VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur
VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 17,7 mg af quizartinib (sem tvíhýdróklóríð).

VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 26,5 mg af quizartinib (sem tvíhýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, hringlaga filmuhúðaðar töflur, 8,9 mm í þvermál með ígreyptu „DSC 511“ á annarri hliðinni.

VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, hringlaga filmuhúðaðar töflur, 10,2 mm í þvermál með ígreyptu „DSC 512“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VANFLYTA í samsettri meðferð með hefðbundinni cýtarabín og antracýklín innleiðslu og hefðbundinni cýtarabín styrkingarmeðferð (consolidation chemotherapy), sem fylgt er eftir með VANFLYTA einlyfja viðhaldsmeðferð er ætlað fullorðnum sjúklingum með nýgreint, brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML) sem er FLT-ITD jákvætt.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferða skal hefja meðferð með VANFLYTA.

Áður en sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði taka VANFLYTA verða þeir að hafa staðfest FLT3-ITD jákvætt brátt mergfrumuhvítblæði samkvæmt til þess gerðu CE-merktu lækningatæki til *in vitro* greiningar. Ef CE-merkt lækningatæki til *in vitro* greiningar er ekki fyrir hendi skal nota annað gilt próf til staðfestingar á að um FLT3-ITD jákvætt, brátt mergfrumuhvítblæði sé að ræða.
Áður en meðferð er hafin skal taka hjartalínurit og leiðrétta óeðlileg gildi blóðsalta (sjá kafla 4.4).

Skammtar

VANFLYTA á að gefa í samsettri meðferð með hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð í skammtinum 35,4 mg (2 × 17,7 mg) einu sinni á sólarhring í tvær vikur í hverri innleiðslulotu. Fyrir sjúklinga sem ná fullkomnu sjúkdómshléi (complete remission, CR) eða fullkomnu sjúkdómshléi með ófullkomnum blóðfræðilegum bata (incomplete haematological recovery, CRi) skal gefa 35,4 mg af VANFLYTA einu sinni á sólarhring í tvær vikur í hverri lotu af krabbameinslyfja-styrkingarmeðferð, sem fylgja skal eftir með einlyfja VANFLYTA viðhaldsmeðferð sem hefst með 26,5 mg einu sinni á sólarhring. Eftir tvær vikur skal auka viðhaldsskammtinn í 53 mg (2 × 26,5 mg) einu sinni á sólarhring ef leiðrétt QT-bil samkvæmt Fridericia formúlu (QTcF) er ≤450 ms (sjá töflu 2 og kafla 4.4). Einlyfja viðhaldsmeðferð má halda áfram í allt að 36 lotur.

Sjá upplýsingar um viðbótarskömmtun í töflu 1 til töflu 3.

Tafla 1: Skammtaáætlun

Meðferð með VANFLYTA hafin	**Innleiðsla** [a]	**Styrking** [b]	**Viðhald**
	Byrjað á degi 8 (Fyrir 7 + 3 áætlun) [c]	**Byrjað á degi 6**	**Fyrsti dagur viðhaldsmeðferðar**
Skammtur	35,4 mg einu sinni á sólarhring	35,4 mg einu sinni á sólarhring	• Upphafsskammtur er 26,5 mg einu sinni á sólarhring í tvær vikur ef QTcF er ≤450 ms. • Ef QTcF er ≤450 ms eftir tvær vikur skal auka skammtinn í 53 mg einu sinni á sólarhring.
Tímalengd (28 daga lotur)	Tvær vikur í hverri lotu	Tvær vikur í hverri lotu	Einu sinni á sólarhring án hlés milli lota í allt að 36 lotur.

[a] Sjúklingar geta fengið allt að 2 lotur til innleiðslu.
[b] Sjúklingar geta fengið allt að 4 lotur til styrkingar.
[c] Þegar síðari innleiðslulota er samkvæmt 5 + 2 áætlun er byrjað á VANFLYTA á degi 6.

Ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma
Hjá sjúklingum sem fara í ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (haematopoetic stem cell transplantation, HSCT) skal stöðva notkun VANFLYTA 7 dögum fyrir upphaf undirbúningsmeðferðar. Hefja má meðferðina að nýju eftir að ígræðslunni er lokið á grundvelli fjölda hvítra blóðkorna (white blood cell count, WBC) og samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins hjá sjúklingum sem náð hafa nægilegum blóðfræðilegum bata og eru með ≤2. stigs hýsilsótt (graft versus host disease, GVHD) sem ekki krefst þess að hefja þurfi nýja altæka meðferð við hýsilsóttinni innan 21 dags, samkvæmt skammtaleiðbeiningunum sem lýst er hér að ofan.

Skammtabreytingar
VANFLYTA meðferð skal einungis hefja ef QTcF er ≤450 ms (sjá kafla 4.4).

Sjá ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana í töflu 2. Sjá skammtabreytingar vegna aukaverkana og/eða samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla í töflu 3.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Ráðlögð aðgerð
QTcF 450-480 ms (1. stig)	• Haldið áfram með VANFLYTA skammtinn.
QTcF 481-500 ms (2. stig)	• Minnkið VANFLYTA skammtinn (sjá töflu 3) án þess að gera hlé. • Haldið áfram að gefa fyrri skammt af VANFLYTA í næstu lotu ef QTcF hefur minnkað í <450 ms. Hafið náið eftirlit með sjúklingnum m.t.t. QT-lengingar í fyrstu lotunni á stækkaða skammtinum.
QTcF ≥501 ms (3. stig)	• Gerið hlé á meðferð með VANFLYTA. • Hefjið meðferð VANFLYTA á ný með minni skammti (sjá töflu 3) þegar QTcF minnkar aftur í <450 ms. • Ekki stækka skammtinn í 53 mg einu sinni á sólarhring meðan á viðhaldsmeðferð stendur ef QTcF >500 ms kom fyrir meðan á innleiðslu og/eða styrkingu stóð og grunur er um að það tengist VANFLYTA. Haldið áfram með skammtinn 26,5 mg einu sinni á sólarhring.
Þrálátt QTcF ≥501 ms[a] (3. stig)	• Hætta skal notkun VANFLYTA til frambúðar ef QTcF >500 ms endurtekur sig þrátt fyrir viðeigandi skammtaminnkun og leiðréttingu/brotthvarf annarra áhættuþátta (t.d. óeðlilegra gilda blóðsalta í sermi, samhliða notkunar lyfja sem lengja QT-bil).
Torsade de pointes; margbreytilegur sleglahraðtaktur; einkenni um lífshættulega hjartsláttartruflun (4. stig)	• Hættið meðferð með VANFLYTA varanlega.
Aukaverkanir á 3. eða 4. stigi sem ekki eru blóðfræðilegar	• Gerið hlé á meðferð með VANFLYTA. • Hefjið meðferð á ný með fyrri skammti ef aukaverkanir verða aftur ≤1. stigs. • Hefjið meðferð á ný með minni skammti (sjá töflu 3) ef aukaverkanir ganga til baka í <3. stig. • Hættið meðferð varanlega ef aukaverkun á 3. stigi eða 4. stigi varir lengur en 28 daga og grunur er um að hún tengist VANFLYTA.
Viðvarandi daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð á 4. stigi án virks beinmergssjúkdóms	• Minnkið skammtinn (sjá töflu 3).

Stig eru samkvæmt NCI CTCAE, útg. 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03).

