

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit

VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 17,7 mg kitsartinibia (dihydrokloridina).

VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26,5 mg kitsartinibia (dihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset, pyöreät, halkaisijaltaan 8,9 mm:n kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”DSC 511”.

VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaiset, pyöreät, halkaisijaltaan 10,2 mm:n kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”DSC 512”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

VANFLYTA on tarkoitettu yhdistelmähoitoon tavanomaisen sytarabiini- ja antrasykliini-induktiokemoterapian ja tavanomaisen sytarabiinikonsolidaatiokemoterapian kanssa sekä niiden jälkeiseen monoterapiana annettavaan VANFLYTA-ylläpitohoitoon aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu FLT3-ITD-positiivinen akuutti myeloinen leukemia (AML).

### 4.2 Annostus ja antotapa

VANFLYTA-hoidon saa aloittaa vain syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri.

Ennen VANFLYTA-valmisteen antamista AML-potilaiden FLT3-ITD-positiivinen tauti on vahvistettava käyttämällä tähän tarkoitettua CE-merkittyä *in vitro* -diagnostista (IVD) lääkinnällistä laitetta. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, FLT3-ITD-positiivinen AML on vahvistettava vaihtoehtoisella validoidulla menetelmällä.

Ennen hoidon aloittamista on tehtävä EKG-tutkimus ja korjattava elektrolyyttien poikkeavuudet (ks. kohta 4.4).

### Annostus

VANFLYTA-valmistetta annetaan yhdessä tavanomaisen solunsalpaajahoidon kanssa annoksella 35,4 mg (2 × 17,7 mg) kerran päivässä 2 viikon ajan kussakin induktiohoidon syklissä. Potilaille, jotka saavuttavat täydellisen vasteen (CR) tai täydellisen vasteen, johon liittyy epätäydellinen hematologinen toipuminen (CRi), VANFLYTA-valmistetta annetaan 35,4 mg kerran päivässä 2 viikon ajan kussakin konsolidaatiokemoterapiahoidon syklissä. Tämän jälkeen VANFLYTA-valmistetta annetaan monoterapiana ylläpito-hoidossa aloitusannoksella 26,5 mg kerran päivässä. Ylläpitoannos suurennetaan 2 viikon jälkeen 53 mg:aan (2 × 26,5 mg) kerran päivässä, jos Friderician kaavalla korjattu QT-aika (QTcF-aika) on ≤ 450 ms (ks. taulukko 2 ja kohta 4.4). Monoterapiana annettavaa ylläpitohoitoa voidaan jatkaa enintään 36 syklin ajan.

Ks. lisätiedot annostuksesta taulukoista 1–3.

**Taulukko 1: Annostus**

VANFLYTA-hoidon aloitus	Induktio <sup>a</sup>	Konsolidaatio <sup>b</sup>	Ylläpito
	Alkaen päivästä 8 (7 + 3 -hoito-ohjelmassa) <sup>c</sup>	Alkaen päivästä 6	Ylläpito-hoidon ensimmäinen päivä
<b>Annos</b>	35,4 mg kerran päivässä	35,4 mg kerran päivässä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aloitusannoksella 26,5 mg kerran päivässä 2 viikon ajan, jos QTcF-aika on ≤ 450 ms.</li> <li>2 viikon jälkeen, jos QTcF-aika on ≤ 450 ms, annosta suurennetaan 53 mg:aan kerran päivässä.</li> </ul>
<b>Kesto (28 vrk:n syklit)</b>	2 viikkoa kussakin syklissä	2 viikkoa kussakin syklissä	Kerran päivässä ilman taukoja syklien välissä enintään 36 syklin ajan.

<sup>a</sup> Potilaille voidaan antaa enintään 2 sykliä induktiohoitoa.

<sup>b</sup> Potilaille voidaan antaa enintään 4 sykliä konsolidaatiohoitoa.

<sup>c</sup> Jos induktiohoidon toisessa syklissä käytetään 5 + 2 -hoito-ohjelmaa, VANFLYTA-hoito aloitetaan päivänä 6.

### *Hematopoeettisten kantasolujen siirto*

Jos potilaalle tehdään hematopoeettisten kantasolujen siirto, VANFLYTA-hoito on lopetettava 7 päivää ennen esihoidon alkamista. Kantasolusiirron päätyttyä VANFLYTA-hoitoa voidaan valkosolumäärän perusteella jatkaa edellä annettuja annossuosituksia noudattaen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan sellaisille potilaille, joiden hematologinen toipuminen on riittävää ja joilla on asteen ≤ 2 käänteishyljintätauti (GVHD), joka ei vaadi uuden systeemisen GVHD-hoidon aloittamista 21 päivän kuluessa.

### *Annosmuutokset*

VANFLYTA-hoidon saa aloittaa vain, jos QTcF-aika on ≤ 450 ms (ks. kohta 4.4).

Suosittelut annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi, ks. taulukko 2. Annosmuutokset haittavaikutusten ja/tai samanaikaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien käytön vuoksi, ks. taulukko 3.

**Taulukko 2: Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä**

Haittavaikutus	Suosittelut toimenpide
QTcF-aika 450–480 ms (aste 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka samalla VANFLYTA-annoksella.</li> </ul>

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Suosittelut toimenpiteet</b>
QTcF-aika 481–500 ms (aste 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pienennä VANFLYTA-annosta (ks. taulukko 3) keskeyttämättä hoitoa.</li> <li>• Vaihda takaisin edelliseen VANFLYTA-annokseen seuraavassa syklistä, jos QTcF-aika on laskenut arvoon &lt; 450 ms. Seuraa potilasta huolellisesti QT-ajan pidentymisen varalta ensimmäisen suurennetulla annoksella annetun syklin ajan.</li> </ul>
QTcF-aika $\geq$ 501 ms (aste 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä VANFLYTA-hoito.</li> <li>• Jatka VANFLYTA-hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 3), kun QTcF-aika on palannut arvoon &lt; 450 ms.</li> <li>• Älä suurenn annosta 53 mg:aan kerran päivässä ylläpito-hoidon aikana, jos potilaan QTcF-aika oli &gt; 500 ms induktio- ja/tai konsolidaatiohoidon aikana ja sen epäiltiin liittyneen VANFLYTA-hoitoon. Jatka annoksella 26,5 mg kerran päivässä.</li> </ul>
QTcF-aika palaa arvoon $\geq$ 501 ms (aste 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta VANFLYTA-hoito pysyvästi, jos QTcF-aika &gt; 500 ms toistuu asianmukaisesta annoksen pienentämisestä ja muiden riskitekijöiden (esim. seerumin elektrolyyttien poikkeavuuksien tai samanaikaisten QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden) korjaamisesta/eliminoimisesta huolimatta.</li> </ul>
Kääntyvien kärkien takykardia, monimuotoinen kammiotakykardia, henkeä uhkaavan rytmihäiriön merkkejä/oireita (aste 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta VANFLYTA-hoito pysyvästi.</li> </ul>
Asteen 3 tai 4 ei-hematologiset haittavaikutukset	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä VANFLYTA-hoito.</li> <li>• Jatka hoitoa edellisellä annoksella, jos haittavaikutuksen vaikeusaste lieventyy asteeseen <math>\leq</math> 1.</li> <li>• Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 3), jos haittavaikutuksen vaikeusaste lieventyy asteeseen &lt; 3.</li> <li>• Lopeta hoito pysyvästi, jos asteen 3 tai 4 haittavaikutus jatkuu yli 28 päivää ja sen epäillään liittyvän VANFLYTA-hoitoon.</li> </ul>
Pitkään jatkuva asteen 4 neutropenia tai trombosytopenia ilman aktiivista luuydinsairautta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pienennä annosta (ks. taulukko 3).</li> </ul>

Vaikeusasteet perustuvat NCI CTCAE -haittavaikutuskriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioon 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

*Annosmuutokset haittavaikutusten ja/tai samanaikaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien käytön vuoksi.*

**Taulukko 3: Annosmuutokset hoitovaiheen mukaan haittavaikutusten ja/tai VANFLYTA-hoidon aikaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien käytön yhteydessä**

Hoitovaihe	Täysi annos	Annoksen pienentäminen		
		Haittavaikutus	Samanaikainen voimakkaiden CYP3A:n estäjien käyttö	Haittavaikutus ja samanaikainen voimakkaiden CYP3A:n estäjien käyttö
Induktio tai konsolidaatio	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Keskeytä
Ylläpito (ensimmäiset 2 viikkoa)	26,5 mg	Keskeytä	17,7 mg	Keskeytä
Ylläpito (2 viikon jälkeen)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

#### *Annoksen unohtuminen tai oksentaminen*

Jos VANFLYTA-annos unohtuu tai sitä ei oteta tavanomaiseen aikaan, potilaan on otettava annos mahdollisimman pian saman päivän aikana ja jatkettava sen jälkeen hoitoa normaalin aikataulun mukaisesti seuraavana päivänä. Potilaan ei pidä ottaa kahta annosta samana päivänä.

