventuelt tager.

Din læge vil afbryde din behandling, hvis du skal have en stamcelletransplantation. Lægen vil fortælle dig, hvornår du skal stoppe med at tage dit lægemiddel, og hvornår du igen kan begynde at tage det.

Sådan tages dette lægemiddel

- Tag VANFLYTA via munden - enten sammen med eller uden mad.
- Tag VANFLYTA på ca. det samme tidspunkt hver dag. Det vil hjælpe dig med huske at tage dit lægemiddel.
- Hvis du kaster op, efter du har taget lægemidlet, må du ikke tage flere tabletter før din næste planlagte dosis.

Så længe skal du tage VANFLYTA

Fortsæt med at tage VANFLYTA, så længe lægen siger, du skal. Lægen vil overvåge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere, at behandlingen fortsætter med at virke.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage VANFLYTA, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har taget for meget VANFLYTA

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, eller hvis en anden ved et uheld har taget dit lægemiddel, skal du straks kontakte lægen eller tage på hospitalet og medbringe denne indlægsseddel. Det kan være nødvendigt med medicinsk behandling.

Hvis du har glemt at tage VANFLYTA

Hvis du har glemt at tage VANFLYTA, skal du tage det så hurtigt som muligt den samme dag. Tag din næste dosis til sædvanlig tid næste dag.

Du må ikke tage en ekstra dosis (to doser samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage VANFLYTA

Hvis du stopper behandlingen med VANFLYTA, kan din tilstand forværres. Du må ikke holde op med at tage lægemidlet, medmindre lægen siger, du skal gøre det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- du føler dig svimmel, omtåget eller har det, som om du skal besvime. Dette kan være tegn på et hjerteproblem, der kaldes 'forlænget QT-interval' (unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme).
- har feber, hoste, bryst smerter, stakåndethed, er træt eller har smerter ved vandladning. Dette kan være tegn på en infektion eller febril neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer med feber).

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Stigning i alaninaminotransferase (unormale leverenzymresultater)
- Trombocytopeni (lave niveauer af blodplader)
- Anæmi (lave niveauer af røde blodlegemer)
- Neutropeni (lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer)
- Diarré
- Kvalme
- Mavesmerter
- Hovedpine
- Opkastning
- Ødem (hævelse af ansigt, arme og ben)
- Infektioner i de øvre luftveje (infektioner i næse og hals)
- Nedsat appetit
- Epistaksis (kraftige næseblødninger)
- Svampeinfektioner
- Herpesinfektioner
- Dyspepsi (fordøjelsesbesvær)
- Bakteriæmi (bakterier i blodet)

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Pancytopeni (lave niveauer af alle typer blodlegemer)

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hjertestop
- Ventrikelflimmer (farlige, uregelmæssige og ukoordinerede sammentrækninger i hjertets nedre kamre)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende

kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VANFLYTA indeholder:

- Aktivt stof: quizartinib
VANFLYTA 17,7 mg: Hver fillovertrukket tablet indeholder 17,7 mg quizartinib (som dihydrochlorid).
VANFLYTA 26,5 mg: Hver fillovertrukket tablet indeholder 26,5 mg quizartinib (som dihydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
VANFLYTA 17,7 mg:
Tabletterne: Hydroxypropylbetadex, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat
Fillovertræk: Hypromellose, talcum, triacetin, titandioxid
VANFLYTA 26,5 mg:
Tabletterne: Hydroxypropylbetadex, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat
Fillovertræk: Hypromellose, talcum, triacetin, titandioxid, gul jernoxid

Udseende og pakningsstørrelser

VANFLYTA 17,7 mg fillovertrukne tabletter (tabletter) er hvide, runde og præget med 'DSC 511' på den ene side. Fås i æsker, der indeholder 14 x 1 eller 28 x 1 fillovertrukne tabletter i perforerede enhedsdosisblister af aluminium/aluminium.

VANFLYTA 26,5 mg fillovertrukne tabletter (tabletter) er gule, runde og præget med 'DSC 512' på den ene side. Fås i æsker, der indeholder 14 x 1, 28 x 1 eller 56 x 1 fillovertrukne tabletter i perforerede enhedsdosisblister af aluminium/aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Daichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Fremstiller

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.