Skammtabreytingar vegna aukaverkana og/eða samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla

Tafla 3: Skammtabreytingar vegna aukaverkana og/eða samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla meðan á meðferð með VANFLYTA stendur, út frá fasa meðferðar

Fasi meðferðar	Fullur skammtur	Skammtaminnkun		
		Aukaverkun	Samhliða notkun öflugra CYP3A hemla	Aukaverkun og samhliða notkun öflugra CYP3A hemla
Innleiðsla eða styrking	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Gerið hlé á meðferð
Viðhaldsmeðferð (fyrstu tvær vikurnar)	26,5 mg	Gerið hlé á meðferð	17,7 mg	Gerið hlé á meðferð
Viðhaldsmeðferð (eftir tvær vikur)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Gleymdur skammtur eða uppköst
Ef skammtur af VANFLYTA gleymist eða er ekki tekinn á venjulegum tíma skal sjúklingurinn taka skammtinn eins fljótt og auðið er á sama degi og síðan samkvæmt venjulegri áætlun næsta dag. Sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta á sama degi.

Ef sjúklingurinn kastar upp eftir töku VANFLYTA á hann ekki að taka viðbótarskammt þann dag, heldur taka næsta skammt daginn eftir á venjulegum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

VANFLYTA er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með notkun VANFLYTA hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín., samkvæmt Cockcroft-Gault), þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun VANFLYTA hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

VANFLYTA er til inntöku.
Töflurnar skal taka á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðfætt heilkenni langs QT-bils (sjá kafla 4.4).
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lenging á QT-bili

Quizartinib tengist lengingu á QT-bili (sjá kafla 4.8). Lenging á QT-bili getur aukið hættuna á sleglatakttruflunum eða torsade de pointes. Sjúklingar með meðfætt heilkenni langs QT-bils og/eða fyrri sögu um torsade de pointes voru útilokaðir frá þróunaráætlun quizartinib. VANFLYTA má ekki nota hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT-bils.

Gæta skal varúðar við notkun VANFLYTA hjá sjúklingum sem eru í verulegri hættu á lengingu á QT-bili. Þetta á meðal annars við um sjúklinga með ómeðhöndlaðan eða verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. sögu um annars eða þriðja stigs gáttasleglarof (án gangráðs), hjartadrep á síðustu 6 mánuðum, ómeðhöndlaða hjartaöng, ómeðhöndlaðan háþrýsting, hjartabilun, sögu um klínískt mikilvægar sleglatakttruflanir eða torsade de pointes) og sjúklinga sem fá samhliða lyf sem vitað er að lengja QT-bilið. Halda skal blóðsöltum á eðlilegu bili (sjá kafla 4.2).

Ekki má hefja meðferð með VANFLYTA ef QTcF-bilið er lengra en 450 ms.

Meðan á innleiðslu og styrkingu stendur skal taka hjartalínurit áður en meðferð hefst og síðan einu sinni í viku meðan á meðferð með quizartinib stendur eða oftar eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur skal taka hjartalínurit áður en hún hefst og síðan einu sinni í viku fyrsta mánuðinn eftir upphaf skammta og skammtastækkun, en síðan eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til. Ekki skal stækka upphafsskammt viðhaldsmeðferðarinnar ef QTcF-bilið er lengra en 450 ms (sjá töflu 1).

Hættið meðferð með VANFLYTA varanlega hjá sjúklingum sem fá lengingu á QT-bili með einkennum um lífshættulegar takttruflanir (sjá kafla 4.2).

Hafa skal tíðara eftirlit með QT-bilinu með töku hjartalínurits hjá sjúklingum sem eru í verulegri hættu á lengingu QT-bils og torsade de pointes.

Hafa skal eftirlit með og leiðrétta blóðkalíumlækkun og blóðmagnesíumlækkun fyrir og meðan á meðferð með VANFLYTA stendur. Hafa skal tíðara eftirlit með blóðsöltum og hjartalínuriti hjá sjúklingum sem fá niðurgang eða uppköst.

Eftirlit með hjartalínuriti við notkun lyfja sem lengja QT-bilið
Hafa skal tíðara eftirlit með hjartalínuriti hjá sjúklingum sem fá VANFLYTA ef þörf er á samhliða gjöf lyfja sem vitað er að lengja QT-bilið (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A hemlum
Minnka skal skammt VANFLYTA þegar það er notað samhliða öflugum CYP3A hemlum þar sem þeir geta aukið útsetningu fyrir quizartinib (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sýkingar hjá öldruðum sjúklingum

Banvænar sýkingar í tengslum við quizartinib hafa verið algengari hjá öldruðum sjúklingum (þ.e. eldri en 65 ára) en yngri sjúklingum, sérstaklega snemma á meðferðartímabilinu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum eldri en 65 ára, með tilliti til alvarlegra sýkinga, meðan á innleiðslu stendur.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn hjá körlum og konum

Samkvæmt dýrarannsóknum getur VANFLYTA valdið skaða á fósturvísi/fóstri þegar það er gefið á meðgöngu. Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf innan 7 daga áður en meðferð með VANFLYTA er hafin. Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn. Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

Sjúklingskort

Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að ræða áhættu VANFLYTA meðferðar við sjúklinginn. Sjúklingnum verður afhent sjúklingskort með hverri ávísun lyfsins (meðfylgjandi í lyfjaumbúðunum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Quizartinib og virka umbrotsefnið AC886 umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A *in vitro.*

Áhrif annarra lyfja á VANFLYTA

Öflugir CYP3A/P-glýkóprótein (P-gp) hemlar
Samhliða gjöf ketoconazole (200 mg tvisvar á dag í 28 daga), sem er öflugur CYP3A/P-gp hemill, og staks skammts af VANFLYTA jók hámarksþéttni quizartinib í plasma (C_{max}) 1,17-falt og AUC_{inf} 1,94-falt, og minnkaði AC886 C_{max} 2,5-falt og AUC_{inf} 1,18-falt samanborið við VANFLYTA eitt sér. Við jafnvægi var aukning á útsetningu fyrir quizartinib (C_{max} og $AUC_{0\text{-}24klst.}$) áætluð 1,86-föld og 1,96-föld, í sömu röð, og útsetning fyrir AC886 (C_{max} og $AUC_{0\text{-}24klst.}$) minnkaði 1,22-falt og 1,17-falt í sömu röð. Aukin útsetning fyrir quizartinib getur aukið hættu á eiturverkunum.

Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun öflugra CYP3A hemla skal minnka skammtinn af VANFLYTA eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan. Sjá nánari leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 3 í kafla 4.2.

Fullur skammtur	Skammtabreytingar vegna samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Dæmi um öfluga CYP3A/P-gp hemla eru itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, nefazodone, telithromycin og andretróveirulyf (ákveðin lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV geta ýmist aukið hættuna á aukaverkunum (t.d. ritonavir) eða dregið úr virkni (t.d. efavirenz eða etravirin) VANFLYTA).

Meðalöflugir CYP3A hemlar
Samhliða gjöf fluconazole (200 mg tvisvar á dag í 28 daga), sem er meðalöflugur CYP3A hemill, og staks skammts af VANFLYTA hækkaði quizartinib C_{max} 1,11-falt og AC886 C_{max} 1,02-falt og AUC_{inf} quizartinib 1,20-falt og AUC_{inf} AC886 1,14-falt. Þessi breyting var ekki talin klínískt mikilvæg. Ekki er mælt með skammtaaðlögun.

Öflugir eða meðalöflugir CYP3A virkjar
Samhliða gjöf efavirenz (innleiðslumeðferðar með 600 mg einu sinni á dag í 14 daga), sem er miðlungsöflugur CYP3A virkir, og staks skammts af VANFLYTA lækkaði hámarksþéttni quizartinib C_{max} um það bil 1,18-falt og AUC_{inf} um það bil 9,7-falt, samanborið við VANFLYTA eitt sér. C_{max} og AUC_{inf} AC886 lækkuðu um það bil 3,1-falt og 26-falt, í sömu röð (sjá kafla 5.2).