Jos potilas oksentaa VANFLYTA-annoksen ottamisen jälkeen, potilaan ei pidä ottaa uutta annosta samana päivänä vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

VANFLYTA-valmistetta ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C), koska sen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

VANFLYTA-valmistetta ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna), koska sen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

##### *Pediatriset potilaat*

VANFLYTA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

VANFLYTA on tarkoitettu suun kautta annettavaksi.

Tabletit on otettava suurin piirtein samaan aikaan joka päivä, ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.4).
- Imetys (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### QT-ajan pidentyminen

Kitsartinibin käyttöön on liittynyt QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.8). QT-ajan pidentyminen saattaa lisätä kammioarytmioiden tai kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Potilaita, joilla oli synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä ja/tai aiemmin todettu kääntyvien kärkien takykardia, ei otettu mukaan kitsartinibin kliiniseen kehitysohjelmaan. VANFLYTA-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä.

VANFLYTA-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on merkittävä QT-ajan pidentymisen riski. Tällaisia ovat potilaat, joilla on kontrolloimaton tai merkittävä kardiovaskulaarinen sairaus (esim. aiemmin todettu toisen tai kolmannen asteen haarakatkos (ilman tahdistinta), 6 kuukauden sisällä esiintynyt sydäninfarkti, kontrolloimaton angina pectoris, kontrolloimaton hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiemmin todettu kliinisesti merkittävä kammioarytmia tai kääntyvien kärkien takykardia) sekä potilaat, jotka saavat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Elektrolyytit on pidettävä viitealueella (ks. kohta 4.2).

VANFLYTA-hoitoa ei saa aloittaa, jos QTcF-aika on yli 450 ms.

Induktio- ja konsolidaatiohoidoissa EKG-tutkimus on tehtävä ennen kitsartinibihoidon aloittamista sekä kerran viikossa tai useammin hoidon aikana, kliinisen tarpeen mukaan.

Ylläpito-hoidossa EKG-tutkimus on tehtävä ennen hoidon aloittamista, kerran viikossa hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen jälkeisen ensimmäisen kuukauden ajan, ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Ylläpito-hoidon aloitusannosta ei saa suurentaa, jos QTcF-aika on yli 450 ms (ks. taulukko 1).

VANFLYTA-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan QT-ajan pidentyminen, johon liittyy henkeä uhkaavan rytmihäiriön merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.2).

QT-ajan tavallista tiheämpi EKG-seuranta on tarpeen potilaille, joilla on merkittävä QT-ajan pidentymisen ja kääntyvien kärkien takykardian riski.

Elektrolyyttiarvoja on seurattava ja hypokalemia ja hypomagnesemia korjattava ennen VANFLYTA-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana. Tavallista tiheämpi elektrolyytti- ja EKG-seuranta on tarpeen potilaille, joilla esiintyy ripulia ja oksentelua.

#### *EKG-seuranta QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita käytettäessä*

Tavallista tiheämpi EKG-seuranta on tarpeen potilaille, jotka saavat VANFLYTA-hoidon aikana lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5).

#### *Samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa*

VANFLYTA-annosta on pienennettävä samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa, sillä ne saattavat lisätä kitsartinibialtistusta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Infektiot iäkkäillä potilailla

Kitsartinibin käyttöön liittyneitä kuolemaan johtaneita infektioita on esiintynyt enemmän iäkkäillä (yli 65 vuoden ikäisillä) potilailla kuin nuoremmilla potilailla, etenkin hoidon alkuvaiheessa. Yli

65 vuoden ikäisiä potilaita on seurattava huolellisesti vaikeiden infektioiden varalta induktiohoidon aikana.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Eläinkokeiden perusteella VANFLYTA-valmisteen anto raskaana olevalle naiselle saattaa aiheuttaa haittaa alkion ja sikiölle. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta VANFLYTA-hoidon aloittamista edeltävän 7 vuorokauden sisällä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### Potilaskortti

Valmistetta määrävän lääkärin on keskusteltava VANFLYTA-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilas saa kunkin lääkemääräyksen yhteydessä (lääkevalmisteen pakkauksessa olevan) potilaskortin.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kitsartinibi ja sen aktiivinen metaboliitti AC886 metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n välityksellä *in vitro*.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus VANFLYTA-valmisteseen

##### *Voimakkaat CYP3A:n/P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjät*

Voimakkaan CYP3A:n/P-gp:n estäjän ketokonatsolin (200 mg kahdesti päivässä 28 päivän ajan) samanaikainen anto VANFLYTA-kerta-annoksen kanssa suurensi kitsartinibin huippupitoisuutta plasmassa ( $C_{max}$ ) 1,17-kertaisesti ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää pinta-alaa ( $AUC_{inf}$ ) 1,94-kertaisesti sekä pienensi AC886-metaboliitin  $C_{max}$ -arvoa 2,5-kertaisesti ja  $AUC_{inf}$ -arvoa 1,18-kertaisesti verrattuna VANFLYTA-valmisteen antoon yksinään. Vakaan tilan kitsartinibialtistuksen ( $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$ ) arvioitiin lisääntyvän 1,86-kertaisesti ja 1,96-kertaisesti ja vakaan tilan AC886-altistuksen ( $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$ ) vähentyvän 1,22-kertaisesti ja 1,17-kertaisesti. Lisääntynyt kitsartinibialtistus saattaa suurentaa toksisuuden riskiä.

Jos samanaikainen voimakkaiden CYP3A:n estäjien käyttö on välttämätöntä, VANFLYTA-annosta on pienennettävä alla olevan taulukon ohjeiden mukaisesti. Ks. lisätiedot annoksen muuttamisesta taulukosta 3 kohdassa 4.2.

<b>Täysi annos</b>	<b>Annoksen pienentäminen samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa</b>
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Voimakkaita CYP3A:n/P-gp:n estäjiä ovat esimerkiksi itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, nefatsodoni, telitromysiini ja retroviruslääkkeet (Tietty HIV-lääkkeet saattavat joko lisätä VANFLYTA-valmisteen haittavaikutusten riskiä [esim. ritonaviiri] tai heikentää VANFLYTA-valmisteen tehoa [esim. efavirensi tai etraviriini]).

##### *Kohtalaiset CYP3A:n estäjät*

Kohtalaisen CYP3A:n estäjän flukonatsolin (200 mg kahdesti päivässä 28 päivän ajan) samanaikainen anto VANFLYTA-kerta-annoksen kanssa suurensi kitsartinibin ja AC886-metaboliitin  $C_{max}$ -arvoja 1,11-kertaisesti ja 1,02-kertaisesti ja  $AUC_{inf}$ -arvoja 1,20-kertaisesti ja 1,14-kertaisesti. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Annoksen muuttamista ei suositella.

#### *Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A:n indusoijat*

Kohtalaisen CYP3A:n indusoijan efavirensin (aloitushoito 600 mg:lla kerran päivässä 14 päivän ajan) samanaikainen anto VANFLYTA-kerta-annoksen kanssa pienensi kitsartinibin  $C_{\max}$ -arvoa noin 1,18-kertaisesti ja  $AUC_{\text{inf}}$ -arvoa noin 9,7-kertaisesti verrattuna VANFLYTA-valmisteen antoon yksinään. AC886-metaboliitin  $C_{\max}$ -arvo pieneni noin 3,1-kertaisesti ja  $AUC_{\text{inf}}$ -arvo noin 26-kertaisesti (ks. kohta 5.2).

Kitsartinibialistuksen väheneminen saattaa heikentää tehoa. VANFLYTA-valmisteen samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n indusoiden kanssa on vältettävä.

Voimakkaita CYP3A4:n indusoidia ovat esimerkiksi apalutamidi, karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenytoiini, rifampisiini ja tietyt rohdosvalmisteet, kuten mäkikuisma (*Hypericum perforatum*). Kohtalaisia CYP3A4:n indusoidia ovat esimerkiksi efavirensi, bosentaani, etraviriini, fenobarbitaali ja primidoni.

#### *QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet*

VANFLYTA-valmisteen samanaikainen käyttö muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä QT-ajan pidentymisen ilmaantuvuutta entisestään. QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita ovat esimerkiksi atsolisieniläkkeet, ondansetroni, granisetroni, atsitromysiini, pentamidiini, doksisykliini, moksifloksasiini, atovakoni, proklooriperatsiini ja takrolimuusi. Varovaisuutta on noudatettava, kun QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti VANFLYTA-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.4).

#### *Mahahappoa vähentävät lääkeaineet*

Protonipumpun estäjä lansopratsoli pienensi kitsartinibin  $C_{\max}$ -arvoa 1,16-kertaisesti ja  $AUC_{\text{inf}}$ -arvoa 1,05-kertaisesti. Tätä kitsartinibin imeytymisen vähentymistä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Annoksen muuttamista ei suositella.

#### VANFLYTA-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### *P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatit*

Kitsartinibin ja P-gp:n substraatti dabigatraanieteksilaaatin samanaikainen anto suurensi kokonais- ja vapaan dabigatraanin  $C_{\max}$ -arvoja 1,12-kertaisesti ja 1,13-kertaisesti ja  $AUC_{\text{inf}}$ -arvoja 1,13-kertaisesti ja 1,11-kertaisesti (ks. kohta 5.2). Kitsartinibi on heikko P-gp:n estäjä, eikä annoksen muuttamista suositella, kun P-gp:n substraatteja annetaan samanaikaisesti VANFLYTA-valmisteen kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta VANFLYTA-hoidon aloittamista edeltävän 7 vuorokauden sisällä.

Kitsartinibin anto raskaana oleville naisille saattaa aiheuttaa haittaa alkion ja sikiölle (ks. kohta 5.3). Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

### Raskaus

Kitsartinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella kitsartinibin anto raskaana oleville naisille saattaa aiheuttaa alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3).



VANFLYTA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kitsartinibi tai sen aktiiviset metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetettävään vauvaan kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi naisten ei pidä imettää VANFLYTA-hoidon aikana eikä vähintään 5 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

VANFLYTA-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella naisten ja miesten hedelmällisyys saattaa heikentyä VANFLYTA-hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

VANFLYTA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat ALAT-arvon nousu (58,9 %), verihiutalemäärän lasku (40,0 %), hemoglobiinipitoisuuden lasku (37,4 %), ripuli (37,0 %), pahoinvointi (34,0 %), vatsakipu (29,4 %), päänsärky (27,5 %), oksentelu (24,5 %) ja neutrofiilimäärän lasku (21,9 %).

Yleisimmät asteen 3 tai 4 haittavaikutukset olivat verihiutalemäärän lasku (40 %), hemoglobiinipitoisuuden lasku (35,5 %), neutrofiilimäärän lasku (21,5 %), alaniiniaminotransferaasipitoisuuden nousu (12,1 %), bakteremia (7,2 %) ja sieni-infektiot (5,7 %). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset VANFLYTA-ryhmässä olivat neutropenia (3,0 %) sieni-infektiot (2,3 %) ja herpesinfektiot (2,3 %). Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia olivat sieni-infektiot (0,8 %) ja sydämenpysähdys (0,4 %).

Yleisimmät VANFLYTA-hoidon keskeyttämiseen liittyneet haittavaikutukset olivat neutropenia (10,6 %), trombosytopenia (4,5 %) ja pidentynyt QT-aika EKG-tutkimuksessa (2,6 %). Yleisimmät annoksen pienentämiseen liittyneet haittavaikutukset olivat neutropenia (9,1 %), trombosytopenia (4,5 %) ja pidentynyt QT-aika EKG-tutkimuksessa (3,8 %).

Yleisin VANFLYTA-hoidon pysyvään lopettamiseen liittynyt haittavaikutus oli trombosytopenia (1,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

VANFLYTA-valmisteen turvallisuutta arvioitiin QuANTUM-First-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus aikuispotilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu FLT3-ITD-positiivinen AML.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavia yleisyysluokkia käyttäen: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 4: Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Kaikki asteet %</b>	<b>Aste 3 tai 4 %</b>	<b>Yleisyyssluokka (kaikki asteet)</b>
<b>Infektiot</b>			
Ylähengitystieinfektiot <sup>a</sup>	18,1	1,9	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot <sup>b</sup>	15,1	5,7	Hyvin yleinen
Herpesinfektiot <sup>c</sup>	14,0	3,0	Hyvin yleinen
Bakteremia <sup>d</sup>	11,3	7,2	Hyvin yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Trombosytopenia <sup>e</sup>	40,0	40,0	Hyvin yleinen
Anemia <sup>e</sup>	37,4	35,5	Hyvin yleinen
Neutropenia <sup>e</sup>	21,9	21,5	Hyvin yleinen
Pansytopenia	2,6	2,3	Yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Ruokahalun heikentyminen	17,4	4,9	Hyvin yleinen
<b>Hermosto</b>			
Päänsärky <sup>f</sup>	27,5	0	Hyvin yleinen
<b>Sydän</b>			
Sydämenpysähdys <sup>g</sup>	0,8	0,4	Melko harvinainen
Kammiovärinä <sup>g</sup>	0,4	0,4	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Nenäverenvuoto	15,1	1,1	Hyvin yleinen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Ripuli <sup>h</sup>	37,0	3,8	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	34,0	1,5	Hyvin yleinen
Vatsakipu <sup>i</sup>	29,4	2,3	Hyvin yleinen
Oksentelu	24,5	0	Hyvin yleinen
Dyspepsia	11,3	0,4	Hyvin yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>			
ALAT-arvon nousu <sup>e</sup>	58,9	12,1	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Turvotus <sup>j</sup>	18,9	0,4	Hyvin yleinen
<b>Tutkimukset</b>			
Pidentynyt QT-aika EKG-tutkimuksessa <sup>k</sup>	14,0	3,0	Hyvin yleinen

Tavanomainen solunsalpaajahoito = sytarabiini (sytosiinarabinosidi) ja antrasykliini (daunorubisiini tai idarubisiini).

<sup>a</sup> Ylähengitystieinfektiot käsittää seuraavat termit: ylähengitystieinfektio, nenänielutulehdus, sivuontelotulehdus, nuha, risatulehdus, suunielutulehdus, bakteeriperäinen nielutulehdus, nielurisatulehdus, virusperäinen nielutulehdus ja akuutti sivuontelotulehdus.

<sup>b</sup> Sieni-infektiot käsittää seuraavat termit: suun kandidiaasi, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, sieni-infektio, ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi, aspergilloosi, alahengitysteiden sieni-infektio, suun sieni-infektio, kandidiaasi, ihon sieni-infektio, mukormykoosi, suunielun kandidiaasi, suun aspergilloosi, maksan sieni-infektio, hepatospleeninen kandidiaasi, kynsisilsa, fungemia, systeeminen kandidiaasi ja systeeminen sieni-infektio.

<sup>c</sup> Herpesinfektiot käsittää seuraavat termit: huuliherpes, vyöruusu, herpesinfektio, yskänrokko, ihmisen herpesvirus 6 -infektio, sukupuolielinherpes ja herpesihottuma.

<sup>d</sup> Bakteremia käsittää seuraavat termit: bakteremia, klebsiellabakteremia, stafylokokkibakteremia, enterokokkibakteremia, streptokokkibakteremia, laitteeseen liittyvä bakteremia, Escherichia-bakteremia, korynebakteeribakteremia ja Pseudomonas-bakteremia.

<sup>e</sup> Termit perustuvat laboratoriotutkimusten tietoihin.

<sup>f</sup> Päänsärky käsittää seuraavat termit: päänsärky, jännityspäänsärky ja migreeni.

<sup>g</sup> Yhdellä tutkittavalla esiintyi kaksi tapahtumaa (kammiovärinä ja sydämenpysähdys).

<sup>h</sup> Ripuli käsittää seuraavat termit: ripuli ja veriripuli.

<sup>i</sup> Vatsakipu käsittää seuraavat termit: vatsakipu, ylävatsakipu, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, alavatsakipu ja maha-suolikanavan kipu.

<sup>j</sup> Turvotus käsittää seuraavat termit: perifeerinen edeema, kasvojen edeema, edeema, nesteylikuormitus, yleistynyt edeema, perifeerinen turvotus, paikallinen edeema ja kasvojen turvotus.

<sup>k</sup> Pidentynyt QT-aika EKG-tutkimuksessa käsittää seuraavat termit: pidentynyt QT-aika EKG-tutkimuksessa ja poikkeava QT-aika EKG-tutkimuksessa.