Minnkuð útsetning fyrir quizartinib getur leitt til minni verkunar. Forðast skal samhliða gjöf VANFLYTA og öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A virkja.

Dæmi um öfluga CYP3A4 virkja eru apalutamide, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampicin og ákveðin jurtalyf svo sem jóhannesarjurt (einnig nefnd *Hypericum perforatum*). Dæmi um miðlungsöfluga CYP3A4 virkja eru efavirenz, bosentan, etravirin, phenobarbital og primidon.

Lyf sem lengja QT-bil
Gjöf VANFLYTA samhliða öðrum lyfjum sem lengja QT-bilið getur aukið tíðni lengingar á QT-bili enn frekar. Dæmi um lyf sem lengja QT-bil eru, en takmarkast ekki við, azole sveppalyf, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyclin, moxifloxacin, atovaquon, prochlorperazin og tacrolimus. Gæta skal varúðar þegar lyf sem lengja QT-bilið eru gefin samhliða VANFLYTA (sjá kafla 4.4).

Magasýrulækkandi lyf
Prótónupumpuhemillinn lansoprazole lækkaði quizartinib C_{max} 1,16-falt og AUC_{inf} 1,05-falt. Þessi minnkun á frásogi quizartinib var ekki talin klínískt mikilvæg. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð.

Áhrif VANFLYTA á önnur lyf

P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefni
Gjöf quizartinib samhliða dabigatran etexilate (P-gp hvarfefnis) olli 1,12-faldri aukningu á C_{max} heildar-dabigatrans og 1,13-faldri aukningu á C_{max} frís dabigatrans og 1,13-faldri aukningu á AUC_{inf} heildar-dabigatrans og 1,11-faldri aukningu á AUC_{inf} frís dabigatrans (sjá kafla 5.2). Quizartinib er vægur P-gp hemill og engin skammtabreyting er ráðlögð þegar P-gp hvarfefni eru gefin samhliða VANFLYTA.

Hvarfefni fyrir BCRP (prótein með þol gegn krabbameini)
In vitro gögn gefa til kynna að quizartinib sé hemill fyrir BCRP. Klínísk þýðing þess er ekki þekkt enn sem komið er. Gæta skal varúðar þegar quizartinib er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni BCRP.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf innan 7 daga áður en meðferð með VANFLYTA er hafin.

VANFLYTA getur skaðað fósturvísi/fóstur þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Konur á barneignaraldri þurfa því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun quizartinib á meðgöngu. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur VANFLYTA haft eiturverkanir á fósturvísi/fóstur þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota VANFLYTA á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir, nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar. Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort quizartinib eða virk umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vegna möguleikans á alvarlegum aukaverkunum hjá börnum

sem eru á brjósti mega konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 5 vikur eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif quizartinib á frjósemi hjá mönnum. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur meðferð með VANFLYTA valdið skerðingu á frjósemi kvenna og karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VANFLYTA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru hækkun alanín amínótransferasa (58,9%), blóðflagnafækkun (40,0%), lækkun blóðrauða (37,4%), niðurgangur (37,0%), ógleði (34,0%), kviðverkir (29,4%), höfuðverkur (27,5%), uppköst (24,5%) og daufkyrningafækkun (21,9%).

Algengustu aukaverkanirnar á 3. eða 4. stigi voru blóðflagnafækkun (40%), lækkun blóðrauða (35,5%), daufkyrningafækkun (21,5%), hækkun alanín amínótransferasa (12,1%), bakteríur í blóði (7,2%) og sveppasýkingar (5,7%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar í VANFLYTA arminum voru daufkyrningafæð (3,0%), sveppasýkingar (2,3%) og herpes sýkingar (2,3%). Aukaverkanir sem leiddu til dauðsfalla voru sveppasýkingar (0,8%) og hjartastopp (0,4%).

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við að hlé var gert á meðferð með VANFLYTA voru daufkyrningafæð (10,6%), blóðflagnafæð (4,5%) og lengt QT-bil á hjartalínuriti (2,6%). Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við minnkun skammta voru daufkyrningafæð (9,1%), blóðflagnafæð (4,5%) og lengt QT-bil á hjartalínuriti (3,8%).

Algengasta aukaverkunin í tengslum við að meðferð með VANFLYTA var hætt varanlega var blóðflagnafæð (1,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi VANFLYTA var rannsakað í QuANTUM-First, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með nýlega greint FLT3-ITD jákvætt brátt mergfrumuhvítblæði.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni þar sem þær algengustu koma fyrst samkvæmt eftirfarandi venju: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Aukaverkanir

Aukaverkun	Öll stig %	3. eða 4. stig %	Tíðniflokkur (Öll stig)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Sýkingar í efri öndunarvegi[a]	18,1	1,9	Mjög algengar
Sveppasýkingar[b]	15,1	5,7	Mjög algengar
Herpes sýkingar[c]	14,0	3,0	Mjög algengar
Bakteríur í blóði[d]	11,3	7,2	Mjög algengar

Aukaverkun	Öll stig %	3. eða 4. stig %	Tíðniflokkur (Öll stig)
Blóð og eitlar			
Blóðflagnafæð[e]	40,0	40,0	Mjög algengar
Blóðleysi[e]	37,4	35,5	Mjög algengar
Daufkyrningafæð[e]	21,9	21,5	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	2,6	2,3	Algengar
Efnaskipti og næring			
Minnkuð matarlyst	17,4	4,9	Mjög algengar
Taugakerfi			
Höfuðverkur[f]	27,5	0	Mjög algengar
Hjarta			
Hjartastopp[g]	0,8	0,4	Sjaldgæfar
Sleglatif[g]	0,4	0,4	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Blóðnasir	15,1	1,1	Mjög algengar
Meltingarfæri			
Niðurgangur[h]	37,0	3,8	Mjög algengar
Ógleði	34,0	1,5	Mjög algengar
Kviðverkir[i]	29,4	2,3	Mjög algengar
Uppköst	24,5	0	Mjög algengar
Meltingaróþægindi	11,3	0,4	Mjög algengar
Lifur og gall			
Hækkun ALAT[e]	58,9	12,1	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Bjúgur[j]	18,9	0,4	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður			
Lenging QT-bils á hjartalínuriti[k]	14,0	3,0	Mjög algengar

Hefðbundin krabbameinslyfjameðferð = cýtarabín (cytosine arabinoside) og antracýklín (daunorubicin eða idarubicin).

[a] Á meðal sýkinga í efri hluta öndunarvegar eru sýkingar í efri hluta öndunarvegar, nefkoksbólga, skútabólga, nefrennsli, hálseitlabólga, barka- og nefkoksbólga, bakteríunefkoksbólga, nefkoks- og hálseitlabólga, veirunefkoksbólga og bráð skútabólga.

[b] Á meðal sveppasýkinga eru hvítsveppasýking í munni, myglusveppasýking (aspergillosis) í berkjum og lungum, sveppasýking, hvítsveppasýking á sköpum og í leggöngum, myglusveppasýking, sveppasýking í neðri hluta öndunarvegar, sveppasýking í munni, hvítsveppasýking, sveppasýking í húð, sveppasýkingar (mucormycosis), hvítsveppasýking í munni og koki, myglusveppasýking í munni, sveppasýking í lifur, hvítsveppasýking í lifur og milta, naglsveppasýking, sveppasýking í blóði, altæk hvítsveppasýking og altæk sveppasýking (mycosis).

[c] Á meðal herpessýkinga eru herpessýking í munni, ristill, herpesveirusýkingar, áblástur, sýking af mannaherpesveiru 6, herpessýking á kynfærum og herpes húðbólga.