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### *Sydän*

Kitsartinibi pidentää QT-aikaa EKG-tutkimuksessa. Hoidon aikana ilmennyt minkä tahansa asteen QT-ajan pidentymistä raportoitiin 14,0 %:lla ja vähintään 3. asteen QT-ajan pidentymistä 3,0 %:lla VANFLYTA-hoitoa saaneista potilaista. QT-ajan pidentyminen liittyi annoksen pienentämiseen 10 potilaalla (3,8 %), hoidon keskeyttämiseen 7 potilaalla (2,6 %) ja hoidon lopettamiseen 2 potilaalla (0,8 %). Yli 500 millisekunnin QTcF-aikoja havaittiin 2,3 %:lla potilaista EKG-tietojen keskitetyn arvioinnin perusteella. Kahdella VANFLYTA-hoitoa saaneella potilaalla (0,8 %) esiintyi sydämenpysähdys, johon liittyi rekisteröity kammiovärinä. Toinen tapahtumista johti kuolemaan, ja molempiin tapahtumiin liittyi vaikea hypokalemia. Potilaille on tehtävä EKG-tutkimus ja potilaiden elektrolyyttiarvoja on seurattava ja hypokalemia ja hypomagnesemia korjattava ennen VANFLYTA-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana. Annoksen muuttaminen potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika, ks. kohta 4.2.

### Muut erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Kitsartinibin käyttöön liittyneitä kuolemaan johtaneita infektioita on esiintynyt enemmän iäkkäillä (yli 65 vuoden ikäisillä) potilailla kuin nuoremmilla potilailla (13 % vs. 5,7 %), etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Yli 65 vuoden ikäisiä potilaita on seurattava huolellisesti vaikeiden infektioiden varalta induktiohoidon aikana.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

VANFLYTA-valmisteeseen yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä. Merkittävässä yliannostuksessa hoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava tarpeen mukaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Lisäksi on tehtävä hematologinen arviointi ja EKG-seuranta, määritettävä seerumin elektrolyyttipitoisuudet sekä huomioitava samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet, jotka saattavat altistaa potilaan QT-ajan pidentymiselle ja/tai kääntyvien kärkien takykardialle. Potilaan hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX11

## Vaikutusmekanismi

Kitsartinibi on reseptorityrosiinikinaasi FLT3:n estäjä. Kitsartinibi ja sen päämetaboliitti AC886 sitoutuvat kilpailevasti suurella affiniteetilla FLT3:n adenosiinitrifosfaattia (ATP:tä) sitovaan taskuun. Kitsartinibi ja AC886 estävät FLT3:n kinaasitoimintaa estämällä reseptorin autofosforylaation, jolloin sen jälkeinen reseptorin signalointi ja FLT3-ITD-riippuvainen soluproliferaatio estyvät.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Sydämen sähköfysiologia*

QuANTUM-First-tutkimuksen altistus-vasteanalyysin avulla ennustettu pitoisuudesta riippuvainen QTcF-ajan pidentyminen kitsartinibin ylläpitohoidon aikaisella vakaan tilan  $C_{max}$ -pitoisuudella (53 mg:n annos) oli 24,1 ms (kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin yläraja: 26,6 ms).

## Kliininen teho ja turvallisuus

Kitsartinibin tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen verrattuna arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III tutkimuksessa QuANTUM-First. Tutkimukseen otettiin 539 aikuista 18–75 vuoden ikäistä potilasta (joista 25 % oli vähintään 65-vuotiaita), joilla oli äskettäin diagnosoitu FLT3-ITD-positiivinen AML. FLT3-ITD-status määritettiin prospektiivisesti kliiniselle tutkimukselle spesifisen testin avulla. Potilaat satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan kerran päivässä joko VANFLYTA-valmistetta 35,4 mg (n = 268) tai lumelääkettä (n = 271) kussakin syklissä 2 viikon ajan yhdessä tavanomaisen solunsalpaajahoidon (induktiohoidon ja sen jälkeisen, vasteen saavuttaneille potilaille annetun konsolidaatiohoidon) kanssa, minkä jälkeen potilaille annettiin ylläpitohoitona joko VANFLYTA-monoterapiaa (26,5 mg kerran päivässä 2 viikon ajan ja sen jälkeen 53 mg kerran päivässä) tai lumelääkettä enintään 36 syklin ajan (syklin pituus 28 vrk).

Potilaat saivat enintään 2 sykliä induktiokemoterapiaa, joissa annettiin joko daunorubisiinia tai idarubisiinia päivinä 1, 2 ja 3 sekä sytarabiinia 7 päivän ajan, ja sen jälkeen vasteen jälkeistä hoitoa, joka käsitti enintään 4 sykliä konsolidaatiokemoterapiaa ja/tai hematopoeettisten kantasolujen siirron. Konsolidaatiokemoterapia koostui sytarabiinista päivinä 1, 3 ja 5. Potilailla, joille tehtiin hematopoeettisten kantasolujen siirto, tutkimushoito keskeytettiin 7 vuorokautta ennen esihoidon alkamista. Ks. daunorubisiinin, idarubisiinin ja sytarabiinin annossuositukset kyseisistä valmisteyhteenvetoista.

Satunnaistetut hoitoryhmät olivat tasapainossa lähtötilanteen demografisten ominaisuuksien, sairausominaisuuksien ja ositustekijöiden suhteen. Potilaiden (n = 539) mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli 20–75 vuotta), ja kitsartinibiryhmän potilaista 26,1 % ja lumelääkeryhmän potilaista 24 % oli vähintään 65-vuotiaita. Potilaista 54,5 % oli naisia ja 45,5 % miehiä, 59,7 % valkoihaisia, 29,3 % aasialaisia, 1,3 % tummaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 9,7 % muiden rotujen edustajia. Potilaista 84 %:lla oli ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokitus 0 tai 1. Useimpien potilaiden (72,4 %) sytogeneettinen riskistatus oli kohtalainen lähtötilanteessa. FLT3-ITD-mutaation varianttialleelien esiintyvyys (VAF) oli 35,6 %:lla potilaista 3–25 %, 52,1 %:lla potilaista 25–50 % ja 12,1 %:lla potilaista yli 50 %.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS), joka määriteltiin aikana satunnaistamisesta mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan.

Tutkimuksessa kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi kitsartinibiryhmässä (ks. taulukko 5 ja kuva 1). Tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 39,2 kuukautta.

Kitsartinibi- ja lumelääkeryhmien välillä todettiin ero arvioituissa elossaolo-osuuksissa (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden, 24 kuukauden, 36 kuukauden ja 48 kuukauden aikapisteissä (ks. taulukko 5).

Täydellisen vasteen (CR) [95 %:n luottamusväli] osuus oli kitsartinibiryhmässä 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] ja lumelääkeryhmässä 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4].

**Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset QuANTUM-First-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen [ITT] populaatio)**

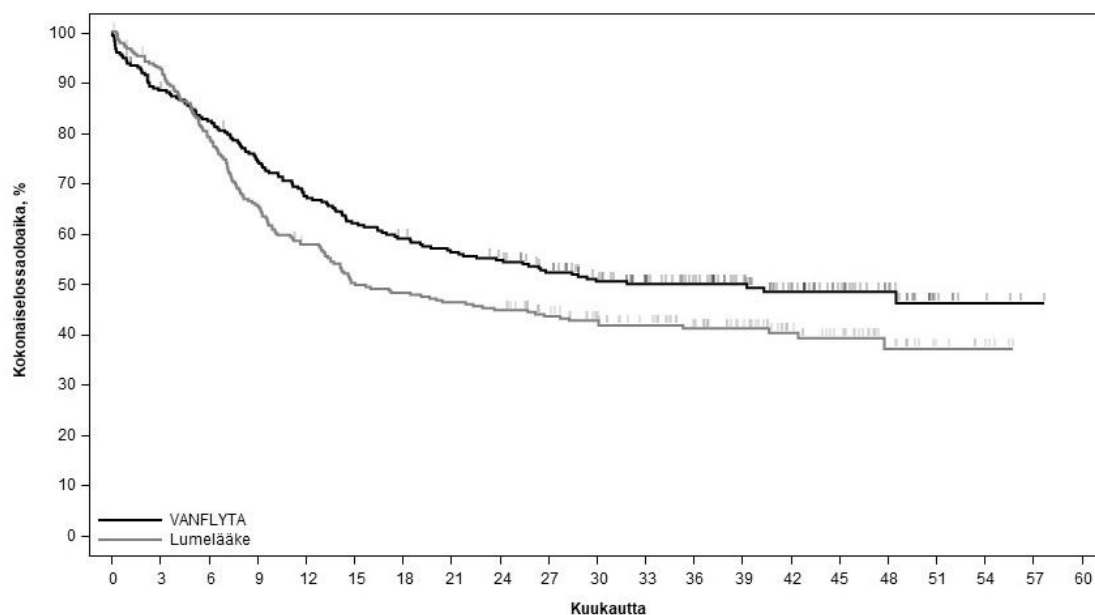
	<b>Kitsartinibi N = 268</b>	<b>Lumelääke N = 271</b>
<b>Kokonaiselossaoloaika (kuukautta)</b>		
Mediaani (95 %:n CI) <sup>a</sup>	31,9 (21,0, EA)	15,1 (13,2, 26,2)
Riskisuhde <sup>b</sup> suhteessa lumelääkkeeseen (95 %:n CI)	0,776 (0,615, 0,979)	
p-arvo (kaksisuuntainen stratifioitu log rank - testi)	0,0324	
<b>Elossaolo-osuus (%) (95 %:n CI)<sup>a</sup></b>		
12 kuukautta	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 kuukautta	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 kuukautta	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 kuukautta	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

CI = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa

<sup>a</sup> Kaplan-Meierin estimaatti

<sup>b</sup> Riskisuhde perustui ositettuun Coxin regressiomalliin.

**Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrät kokonaiselossaoloajalle QuANTUM-First-tutkimuksessa**



**Riskinalaisten lukumäärä**

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

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset VANFLYTA-valmisteen käytöstä akuutin myeloosin leukemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kitsartinibin ja sen aktiivisen metaboliitin, AC886:n, farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä aikuisilla tutkittavilla (kerta-annoksen jälkeen) ja potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu AML (vakaassa tilassa).

### Imeytyminen

Kitsartinibin tablettilääkemuodon absoluuttinen hyötyosuus oli 71 %. Terveille tutkittaville suun kautta paastotilassa annetun annoksen huippupitoisuutta edeltävän ajan ( $T_{max}$ ) mediaani oli kitsartinibilla noin 4 tuntia (vaihteluväli 2–8 tuntia) ja AC886-metaboliitilla 5–6 tuntia (vaihteluväli 4–120 tuntia).

Kitsartinibin anto ruoan kanssa terveille tutkittaville pienensi  $C_{max}$ -arvoa 1,09-kertaisesti, suurensi  $AUC_{inf}$ -arvoa 1,08-kertaisesti ja pidensi  $t_{max}$ -arvoa 2 tunnilla. Näitä muutoksia altistuksessa ei pidetä kliinisesti merkittävinä. VANFLYTA voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella äskettäin diagnosoiduilla AML-potilailla kitsartinibin ja AC886-metaboliitin  $C_{max}$ -arvojen geometriset keskiarvot (%CV) olivat arviolta 140 ng/ml (71 %) ja 163 ng/ml (52 %), ja  $AUC_{0-24h}$ -arvojen geometriset keskiarvot (%CV) olivat vastaavasti 2 680 ng•h/ml (85 %) ja 3 590 ng•h/ml (51 %) annoksella 35,4 mg/vrk vakaassa tilassa induktiohoidon aikana.

Konsolidaatiohoidon aikana annoksella 35,4 mg/vrk vakaassa tilassa kitsartinibin ja AC886-metaboliitin  $C_{max}$ -arvojen geometriset keskiarvot (%CV) olivat arviolta 204 ng/ml (64 %) ja 172 ng/ml (47 %), ja  $AUC_{0-24h}$ -arvojen geometriset keskiarvot (%CV) olivat vastaavasti 3 930 ng•h/ml (78 %) ja 3 800 ng•h/ml (46 %).

Ylläpito hoidon aikana annoksella 53 mg/vrk vakaassa tilassa kitsartinibin ja AC886-metaboliitin  $C_{max}$ -arvojen geometriset keskiarvot (%CV) olivat arviolta 529 ng/ml (60 %) ja 262 ng/ml (48 %) ja  $AUC_{0-24h}$ -arvojen geometriset keskiarvot (%CV) olivat vastaavasti 10 200 ng•h/ml (75 %) ja 5 790 ng•h/ml (46 %).

### Jakautuminen

Kitsartinibi ja AC886-metaboliitti sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin vähintään 99-prosenttisesti *in vitro*.

Kitsartinibin ja AC886-metaboliitin vereen ja plasmaan jakautumisen suhteet ovat pitoisuudesta riippuvaisia, mikä osoittaa punasoluihin jakautumisen olevan saturoituvaa. Kliinisesti oleellisilla plasmapitoisuuksilla kitsartinibin vereen ja plasmaan jakautumisen suhde on noin 1,3 ja AC886-metaboliitin noin 2,8. AC886-metaboliitin vereen ja plasmaan jakautumisen suhde riippuu myös hematokriitista, ja sillä on taipumus olla suurempi hematokriitin ollessa suuri.

Kitsartinibin jakautumistilavuuden geometrisen keskiarvon (%CV) terveillä tutkittavilla arvioitiin olevan 275 litraa (17 %).

### Biotransformaatio

Kitsartinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4- ja CYP3A5-välitteisesti hapettumalla *in vitro*. Tuloksena syntyvä aktiivinen AC886-metaboliitti metaboloituu niin ikään CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä. AC886-metaboliitin ja kitsartinibin vakaan tilan  $AUC_{0-24h}$ -arvojen suhde ylläpito hoidossa oli 0,57.

## Eliminaatio

Kitsartinibin ja AC886-metaboliitin efektiiviset puoliintumisajat ( $t_{1/2}$ ) (ja keskihajonta) äskettäin diagnosoiduilla potilailla olivat keskimäärin 81 tuntia (73) ja 136 tuntia (113). Kitsartinibin ja AC886-metaboliitin kumulaatiokertoimet ( $AUC_{0-24h}$ ) (ja keskihajonta) olivat keskimäärin 5,4 (4,4) ja 8,7 (6,8).

Kitsartinibi ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa maksan ja sapen kautta ja poistuvat pääasiassa ulosteen mukana (> 76,3 % suun kautta annetusta radioaktiivisesta annoksesta). Muuttumattoman kitsartinibin osuus ulosteeseen erittyneestä suun kautta annetusta radioaktiivisesta annoksesta oli noin 4 %. Vain pieni osa (< 2 %) radioaktiivisesta annoksesta eliminoitui munuaisten kautta.

Kitsartinibin kokonaispuhdistuman (CL) geometrinen keskiarvo (%CV) terveillä tutkittavilla oli arviolta 2,23 litraa (29 %).

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kitsartinibin ja AC886-metaboliitin kinetiikka oli lineaarista terveillä tutkittavilla annosalueella 26,5–79,5 mg ja AML-potilailla annosalueella 17,7–53 mg.

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä (18–91 vuotta), rodulla, sukupuolella, painolla tai munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinin puhdistuma 30–89 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kitsartinibi- ja AC886-altistukseen.

## Yhteisvaikutustutkimukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

### *Kuljettajaproteiinit*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat kitsartinibin olevan P-gp:n substraatti, mutta ei BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OAT2:n, MATE1:n tai MRP2:n substraatti. AC886 on BCRP:n substraatti, mutta ei OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n tai MRP2:n substraatti. Kitsartinibikerta-annoksen samanaikainen anto sekä CYP3A:ta että P-gp:tä voimakkaasti estävän ketokonatsolin kanssa kuitenkin suurensi kitsartinibin  $C_{max}$ -arvoa vain noin 1,17-kertaisesti, mikä viittaa siihen, että P-gp:hen kohdistuva vaikutus on minimaalinen. Koska annosta on muutettava samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa, joista monet ovat myös P-gp:n estäjiä, annosta ei tarvitse muuttaa erikseen P-gp:n estäjiä käytettäessä.

### *Uridiinidifosfaatti-glukuronosyylitransferaasi (UGT)1A1:n substraatit*

Kitsartinibi on UGT1A1:n estäjä. Estovaikutuksen arvioitu  $K_i$ -arvo *in vitro* on 0,78  $\mu$ M. Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella kitsartinibin ennustetaan suurentavan UGT1A1:n substraatti raltegraviriin  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$ -arvoja 1,03-kertaisesti, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

## Erytysryhmät

### *Maksan vajaatoiminta*

Kitsartinibin ja AC886-metaboliitin kerta-annoksen (26,5 mg) jälkeistä farmakokinetiikkaa verrattiin vaiheen I tutkimuksessa lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja maksan toiminnaltaan normaaleilla tutkittavilla. Kitsartinibi- ja AC886-altistus ( $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$ ) olivat samankaltaisia ( $\leq 30$  %:n ero) kaikissa ryhmissä. Maksan vajaatoiminta ei vaikuta kitsartinibin ja AC886-metaboliitin proteiineihin sitoutumiseen. Maksan vajaatoiminnalla ei näin ollen ole kliinisesti merkittävää vaikutusta kitsartinibi- ja AC886-altistukseen.