[d] Á meðal baktería í blóði eru bakteríur í blóði, klebsiella bakteríur í blóði, stafýlókokkabakteríur í blóði, enterókokkabakteríur í blóði, streptókokkabakteríur í blóði, bakteríur í blóði vegna lækningatækja, escherichia bakteríur í blóði, corynebakteríur í blóði og pseusomonasbakteríur í blóði.

[e] Fræðiorð byggð á rannsóknaniðurstöðum.

[f] Höfuðverkur felur í sér höfuðverk, spennuhöfuðverk og mígreni.

[g] Hjá einum þátttakanda komu upp tvö tilvik (sleglatif og hjartastopp).

[h] Niðurgangur felur í sér niðurgang og blóðugan niðurgang.

[i] Á meðal kviðverkja eru kviðverkir, verkir í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið, verkir í neðri hluta kviðar og verkir í maga og görnum.

[j] Bjúgur felur í sér útlimabjúg, andlitsbjúg, bjúg, vökvasöfnun, almennan bjúg, þrota á útlimum, staðbundinn bjúg og andlitsþrota.

[k] Lenging á QT-bili á hjartalínuriti felur í sér lengingu á QT-bili á hjartalínuriti og óeðlilegt QT-bil á hjartalínuriti.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjarta
Quizartinib lengir QT-bil á hjartalínuriti. Hjá 14,0% sjúklinga sem fengu meðferð með VANFLYTA var greint frá aukaverkun sem kom fram meðan á meðferð stóð sem var lenging á QT-bili á einhverju stigi, og hjá 3,0% sjúklinga var alvarleiki aukaverkunarinnar á 3. eða hærra stigi. Í tengslum við QT-lengingu var skammtur minnkaður hjá 10 (3,8%) sjúklingum, hlé gert á meðferð hjá 7 (2,6%) sjúklingum og meðferð hætt hjá 2 (0,8%) sjúklingum. QTcF >500 ms kom fyrir hjá 2,3% sjúklinga samkvæmt miðlægri skoðun á gögnum úr hjartalínuritum. Tveir (0,8%) sjúklingar sem fengu meðferð með VANFLYTA fengu hjartastopp með skráðu sleglatifi; annar lést, báðir voru með verulega kalíumlækkun. Taka skal hjartalínurit og hafa eftirlit með og leiðrétta blóðkalíumlækkun og blóðmagnesíumlækkun fyrir og meðan á meðferð með VANFLYTA stendur. Sjá kafla 4.2 um skammtabreytingar hjá sjúklingum með lengingu á QT-bili.

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir
Banvænar sýkingar í tengslum við quizartinib hafa verið algengari hjá öldruðum sjúklingum (þ.e. eldri en 65 ára) en yngri sjúklingum (13% samanborið við 5,7%), sérstaklega snemma á meðferðartímabilinu.

Hafa skal náið eftirlit með tilliti til alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum eldri en 65 ára meðan á innleiðslu stendur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmtun VANFLYTA. Við verulegri ofskömmtun skal veita stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á, gera hlé á meðferð, framkvæma blóðfræðilegt mat og hafa eftirlit með hjartalínuriti sem og athuga blóðsölt og samhliða notkun lyfja sem gætu útsett sjúklinga fyrir lengingu á QT-bili og/eða torsade de pointes. Veita skal sjúklingum meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, próteinkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX11

Verkunarháttur

Quizartinib er hemill á týrósínkínasaviðtakann FLT3. Quizartinib og helsta umbrotsefni þess, AC886, bindast með samkeppni við adenósínþrífosfat (ATP) bindistað FLT3 með mikilli sækni. Quizartinib og AC886 hamla virkni FLT3 kínasa, koma í veg fyrir sjálfvirka fosfórun viðtakans og hamla þannig frekari táknjöf FLT3 viðtaka neðar í ferlinu (downstream) og blokka frumufjölgun sem er háð FLT3-ITD.

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans
Greining á viðbrögðum við útsetningu í QuANTUM-First gerði ráð fyrir þéttniháðri lengingu QTcF-bils um 24,1 ms [efri mörk tvíhliða 90% öryggisbils (CI): 26,6 ms] við C_{max} quizartinib í jafnvægi (53 mg) meðan á viðhaldsmeðferð stendur.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi quizartinib samanborið við lyfleysu var rannsakað í 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu, QuANTUM-First. Rannsóknin tók til 539 fullorðinna sjúklinga á aldrinum 18 til 75 ára (25% voru 65 ára og eldri), sem voru nýlega greindir með FLT3-ITD jákvætt brátt mergfrumuhvítblæði, með framsýnni greiningu með greiningarprófi í klínískri rannsókn. Sjúklingunum var slembiraðað (1:1) til að fá VANFLYTA 35,4 mg einu sinni á dag (n = 268) eða lyfleysu (n = 271) í tvær vikur í hverri lotu í samsettri meðferð með hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð (innleiðslu fylgt eftir með styrkingu hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð) og síðan einlyfja viðhaldsmeðferð með VANFLYTA (26,5 mg einu sinni á dag í tvær vikur og 53 mg einu sinni á dag eftir það) eða lyfleysu í allt að 36 lotur(28 daga/lotu).

Sjúklingar fengu allt að 2 lotur af krabbameinslyfjameðferð til innleiðslu með annaðhvort daunorubicin á dögum 1, 2 og 3 eða idarubicin á dögum 1, 2 og 3 og cýtarabín í 7 daga, sem fylgt var eftir með meðferð eftir sjúkdómshlé (post remission therapy) sem samanstóð af allt að 4 lotum af styrkingarmeðferð með krabbameinslyfjum og/eða blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Styrkingarmeðferð fólst í gjöf cýtarabín á dögum 1, 3 og 5. Sjúklingar sem fóru áfram í blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hættu að fá rannsóknarmeðferðina 7 dögum fyrir upphaf undirbúningsmeðferðarinnar. Vinsamlegast skoðið skammtaráðleggingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir daunorubicin, idarubicin og cýtarabín.

Meðferðarhóparnir tveir sem var slembiraðað voru mjög jafnir með tilliti til lýðfræðilegra grundvallaratriða, sjúkdómseiginleika og lagskiptingarþátta. Hjá þessum 539 sjúklingum var miðgildi aldurs 56 ár (á bilinu 20-75 ár), 26,1% sjúklinga í quizartinib arminum og 24% sjúklinga í lyfleysuarminum voru 65 ára og eldri; 54,5% voru konur og 45,5% voru karlar; 59,7% voru hvítir, 29,3% voru asískir, 1,3% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og 9,7% voru af öðrum kynþáttum. Áttatíu og fjögur prósent sjúklinga höfðu færnistöðuna 0 eða 1 á ECOG-kvarðanum (Eastern Cooperative Oncology Group) í upphafi rannsóknar. Meirihluti sjúklinga (72,4%) hafði miðlungsmikla frumuerfðafræðilega áhættu í upphafi rannsóknar. FLT3-ITD afbrigðis samsætutíðni (variant allele frequency, VAF) var 3-25% hjá 35,6% sjúklinga, hærri en 25-50% hjá 52,1% sjúklinga og hærri en 50% hjá 12,1% sjúklinga.

Aðalmælikvarði á verkun var heildarlifun (overall survival, OS), skilgreind sem tími frá slembiröðun að andláti af hvaða orsök sem var.

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktæka aukningu á heildarlifun í quizartinib arminum (sjá töflu 5 og mynd 1). Miðgildi tímalengdar eftirfylgni í rannsókninni var 39,2 mánuðir.

Munur kom fram á milli quizartinib armsins og lyfleysuarmsins við mat á lifunarhlutfalli (95% CI) á mikilvægu tímapunktunum 12, 24, 36 og 48 mánuðum (sjá töflu 5).