Annoksen muuttamista ei suositella lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin, joten VANFLYTA-valmisteen käyttöä tällaisille potilaille ei suositella.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma 30–89 ml/min) sairastavia AML-potilaita koskevan populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan munuaisten toiminta ei vaikuta kitsartinibin ja AC886-metaboliitin puhdistumaan. Lievällä ja keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei näin ollen ole kliinisesti merkittävää vaikutusta kitsartinibi- ja AC886-altistukseen. Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) sairastavia potilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin, joten VANFLYTA-valmisteen käyttöä tällaisille potilaille ei suositella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuustutkimuksissa kitsartinibi oli mutageeninen bakteereilla tehdyssä takaisinmutaatiotestissä, mutta ei nisäkässoluilla tehdyssä mutaatiotestissä (hiiren lymfooman tymidiinikinaasimääritys) eikä siirtogeenisillä jyräjyillä tehdyssä *in vivo* -mutaatiotestissä. Kitsartinibi ei ollut klastogeeninen eikä indusoinut polyploidisuutta kromosomipoikkeavuustestissä, eikä se ollut klastogeeninen tai aneugeeninen kerta-annosta koskevassa rottien luuytimen mikrotumatestissä. Rottien luuytimen *in vivo* -mikrotumatestin tulokset eivät olleet yhdenmukaisia 28 päivän toistuvan annon jälkeen. Suuremmalla kerta-annoksella tulokset olivat negatiivisia.

Kitsartinibilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin kuitenkin urosten ja naaraiden sukupuolielimiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Naarasrotilla havaittiin munasarjakystoja ja emättimen limakalvomuutoksia annoksilla, jotka vastasivat noin 10-kertaista ihmisen suositeltua annosta AUC-arvon perusteella. Naarasapinoilla havaittiin kohdun, munasarjojen ja emättimen atrofiaa annoksilla, jotka vastasivat noin 0,3-kertaista ihmisen suositeltua annosta AUC-arvon perusteella. Suurimmat annokset, joilla näitä muutoksia ei havaittu (NOAEL-arvot) olivat 1,5-kertainen ja 0,1-kertainen ihmisen suositeltu annos AUC-arvon perusteella. Urosrotilla havaittiin kivesten siementiehyiden rappeutumista ja siemensyöksyn estymistä annoksella, joka vastasi noin 8-kertaista ihmisen suositeltua annosta AUC-arvon perusteella. Urosapinoilla havaittiin kivesten itusolujen vajetta annoksella, joka vastasi noin 0,5-kertaista ihmisen suositeltua annosta AUC-arvon perusteella. NOAEL-arvot näille muutoksille olivat 1,4-kertainen ja 0,1-kertainen ihmisen suositeltu annos AUC-arvon perusteella. Neljän viikon toipumisjakson jälkeen kaikki nämä löydökset lukuun ottamatta naarasrottien emättimen limakalvomuutoksia olivat korjautuneet.

Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioivissa tutkimuksissa alkioiden ja sikiöiden kuolemia ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä havaittiin emolle toksisilla annoksilla. Sikiötoksisuutta (sikiöiden painon alentumista ja luuston luutumiseen kohdistuvia vaikutuksia) ja teratogeenisuutta (sikiöiden poikkeavuuksia mukaan lukien turvotusta) havaittiin annoksella, joka vastasi noin 3-kertaista ihmisen suositeltua annosta AUC-arvon perusteella. NOAEL-arvo näille muutoksille oli 0,5-kertainen ihmisen suositeltu annos AUC-arvon perusteella. Kitsartinibia pidetään mahdollisesti teratogeenisena.

#### Toksikologiset tutkimukset eläimillä

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin verta muodostavien elinten ja imukudoksen toksisuutta mukaan lukien perifeeristen verisolujen määrän laskua ja luuytimen solukkuuden vähentymistä, maksatoksisuutta mukaan lukien aminotransferaasien nousua, maksasolujen nekroosia ja kahtaistaitteisten kiteiden kerääntymistä (koirilla) sekä munuaistoksisuutta mukaan lukien tubulaarista basofiliaa ja kahtaistaitteisten kiteiden kerääntymistä (urosrotilla). Näitä muutoksia havaittiin annoksilla, jotka vastasivat 0,4-kertaista, 0,4-kertaista ja 9-kertaista ihmisen suositeltua annosta AUC-arvon perusteella. Vastaavat NOAEL-arvot olivat noin 0,1-kertainen, 0,1-kertainen ja 1,5-kertainen ihmisen suositeltu annos AUC-arvon perusteella.



## In vitro -tutkimukset ja farmakologista turvallisuutta koskevat tutkimukset eläimillä

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä kardiovaskulaarista farmakologista turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa kitsartinibin anto pidensi QT-aikaa annoksilla, jotka vastasivat noin 2-kertaista ihmisen suositeltua annosta (53 mg/vrk)  $C_{max}$ -arvon perusteella. NOAEL-arvo oli noin 0,4-kertainen ihmisen suositeltu annos  $C_{max}$ -arvon perusteella. Kitsartinibi esti pääasiassa  $I_{Ks}$ -kanavaa, enimmillään 67,5-prosenttisesti 2,9  $\mu$ M:n pitoisuudella. AC886 esti  $I_{Ks}$ -kanavaa enimmillään 26,9-prosenttisesti 2,9  $\mu$ M:n pitoisuudella. Pitoisuudella 3  $\mu$ M kitsartinibi ja AC886 estivät hERG-kanavia huomattavasti, 16,4- ja 12,0-prosenttisesti. Kitsartinibi ja AC886 eivät kumpikaan estäneet  $I_{Na}$ -,  $I_{Na-L}$ - ja  $I_{Ca-L}$ -kanavia testatuilla pitoisuuksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### *Tabletin ydin*

Hydroksipropyylibeetadeksi  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Magnesiumstearaatti

##### *Kalvopäällyste*

Hypromelloosi (E464)  
Talkki (E553b)  
Triasetiini (E1518)  
Titaanidioksidi (E171)

#### VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### *Tabletin ydin*

Hydroksipropyylibeetadeksi  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Magnesiumstearaatti

##### *Kalvopäällyste*

Hypromelloosi (E464)  
Talkki (E553b)  
Triasetiini (E1518)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Rei'itetty yksittäispakatut alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset.

VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pahvikotelot, jotka sisältävät 14 x 1 tai 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pahvikotelot, jotka sisältävät 14 x 1, 28 x 1 tai 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/23/1768/001-005

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen VANFLYTA-valmisteen saattamista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan luettuna viestintämedia, jakelumenettelyt ja ohjelman muut piirteet.

Koulutusohjelman tarkoitus on lisätä lääkkeen määrääjän ja potilaan/hoitajan tietoisuutta QTc-ajan pidentymiseen liittyvien vakavien lääkehaittavaikutusten riskistä sekä toimenpiteistä, joiden avulla kyseinen riski VANFLYTA-valmistetta saaville potilaille voidaan minimoida.

Myyntiluvan haltijan on kussakin jäsenvaltiossa, jossa VANFLYTA on myynnissä, huolehdittava siitä, että seuraava koulutuspaketti on kaikkien niiden terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden /

potilaita hoitavien henkilöiden saatavilla, joiden odotetaan määräävän, jakelevan ja käyttävän VANFLYTA-valmistetta, tai että koulutuspaketti jaetaan heille:

- lääkäreille tarkoitettu koulutuspaketti
- potilaille jaettava tietopaketti.

#### **Lääkäreille tarkoitettu koulutuspaketti:**

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille:

Opas terveydenhuollon ammattilaisille sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Kuvaus kitsartinibin käytössä esiintyneistä QTc-ajan pidentymiseen liittyvistä vakavista lääkehaittavaikutuksista
- Yksityiskohtainen kuvaus VANFLYTA-valmisteen suositellusta annostuksesta, mukaan lukien aloitusannos ja annoksen suurentamisen kriteerit
- Yksityiskohtainen kuvaus VANFLYTA-hoidon tilapäisestä keskeyttämisestä, annoksen pienentämisestä ja hoidon lopettamisesta QTc-ajan perusteella
- VANFLYTA-annoksen muuttaminen samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa
- Hoito muilla lääkevalmisteilla, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa
- EKG-seurannan tiheys
- Seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seuranta ja korjaaminen.

#### **Potilaille jaettava tietopaketti:**

- Pakkausseloste
- Potilaskortti:

Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Terveystieteen ammattilaisille suunnattu varoitus siitä, että VANFLYTA-hoito saattaa lisätä QTc-ajan pidentymiseen liittyvien vakavien lääkehaittavaikutusten riskiä
- Tärkeää tietoa potilaan hoidosta QTc-ajan pidentymiseen liittyen sellaisille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka eivät osallistu potilaan säännölliseen hoitoon
- Tärkeää tietoa potilaille / potilaita hoitaville henkilöille QTc-ajan pidentymiseen liittyvien vakavien lääkehaittavaikutusten merkeistä ja oireista sekä siitä, milloin hakeutua lääkärinhoitoon
- VANFLYTA-valmisteen määrääjän yhteystiedot.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
kitsartinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 17,7 mg kitsartinibia (dihydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1768/001 14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/23/1768/002 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

vanflyta 17,7 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VANFLYTA 17,7 mg tabletit  
kitsartinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
kitsartinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26,5 mg kitsartinibia (dihydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1768/003 14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/23/1768/004 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/23/1768/005 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

vanflyta 26,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VANFLYTA 26,5 mg tabletit  
kitsartinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## POTILASKORTTI

### POTILASKORTTI

#### VANFLYTA

##### kitsartinibi

- Pidä tämä kortti aina mukanas.
- Tämä kortti sisältää turvallisuutta koskevaa tärkeää tietoa, josta sinun on oltava tietoinen, ennen kuin otat VANFLYTA-valmistetta sekä VANFLYTA-hoidon aikana.
- Näytä tämä kortti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai kirurgille ennen mitä tahansa lääketieteellistä toimenpidettä tai hoitoa.

##### Potilaan tiedot

Potilaan nimi:

Syntymäaika:

Hätätapauksissa ota yhteys seuraavaan henkilöön:

Nimi:

Puhelinnumero:

##### Hoitoa koskevat tiedot

(Lääkäri tai potilas täyttää)

VANFLYTA-valmistetta määrätty seuraavalla kerran päivässä otettavalla annoksella:       mg

Hoito aloitettu:       /(KK/VV)

##### Lääkkeen määrääjän tiedot

(Lääkäri tai potilas täyttää)

Lisätietoja varten tai hätätapauksissa ota yhteys seuraavaan henkilöön:

Lääkärin nimi:

Puhelinnumero:

##### Tärkeää tietoa potilaalle

VANFLYTA voi aiheuttaa ”QT-ajan pidentymiseksi” kutsutun sydämen sähköisen toiminnan häiriön, joka saattaa aiheuttaa hengenvaarallisia sydämen rytmihäiriöitä. Siksi on erittäin tärkeää, että sydämesi sähköistä toimintaa seurataan säännöllisesti sydänsähkökäyrän (EKG-tutkimuksen) avulla.

##### Ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos:

- tunnet huimausta, heikotusta tai pyöräytystä
- huomaat muutoksia sydänrytmissäsi, kuten sydämentykytystä tai muita poikkeavuuksia sydämensykeessäsi. Saatat tuntea, että sydämesi lyö liian nopeasti, mutta myös muita, epämääräisempiä muutoksia.
- olet pyörtynyt tai menettänyt tajuntasi, vaikka tajunnanmenetys olisi kestänyt vain hetken, esim. muutamia sekunteja
- sinulla esiintyy ripulia tai oksentelua tai et kykene syömään tai juomaan riittävästi
- havaitset muita äkillisiä muutoksia voinnissasi
- muu kuin sinulle VANFLYTA-valmistetta määrännyt lääkäri muuttaa lääkitystäsi.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin otat VANFLYTA-valmistetta yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, ilman lääkemääräystä saadut lääkkeet ja ravintolisävalmisteet mukaan lukien, sillä ne saattavat lisätä QT-ajan pidentymisen riskiä.

### **Lue lisätiedot pakkausselosteesta.**

### **Tärkeää tietoa terveydenhuollon ammattilaisille**

VANFLYTA-hoitoon on liittynyt QT-ajan pidentymistä, joka saattaa lisätä kammioarytmioiden tai kääntyvien kärkien takykardian riskiä.

- Keskeytä VANFLYTA-hoito, jos QTcF-aika on  $\geq 501$  ms, ja lopeta hoito pysyvästi, jos potilaalla on lisäksi kääntyvien kärkien takykardia, monimuotoinen kammiotakykardia tai henkeä uhkaavan rytmihäiriön merkkejä/oireita. VANFLYTA on vasta-aiheinen potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä.
- Seuraa seerumin elektrolyyttejä VANFLYTA-hoidon aikana ja korjaa hypokalemia ja hypomagnesemia tarvittaessa.
- Vältä QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos käyttö on välttämätöntä, seuraa EKG:tä tiheästi.
- VANFLYTA-annosta on pienennettävä samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa.

### **Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. pakkausselosteesta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Daiichi-Sankyo (logo)

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

kitsartinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä VANFLYTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat VANFLYTA-valmistetta
3. Miten VANFLYTA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VANFLYTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä VANFLYTA on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä VANFLYTA on**

VANFLYTA-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on kitsartinibi. Se kuuluu ”proteiinikinaasin estäjiksi” kutsuttuihin syöpälääkkeisiin. Tätä lääkettä käytetään solunsalpaajahoidon yhteydessä aikuisille, jotka sairastavat akuuttia myelooista leukemiaa (AML, eräs verisyöpä), johon liittyy FLT3-geenin mutaatio (muutos) ”FLT3-ITD”. VANFLYTA-hoitoa voidaan jatkaa myös luuydinsiirron jälkeen, kun potilas on toipunut riittävästi.

Ennen hoidon aloittamista lääkäri tarkistaa testillä, onko syöpäsoluissasi FLT3-geenin muutoksia ja etsii niistä FLT3-ITD-mutaatioita. Näin varmistetaan, että VANFLYTA on sinulle sopiva hoito.

#### **Miten VANFLYTA toimii**

AML:ssä elimistö tuottaa suuria määriä poikkeavia valkosoluja, jotka eivät kypsy terveiksi soluiksi. VANFLYTA vaikuttaa estämällä ”tyrosiinikinaaseiksi” kutsuttujen proteiinien toimintaa näissä poikkeavissa soluissa. Tämä hidastaa tai estää poikkeavien solujen jakautumista ja hallitsematonta kasvua ja auttaa epäkypsiä soluja kehittymään normaaleiksi soluiksi.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat VANFLYTA-valmistetta**

#### **Älä ota VANFLYTA-valmistetta**

- jos olet allerginen kitsartinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy lääkäriltä neuvoa.
- jos sinulla on synnynnäinen ”pitkäsi QT -oireyhtymäksi” kutsuttu sydänsairaus (sydämen sähköisen toiminnan poikkeavuus, joka vaikuttaa sydämen rytmiin)

- jos imetät (ks. ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin otat VANFLYTA-valmistetta

- jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja, mukaan lukien sydämen rytmihäiriöitä, sydäninfarkti (sydänkohtaus) 6 kuukauden sisällä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sydän ei pumpkaa verta riittävän tehokkaasti), hallitsematon angina pectoris (rasitusrintakipu) tai hallitsematon hypertensio (liian korkea verenpaine)
- jos sinulle on kerrottu, että veresi kalium- tai magnesiumpitoisuus on alhainen
- jos otat lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa (aiheuttaa epäsäännöllistä sydämen rytmiä; ks. ”Muut lääkevalmisteet ja VANFLYTA”)
- jos otat voimakkaita CYP3A:n estäjiä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja VANFLYTA”)
- jos sinulla on tai on ollut kuumetta, yskää, rintakipua, hengenahdistusta, väsymystä tai virtsaamiskipua.

### **Seuranta VANFLYTA-hoidon aikana**

#### Verikokeet

Lääkäri tekee säännöllisiä verikokeita VANFLYTA-hoidon aikana seuratakseen verisolujasi (valkosoluja, punasoluja ja verihiutaleita) ja elektrolyyttejäsi (suoloja, kuten veren natriumia, kaliumia, magnesiumia, kalsiumia, kloridia ja bikarbonaattia). Lääkäri seuraa elektrolyyttiarvojasi useammin, jos sinulla esiintyy ripulia tai oksentelua.

#### Sydänsähkökäyrä

Lääkäri tarkistaa sydämesi toiminnan sydänsähkökäyrän (EKG-tutkimuksen) avulla ennen hoitoa ja sen aikana varmistakseen, että sydämesi lyö normaalisti. EKG-tutkimuksia tehdään aluksi viikoittain ja sitten harvemmin lääkärin harkinnan mukaan. Lääkäri seuraa sydämesi toimintaa useammin, jos otat muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja VANFLYTA”).

#### Infektiot yli 65-vuotiailla potilailla

Iäkkäillä potilailla on hyvin vakavien infektioiden suurempi riski verrattuna nuorempiin potilaisiin, varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Jos olet yli 65-vuotias, sinua seurataan huolellisesti vaikeiden infektioiden varalta induktiohoidon aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

### **Muut lääkevalmisteet ja VANFLYTA**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä – myös ilman lääkemääräystä saatuja lääkkeitä, vitamiineja, haponestolääkkeitä (närsykseen ja liikkahappoisuuteen) tai rohdosvalmisteita – sillä jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten VANFLYTA toimii.