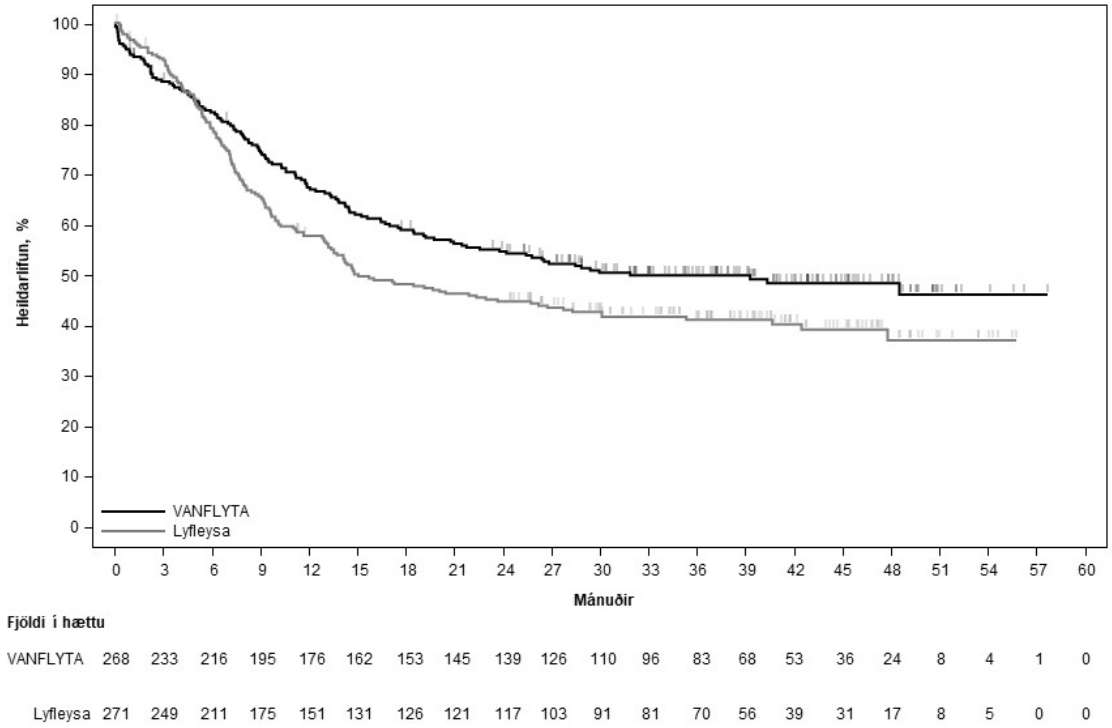
Tíðni fullkominnar svörunar (complete response, CR) [95% CI] fyrir quizartinib var 54,9% (147/268) [48,7; 60,9] samanborið við 55,4% (150/271) [49,2; 61,4] fyrir lyfleysu.

Tafla 5: Niðurstöður um verkun úr QuANTUM-First (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)

	Quizartinib N = 268	**Lyfleysa N = 271**
Heildarlifun (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)[a]	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR[b] miðað við lyfleysu (95% CI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-gildi (tvíhliða lagskipt log-rank próf)	0,0324	
Tíðni heildarlifunar (%) (95% CI)[a]		
12 mánuðir	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 mánuðir	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 mánuðir	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 mánuðir	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

CI = öryggisbil (confidence interval); NE = ekki hægt að meta (not estimable)
[a] Kaplan-Meier mat
[b] Áhættuhlutfall (hazard ratio, HR) var byggt á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani.

Mynd 1: Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun í QuANTUM-First



<u>Börn</u>

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á VANFLYTA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á bráðu mergfrumuhvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf quizartinib og virka umbrotsefnisins AC886 voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum (stakur skammtur) og hjá sjúklingum með nýlega greint brátt mergfrumuhvítblæði (í jafnvægi).

Frásog

Nýting quizartinib í töfluformi var 71%. Eftir gjöf til inntöku á fastandi maga hjá heilbrigðum þátttakendum var tími fram að hámarksþéttni (miðgildi t_{max}) mældur eftir skammt um það bil 4 klukkustundir (á bilinu 2 til 8 klukkustundir) fyrir quizartinib og 5 til 6 klukkustundir (á bilinu 4 til 120 klukkustundir) fyrir AC886.

Gjöf quizartinib með mat hjá heilbrigðum þátttakendum lækkaði quizartinib C_{max} 1,09-falt, hækkaði AUC_{inf} gildi 1,08-falt og seinkaði t_{max} um tvær klukkustundir. Þessar breytingar á útsetningu eru ekki taldar klínískt mikilvægar. VANFLYTA má gefa með eða án matar.

Samkvæmt lyfjahvarfalíkönum fyrir hópa hjá sjúklingum með nýlega greint brátt mergfrumuhvítblæði sem fengu 35,4 mg/sólarhring, við jafnvægi, meðan á innleiðslumeðferð stóð, var margfeldismeðaltal (%CV) C_{max} fyrir quizartinib og AC886 áætlað 140 ng/ml (71%) og 163 ng/ml (52%), talið upp í sömu röð, og margfeldismeðaltal (%CV) AUC_{0-24h} var 2.680 ng•klst./ml (85%) og 3.590 ng•klst./ml (51%), talið upp í sömu röð.

Meðan á styrkingarmeðferð stóð við 35,4 mg/sólarhring, við jafnvægi, var margfeldismeðaltal (%CV) C_{max} fyrir quizartinib og AC886 áætlað 204 ng/ml (64%) og 172 ng/ml (47%), talið upp í sömu röð, og margfeldismeðaltal (%CV) AUC_{0-24h} var 3.930 ng•klst./ml (78%) og 3.800 ng•klst./ml (46%), talið upp í sömu röð.

Meðan á viðhaldsmeðferð stóð við 53 mg/sólarhring, við jafnvægi, var margfeldismeðaltal (%CV) C_{max} fyrir quizartinib áætlað 529 ng/ml (60%) og fyrir AC886 262 ng/ml (48%), og margfeldismeðaltal (%CV) $AUC_{0-24klst.}$ var 10.200 ng•klst./ml (75%) fyrir quizartinib og 5.790 ng•klst./ml (46%) fyrir AC886.

Dreifing

In vitro binding quizartinib og AC886 við plasmaprótein hjá mönnum er 99% eða meiri.

Hlutfall quizartinib og AC886 milli blóðs og plasma er háð þéttni, sem bendir til mettunar dreifingar til rauðra blóðkorna. Við klínískt mikilvæga plasmaþéttni er hlutfallið milli blóðs og plasma um það bil 1,3 fyrir quizartinib og um það bil 2,8 fyrir AC886. Hlutfallið milli blóðs og plasma fyrir AC886 er einnig háð blóðkornaskilum, með tilhneigingu til að hækka við hærri gildi blóðkornaskila.

Margfeldismeðaltal (%CV) dreifingarrúmmáls fyrir quizartinib hjá heilbrigðum þátttakendum var áætlað 275 lítrar (17%).

Umbrot

Quizartinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5 *in vitro* með oxunarferlum sem mynda virka umbrotsefnið AC886, sem síðan umbrotnar áfram fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5. Við jafnvægi var $AUC_{0-24klst.}$ hlutfall AC886 á móti quizartinib meðan á viðhaldsmeðferð stóð 0,57.

Brotthvarf

Helmingunartími ($t_{1/2}$) quizartinibs og AC886 er að meðaltali (staðalfrávik) 81 klukkustund (73) og 136 klukkustundir (113) hjá sjúklingum með nýlega greint brátt mergfrumuhvítblæði. Uppsöfnunarhlutfall ($AUC_{0-24klst.}$) fyrir quizartinib og AC886 var að meðaltali (staðalfrávik) 5,4 (4,4) og 8,7 (6,8).