Etenkin seuraavat lääkkeet saattavat lisätä VANFLYTA-hoidon haittavaikutusten riskiä suurentamalla sen pitoisuutta veressä:

- tietyt sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli
- tietyt antibiootit, kuten klaritromysiini tai telitromysiini
- nefatsodoni, joka on vakavan masennuksen hoitoon käytettävä lääke.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää VANFLYTA-valmisteen tehoa:

- tietyt tuberkuloosin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten rifampisiini
- tietyt kouristuskohtausten tai epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsipiini, primidoni, fenobarbitaali tai fenytoiini
- tietyt eturauhassyövän hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten apalutamidi ja entsalutamidi

- mitotaani, joka on lisämunuaiskasvaimien aiheuttamien oireiden hoitoon käytettävä lääke
- bosentaani, joka on korkean keuhkoverenpaineen (keuhkoverenpainetaudin) hoitoon käytettävä lääke
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on ahdistukseen ja lievään masennukseen käytettävä rohdosvalmiste.

Tietyt HIV:n hoitoon käytettävät lääkkeet saattavat joko lisätä haittavaikutusten riskiä (esim. ritonaviiri) tai heikentää VANFLYTA-valmisteen tehoa (esim. efavirensi tai etraviriini).

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

VANFLYTA-valmisteen samanaikainen käyttö muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä QT-ajan pidentymisen riskiä entisestään. QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita ovat esimerkiksi atsolisienilääkkeet, ondansetroni, granisetroni, atsitromysiini, pentamidiini, doksisykliini, moksifloksasiini, atovakoni, proklooriperatsiini ja takrolimuusi.

## **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

### Raskaus

Älä ota VANFLYTA-valmistetta raskauden aikana. Se voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti tämän lääkkeen käytön aloittamista edeltävän 7 vuorokauden sisällä.

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Imetys

Älä imetä VANFLYTA-hoidon aikana ja vähintään 5 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Ei tiedetä, kulkeutuuko VANFLYTA-valmistetta rintamaitoon (ks. ”Älä ota VANFLYTA-valmistetta”). Jos imetat, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Hedelmällisyys

VANFLYTA saattaa heikentää naisten ja miesten hedelmällisyyttä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

VANFLYTA ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## **3. Miten VANFLYTA-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon VANFLYTA-valmistetta otetaan**

Lääkäri kertoo sinulle tarkalleen, kuinka paljon VANFLYTA-valmistetta sinun pitää ottaa. Älä muuta annostasi tai lopeta VANFLYTA-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Hoito aloitetaan yleensä ottamalla 35,4 mg (kaksi 17,7 mg:n tablettia) kerran päivässä kahden viikon ajan kunkin solunsalpaajahoidon syklin aikana. Suurin suositeltu annos on 53 mg kerran päivässä.

Jos otat tiettyjä muita lääkkeitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän aloitusannoksen, joka on yksi 17,7 mg:n tabletti kerran päivässä.

Solunsalpaajahoidon päätyttyä lääkäri saattaa muuttaa annoksesi yhteen 26,5 mg:n tablettiin kerran päivässä kahden viikon ajaksi, ja sen jälkeen suurentaa annoksen 53 mg:aan (kahteen 26,5 mg:n tablettiin) kerran päivässä sen mukaan, miten reagoit VANFLYTA-hoitoon.

Lääkäri saattaa keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai muuttaa annostasi verikokeiden, haittavaikutusten tai mahdollisesti ottamiesi muiden lääkkeiden vuoksi.

Lääkäri keskeyttää hoidon, jos sinulle tehdään kantasolusiirto. Lääkäri kertoo, milloin lääkkeen ottaminen pitää lopettaa ja milloin sen voi aloittaa uudelleen.

#### **Tämän lääkkeen ottaminen**

- Ota VANFLYTA suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Ota VANFLYTA suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan lääkkeen ottamisen.
- Jos oksennat tämän lääkkeen ottamisen jälkeen, älä ota enempää tabletteja ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta.

#### **Kuinka kauan VANFLYTA-valmistetta otetaan**

Jatka VANFLYTA-valmisteen ottamista niin kauan kuin lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Lääkäri seuraa terveydentilaasi säännöllisesti tarkistaakseen, että hoito toimii edelleen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten kauan VANFLYTA-valmistetta otetaan, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **Jos otat enemmän VANFLYTA-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu suoraan sairaalaan ja ota tämä pakkausseloste mukaasi.

Lääkärinhoito saattaa olla tarpeen.

#### **Jos unohdat ottaa VANFLYTA-valmistetta**

Jos unohdat ottaa VANFLYTA-valmistetta, ota unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

Älä ota ylimääräistä annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat VANFLYTA-valmisteen oton**

VANFLYTA-hoidon lopettaminen saattaa pahentaa sairauttasi. Älä lopeta lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Vakavat haittavaikutukset**

Kerro välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

- huimaus, heikotus tai pyöräytyminen. Nämä saattavat olla merkkejä ”QT-ajan pidentymiseksi” kutsutusta sydänongelmasta (sydämen sähköisen toiminnan poikkeavuudesta, joka vaikuttaa sydämen rytmiin).

- kuume, yskä, rintakipu, hengenahdistus, väsymys tai virtsaamiskipu. Nämä saattavat olla merkkejä infektiosta tai kuumeisesta neutropeniasta (valkosolujen alhaisesta määrästä, johon liittyy kuumetta).

### **Hyvin yleiset hättavaikutukset**

(saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- alaniiniaminotransferaasin nousu (poikkeavat maksaentsyymiarvot)
- trombosytopenia (verihiutaleiden niukkuus)
- anemia (punasolujen niukkuus)
- neutropenia (tietyntyyppisten valkosolujen eli neutrofiilien niukkuus)
- ripuli
- pahoinvointi
- vatsakipu (mahakipu)
- päänsärky
- oksentelu
- edeema (kasvojen, käsivarsien ja jalkojen turvotus)
- ylähengitystieinfektiot (nenän ja nielun infektiot)
- ruokahalun heikentyminen
- vaikea nenäverenvuoto
- sieni-infektiot
- herpesinfektiot
- dyspepsia (ruoansulatusvaivat)
- bakteremia (bakteerien esiintyminen veressä).

### **Yleiset hättavaikutukset**

(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- pansytopenia (kaikkien verisolutyypin niukkuus).

### **Melko harvinaiset hättavaikutukset**

(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- sydämenpysähdys
- kammiovärinä (sydämen alempien kammioiden vaaralliset, epäsäännölliset ja hallitsemattomat supistukset).

### **Hättavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. VANFLYTA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai siinä on merkkejä aiemmasta avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä VANFLYTA sisältää

- Vaikuttava aine on kitsartinibi.  
VANFLYTA 17,7 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 17,7 mg kitsartinibia (dihydrokloridina).  
VANFLYTA 26,5 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26,5 mg kitsartinibia (dihydrokloridina).
- Muut aineet ovat:  
VANFLYTA 17,7 mg:  
Tabletin ydin: hydroksipropyylibeetadeksi, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.  
Kalvopäällyste: hypromelloosi, talkki, triasetiini, titaanidioksidi.  
VANFLYTA 26,5 mg:  
Tabletin ydin: hydroksipropyylibeetadeksi, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.  
Kalvopäällyste: hypromelloosi, talkki, triasetiini, titaanidioksidi, keltainen rautaoksidi.

### Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

VANFLYTA 17,7 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia, pyöreitä, ja niiden toisella puolella on merkintä ”DSC 511”. Ne ovat saatavilla pahvikoteloissa, joissa on 14 x 1 tai 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia rei’itetyissä yksittäispakatuissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa.

VANFLYTA 26,5 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat keltaisia, pyöreitä, ja niiden toisella puolella on merkintä ”DSC 512”. Ne ovat saatavilla pahvikoteloissa, joissa on 14 x 1, 28 x 1 tai 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia rei’itetyissä yksittäispakatuissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Saksa

### Valmistaja

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Daiichi Sankyo España, S.A.  
Tel: +34 91 539 99 11

**France**

Daiichi Sankyo France S.A.S  
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Daiichi Sankyo Ireland Ltd  
Tel: +353-(0) 1 489 3000

**Ísland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Sími: +354 5357000

**Italia**

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Tel: +39-06 85 2551

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Daiichi Sankyo Nederland B.V.  
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

**Norge**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

**Österreich**

Daiichi Sankyo Austria GmbH  
Tel: +43-(0) 1 4858642 0

**Polska**

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

**Portugal**

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA  
Tel: +351 21 4232010

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

**Sverige**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tel: +46 (0) 40 699 2524

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.