Brotthvarf quizartinib og umbrotsefna þess er fyrst og fremst um lifur með galli og útskilnaður er aðallega í hægðum (76,3% af geislavirkum skammti gefnum til inntöku). Í hægðum var óbreytt quizartinib um það bil 4% af geislavirkum skammti gefnum til inntöku. Útskilnaður um nýru er minniháttar brotthvarfsleið geislavirks skammts sem gefinn er til inntöku (<2%).

Margfeldismeðaltal (%CV) heildarúthreinsunar quizartinib úr líkamanum (CL) hjá heilbrigðum þátttakendum var áætlað 2,23 l/klst. (29%).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf quizartinib og AC886 voru línuleg á skammtabilinu 26,5 mg til 79,5 mg hjá heilbrigðum þátttakendum og 17,7 mg til 53 mg hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Aldur (18 til 91 árs), kynþáttur, kyn, líkamsþyngd eða skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 89 ml/mín., áætluð samkvæmt Cockcroft-Gault) höfðu ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir quizartinib og AC886 samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf

Flutningsprótein
In vitro rannsóknir sýndu að quizartinib er hvarfefni fyrir P-gp en ekki fyrir BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 eða MRP2. AC886 er hvarfefni fyrir BCRP en ekki fyrir OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eða MRP2. Þegar stakur skammtur af quizartinib var hins vegar gefinn ásamt ketoconazole, öflugum hemli á bæði CYP3A og P-gp, hækkaði C_{max} fyrir quizartinib um það bil 1,17-falt, sem bendir til þess að áhrif P-gp séu í lágmarki. Vegna þess að skammtabreytingar er þörf til samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla, sem margir hverjir hamla einnig P-gp, er engrar sértækrar skammtabreytingar þörf vegna P-gp hemla.

Hvarfefni fyrir BCRP
Quizartinib hamlar BCRP með áætluðu *in vitro* sem nemur IC50 0,813 µM. Þar sem engin klínísk gögn liggja fyrir er ekki hægt að útiloka að quizartinib geti hamlað flutningspróteininu í ráðlögðum skömmtum.

Úridín tvífosfat glúkúronosýltransferasa (UGT)1A1 hvarfefni
Quizartinib hamlar UGT1A1 með áætluðu *in vitro* Ki sem nemur 0,78 µM. Samkvæmt lífeðlisfræðilegri greiningu á lyfjahvörfum (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) var gert ráð fyrir að quizartinib hækkaði C_{max} og AUC_{inf} raltegravirs (UGT1A1 hvarfefnis) 1,03-falt, sem ekki var talið skipta máli klínískt.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi
Í 1. stigs rannsókn með stökum skammti (26,5 mg) voru lyfjahvörf quizartinib og AC886 metin hjá þátttakendum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi og borin saman við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. Útsetning (C_{max} og AUC_{inf}) fyrir quizartinib og AC886 var svipuð (≤30% munur) hjá öllum hópunum. Skert lifrarstarfsemi hefur ekki áhrif á próteinbindingu quizartinibs og AC886. Því hafði skert lifrarstarfsemi ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir quizartinib og AC886.

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) voru ekki teknir með í klínísku rannsóknunum og því er ekki mælt með notkun VANFLYTA hjá þessum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi
Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 89 ml/mín.) sýndi að nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á úrhreinsun quizartinibs og AC886. Því hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir quizartinibi og AC886. Ekki

er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) voru ekki teknir með í klínísku rannsóknunum og því er ekki mælt með notkun VANFLYTA hjá þessum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni olli quizartinib stökkbreytingum í greiningu á bakbreytingu (reverse mutation assay) í bakteríum, en hvorki í prófi á genastökkbreytingum í spendýrafrumum (týmidínkínasi í eitlaæxlum hjá músum) né í *in vivo* prófi á genastökkbreytingum hjá erfðabreyttum nagdýrum. Quizartinib var ekki litningasundrandi og olli ekki fjöllitnun í prófi á litningafrávikum og var hvorki litningasundrandi né mislitnunarvaldandi í örkjarnaprófi á beinmerg úr rottum sem fengu stakan skammt. *In vivo* örkjarnapróf á beinmerg úr rottum gaf óljósar niðurstöður eftir endurtekna skammta í 28 daga. Eftir stakan stærri skammt var niðurstaðan neikvæð.

Rannsóknir á frjósemi hjá dýrum hafa ekki verið gerðar með quizartinib. Hins vegar komu skaðleg áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra í ljós í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum. Hjá kvenkyns rottum sáust blöðrur á eggjastokkum og breytingar á slímhúð í leggöngum við skammta sem voru u.þ.b. 10-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Niðurstöður hjá kvenkyns öpum voru rýrnun á legi, eggjastokkum og leggöngum, sem komu í ljós við skammta sem voru um það bil 0,3-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Samsvarandi NOAEL-gildi (no observed adverse effect levels, NOAELs) fyrir þessar breytingar voru 1,5-faldur og 0,1-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Hjá karlkyns rottum sást rýrnun á sáðmyndandi píplum í eistum og skortur á sæðislosun við u.þ.b. 8-faldan ráðlagðan skammt handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Hjá karlkyns öpum kom í ljós rýrnun á kímfrumum í eistum, sem kom fram við u.þ.b. 0,5-faldan ráðlagðan skammt handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Samsvarandi NOAEL-gildi fyrir þessar breytingar voru 1,4-faldur og 0,1-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Eftir fjögurra vikna tímabil án lyfs (recovery period) höfðu allar aukaverkanir nema breytingar á slímhúð í leggöngum hjá kvenkyns rottum gengið til baka.

Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísa og fóstur kom í ljós fjölgun fósturvísa- og fósturláta og fjölgun fósturláta eftir hreiðrun við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Eiturverkanir á fóstur (minni fósturþyngd, áhrif á beinmyndun) og vanskapanir (afbrigðileiki hjá fóstrum, þ.m.t. bjúgur) komu fram við skammta sem voru um það bil 3-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). NOAEL-gildi var 0,5-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC). Talið er hugsanlegt að quizartinib hafi vansköpunarvaldandi áhrif.

<u>Dýrarannsóknir á eiturverkunum</u>

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram eiturverkanir á blóðmyndandi vef og eitilvef, þ.m.t. fækkun blóðkorna í blóði og frumufækkun í beinmerg; eiturverkanir á lifur sem fólu í sér hækkun amínótransferasa, lifrarfrumudrep og tvíbrotskristallaútfellingar í lifrarfrumum (hundar) og eiturverkanir á nýru sem fólu í sér blákyrningafjölgun (basophilia) í píplum og tvíbrotskristallaútfellingar (birefringent crystal deposition) í lifrarfrumum (karlrottur). Þessar breytingar komu í ljós við skammt sem var um það bil 0,4-faldur, 0,4-faldur og 9-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC), talið upp í sömu röð. Samsvarandi NOAEL-gildi voru um það bil 0,1-faldur, 0,1-faldur og 1,5-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn samkvæmt flatarmáli undir ferli (AUC), talið upp í sömu röð.

Matsrannsóknir á hættu fyrir umhverfið hafa sýnt að quizartinib getur haft í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi.

In vitro og lyfjafræðilegar dýrarannsóknir á öryggi

Í lyfjafræðilegum rannsóknum á öryggi m.t.t. hjarta sem gerðar voru á cynomolgus-öpum leiddi quizartinib til QT-lengingar við skammta sem voru um það bil 2-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn, sem er 53 mg/dag samkvæmt C_{max}. NOAEL-gildið var um það bil 0,4-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn samkvæmt C_{max}. Quizartinib hamlaði aðallega I_{Ks} með hámarkshömlun sem var 67,5% við 2,9 µM. Hámarkshömlun I_{Ks} af völdum AC886 var 26,9% við 2,9 µM. Quizartinib og AC886 við 3 µM ollu tölfræðilega marktækri hömlun á hERG leiðni um 16,4% og 12,0%. Hvorki quizartinib né AC886 hamlaði I_{Na}, I_{Na-L} og I_{Ca-L} við neina þéttni sem prófuð var.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni
Hýdroxýprópýlbetadex
Örkristallaður sellulósi (E460)
Magnesíumsterat

Filmuhúð
Hýprómellósi (E464)
Talkúm (E553b)
Tríasetín (E1518)
Títantvíoxíð (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni
Hýdroxýprópýlbetadex
Örkristallaður sellulósi (E460)
Magnesíumsterat

Filmuhúð
Hýprómellósi (E464)
Talkúm (E553b)
Tríasetín (E1518)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr áli.

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur

Öskjur sem innihalda 14 x 1 eða 28 x 1 filmuhúðaða töflu.

VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur

Öskjur sem innihalda 14 x 1, 28 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þetta lyf getur haft í för með sér hættu fyrir umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1768/001-005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. nóvember 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en VANFLYTA er markaðssett í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar, við lögbært yfirvald á hverjum stað.

Fræðsluáætlunin miðar að því að efla skilning ávísandi lækna og sjúklinga/umönnunaraðila á hættunni á alvarlegu aukaverkunum í tengslum við lengingu QTc-bils og þeim aðgerðum sem grípa þarf til, svo að hægt sé að lágmarka hættuna hjá sjúklingum sem fá VANFLYTA.

Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, dreifi og noti VANFLYTA í þeim aðildarríkjum þar sem VANFLYTA er markaðssett hafi aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna

- Upplýsingapakki fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Handbók fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Handbókin fyrir heilbrigðisstarfsmenn mun innihalda eftirfarandi lykilatriði:

  - Lýsing á alvarlegum aukaverkunum í tengslum við lengingu QTc-bils sem hafa komið fyrir við notkun quizartinib
  - Ítarleg lýsing á ráðlagðri skammtaáætlun VANFLYTA: upphafsskammti og skilyrðum fyrir skammtastækkunum
  - Ítarleg lýsing á hvernig skal standa að skammtahléum, minnkun skammta og stöðvun meðferðar með VANFLYTA með tilliti til lengdar QTc-bils
  - Skammtaaðlögun VANFLYTA vegna samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla
  - Meðferð með öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða og sem vitað er að valda lengingu á QT-bili
  - Tíðni eftirlits með hjartalínuriti
  - Eftirlit og meðhöndlun á blóðsöltum í sermi

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga:

- Fylgiseðill
- Sjúklingskort

Sjúklingskortið mun innihalda eftirfarandi lykilatriði:

  - Viðvörunarskilaboð til heilbrigðisstarfsmanna um að meðferð með VANFLYTA geti aukið hættuna á alvarlegum aukaverkunum í tengslum við lengingu QTc-bils
  - Mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem ekki taka þátt í reglulegri umönnun sjúklings um meðhöndlun sjúklinga í tengslum við lengingu QTc-bils
  - Mikilvægar upplýsingar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila um einkenni alvarlegra aukaverkana í tengslum við lengingu QTc-bils og hvenær leita skuli til heilbrigðisstarfsmanns
  - Upplýsingar til að hafa samband við lækninn sem ávísar VANFLYTA

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur
quizartinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 17,7 mg af quizartinib (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1768/001 14 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/23/1768/002 28 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

vanflyta 17,7 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

VANFLYTA 17,7 mg töflur
quizartinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi-Sankyo (firmamerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur
quizartinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 26,5 mg af quizartinib (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1768/003 14 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/23/1768/004 28 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/23/1768/005 56 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

vanflyta 26,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

VANFLYTA 26,5 mg töflur
quizartinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi-Sankyo (firmamerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

SJÚKLINGSKORT

SJÚKLINGSKORT

VANFLYTA

quizartinib

- Hafðu þetta kort alltaf meðferðis.
- Þetta kort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um áður en þú tekur VANFLYTA og meðan á meðferð með VANFLYTA stendur.
- Sýndu lækni, lyfjafræðingi eða skurðlækni kortið áður en læknisfræðileg inngrip eða meðferð er hafin.

Upplýsingar um sjúkling

Nafn sjúklings:
Fæðingardagur:

Í neyðartilvikum skal hafa samband við:
Nafn:
Símanúmer:

Upplýsingar um meðferð
(Fyllist út af lækni eða sjúklingi)

VANFLYTA hefur verið ávísað til notkunar einu sinni á sólarhring í skammtinum: mg
Hófst þann: /(MM/ÁÁ)

Upplýsingar um lækni sem ávísar lyfinu
(Fyllist út af lækni eða sjúklingi)

Til að fá nánari upplýsingar eða ef um neyðarástand er að ræða skaltu hafa samband við:
Nafn læknis:
Símanúmer:

Mikilvægar upplýsingar fyrir sjúklinginn

VANFLYTA getur valdið óeðlilegri rafvirkni í hjartanu sem kallast „lenging á QT-bili“ og gæti leitt til lífshættulegra truflana á hjartslættinum. Því er reglulegt eftirlit með rafvirkni í hjartanu með hjartalínuriti mjög mikilvægt.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef:

- Þú finnur fyrir sundli, vægum svima eða yfirliðstilfinningu.
- Þú finnur fyrir breytingu á hjartslættinum, t.d. hjartsláttarónotum eða óeðlilegum púlsi. Þér gætir fundist sem hjartað slái of hratt, en þú gætir einnig fundið fyrir ósértækari eða óljósari breytingu.
- Það hefur liðið yfir þig eða þú hefur misst meðvitund, jafnvel þótt það hafi aðeins verið í mjög stuttan tíma, t.d. nokkrar sekúndur.
- Þú ert með niðurgang eða uppköst, eða þú getur ekki borðað eða drukkið vökva í nægilegu magni.
- Þú finnur fyrir öðrum skyndilegum breytingum á líðan þinni.
- Lyfjunum þínum er breytt af öðrum lækni en þeim sem ávísaði VANFLYTA.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur VANFLYTA með einhverjum öðrum lyfjum, þar á meðal lyfjum sem fengin eru án lyfseðils eða bætiefnum, því að þau geta aukið hættuna á því að þú fáir lengingu á QT-bili.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

Mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

VANFLYTA tengist lengingu á QT-bili, sem getur aukið hættu á sleglatakttruflun eða margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes).

- Gerið hlé á meðferð með VANFLYTA ef QTcF er ≥501 ms og hættið meðferð varanlega ef hún tengist torsade de pointes, margbreytilegum sleglahraðtakti eða einkennum lífshættulegrar takttruflunar. VANFLYTA er ekki ætlað sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT-bils.
- Meðan á VANFLYTA meðferð stendur skal fylgjast með blóðsöltum í sermi og leiðrétta blóðkalíumlækkun og blóðmagnesíumlækkun eftir þörfum.
- Forðist ónauðsynleg lyf sem lengja QT-bilið. Ef notkun slíkra lyfja er óhjákvæmileg skal hafa tíðara eftirlit með hjartalínuriti.
- Minnka skal skammtinn af VANFLYTA þegar það er notað samhliða öflugum CYP3A hemlum.

Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC).

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Sjá upplýsingar í fylgiseðli um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Daiichi-Sankyo (firmamerki)

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur
VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur
quizartinib

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um VANFLYTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota VANFLYTA
3. Hvernig nota á VANFLYTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á VANFLYTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um VANFLYTA og við hverju það er notað

Upplýsingar um VANFLYTA

VANFLYTA inniheldur virka efnið quizartinib. Það er af tegund krabbameinslyfja sem nefnist „próteinkínasahemlar“.Lyfið er notað ásamt krabbameinslyfjum til meðferðar hjá fullorðnum með brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML, sem er tegund blóðkrabbameins) með stökkbreytingu í FLT3 geninu, sem nefnist „FLT3-ITD“. Meðferð með VANFLYTA má líka halda áfram eftir beinmergsígræðslu þegar sjúklingar hafa náð sér nægilega vel.

Áður en meðferðin hefst mun læknirinn gera próf fyrir breytingum á FLT3 geninu í krabbameinsfrumum hjá þér til að athuga hvort FLT-ITD stökkbreytingar séu til staðar til að tryggja að VANFLYTA sé rétta lyfið fyrir þig.

Hvernig VANFLYTA virkar

Brátt mergfrumuhvítblæði veldur því að líkaminn framleiðir mikið af óeðlilegum hvítum blóðkornum sem þroskast ekki í heilbrigðar frumur. VANFLYTA virkar með því að hindra virkni próteina sem nefnast „týrósín kínasar“ í óeðlilegu frumunum. Það hægir á eða stöðvar skiptingu og óstjórnlegan vöxt óeðlilegu frumanna og hjálpar óþroskuðum frumum að vaxa þannig að þær verði eðlilegar frumur.

2. Áður en byrjað er að nota VANFLYTA

Ekki má nota VANFLYTA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir quizartinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu leita ráða hjá lækninum.
- ef þú fæddist með hjartasjúkdóm sem nefnist „heilkenni langs QT-bils“ (óeðlilega rafleiðni í hjarta sem hefur áhrif á hjartsláttartaktinn).
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en VANFLYTA er notað:
- ef þú hefur eða hefur haft hjartavandamál, þ.m.t. takttruflun (óeðlilegan hjartslátt), blóðþurrðardrep í hjarta (hjartaáfall) innan síðastliðinna 6 mánaða, hjartabilun (hjartað dælir ekki nægilega vel), ómeðhöndlaða hjartaöng (brjóstverk) eða ómeðhöndlaðan háþrýsting (of háan blóðþrýsting)
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með lítið magn af kalíum eða magnesíum í blóði
- ef þú tekur lyf sem geta lengt QT-bilið (óreglulegan hjartslátt; sjá „Notkun annarra lyfja samhliða VANFLYTA“)
- ef þú tekur öfluga CYP3A hemla (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða VANFLYTA“)
- ef þú hefur eða hefur haft hita, hósta, brjóstverk, mæði, þreytu eða sársauka við þvaglát.

Eftirlit meðan á meðferð með VANFLYTA stendur

<u>Blóðprufur</u>
Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir reglulega meðan á meðferð með VANFLYTA stendur til að athuga blóðkornin (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur) og blóðsöltin (svo sem natríum, kalíum, magnesíum, kalsíum, klóríð og bíkarbónat í blóði). Læknirinn mun athuga blóðsöltin oftar ef þú færð niðurgang eða uppköst.

<u>Hjartalínurit</u>
Áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur mun læknirinn athuga hjartað með því að taka hjartalínurit (EKG) til þess að tryggja að hjartað slái eðlilega. Hjartalínurit verður tekið vikulega í upphafi og síðan sjaldnar eftir því sem læknirinn ákveður. Læknirinn mun athuga hjartað oftar ef þú ert að taka önnur lyf sem lengja QT-bilið (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða VANFLYTA“).

<u>Sýkingar hjá sjúklingum eldri en 65 ára</u>
Aldraðir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá mjög alvarlegar sýkingar samanborið við yngri sjúklinga, sérstaklega í upphafi meðferðartímabilsins. Ef þú ert eldri en 65 ára verður fylgst vel með þér, með tilliti til alvarlegra sýkinga, meðan á innleiðingu stendur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára lyfið vegna þess að ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um notkun þess hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða VANFLYTA

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils, vítamín, sýrubindandi lyf (lyf við brjóstsviða og sýrustigi í maga) og jurtalyf. Þetta er vegna þess að sum lyf geta haft áhrif á verkun VANFLYTA.

Einkum geta eftirfarandi lyf aukið hættuna á aukaverkunum af VANFLYTA með því að auka magn þess í blóði:
- tiltekin lyf sem notuð eru til meðferðar við sveppasýkingum – svo sem itraconazole, posaconazole og voriconazole;

- tiltekin sýklalyf - svo sem clarithromycin og telithromycin.
- nefazodone, lyf sem er notað til meðferðar við alvarlegu þunglyndi.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr áhrifum VANFLYTA.
- tiltekin lyf sem notuð eru til meðferðar við berklum – svo sem rífampicín;
- tiltekin lyf sem notuð eru til meðferðar við flogum eða flogaveiki – svo sem carbamazepin, primidon, phenobarbital eða phenytoin;
- tiltekin lyf til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli – svo sem apalutamid og enzalutamid;
- mitotan – lyf sem notað er til meðferðar við einkennum vegna æxla í nýrnahettum;
- bosentan – lyf sem notað er til meðferðar við háum blóðþrýstingi í lungunum (háþrýstingi í lungnaslagæðum);
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – jurtalyf sem notað er við kvíða og vægu þunglyndi.

Tiltekin lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV geta ýmist aukið hættuna á aukaverkunum (t.d. rítónavír) eða dregið úr áhrifum (t.d. efavirenz og etravirin) VANFLYTA.

Lyf sem lengja QT-bil
Samhliða gjöf VANFLYTA og annarra lyfja sem lengja QT-bilið geta aukið hættuna á lengingu QT-bils enn frekar. Dæmi um lyf sem lengja QT-bil eru, en takmarkast ekki við, azole sveppalyf, ondansetron, granisetron, azithromycin, pentamidin, doxycyclin, moxifloxacin, atovaquon, prochlorperazin og tacrolimus.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga
Þú mátt ekki taka VANFLYTA á meðgöngu. Það er vegna þess að það getur skaðað ófædda barnið. Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf innan 7 daga áður en notkun lyfsins hefst.

Konur þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Karlar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Brjóstagjöf
Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með VANFLYTA stendur og í að minnsta kosti 5 vikur eftir að meðferð er hætt. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvort VANFLYTA berst í brjóstamjólk (sjá „Ekki má nota VANFLYTA“).
Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú tekur þetta lyf.

Frjósemi
VANFLYTA getur dregið úr frjósemi kvenna og karla. Þú skalt ræða þetta við lækninn áður en meðferðin er hafin.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að VANFLYTA hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla

3. Hvernig nota á VANFLYTA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka af VANFLYTA

Læknirinn mun segja þér nákvæmlega hversu mikið af VANFLYTA þú átt að taka. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka VANFLYTA án þess að tala við lækninn fyrst.

Venjulega munt þú byrja á að taka 35,4 mg (tvær 17,7 mg töflur) einu sinni á dag í 2 vikur í hverri lotu af krabbameinslyfjameðferð. Ráðlagður hámarksskammtur er 53 mg einu sinni á dag.

Læknirinn gæti gefið þér minni skammt í upphafi eða eina 17,7 mg töflu einu sinni á dag ef þú notar tiltekin önnur lyf.

Eftir að krabbameinslyfjameðferðinni er lokið gæti læknirinn breytt skammtinum í eina 26,5 mg töflu einu sinni á sólarhring í 2 vikur og síðan aukið skammtinn í 53 mg (tvær 26,5 mg töflur) einu sinni á sólarhring, en það fer eftir því hvernig líkaminn bregst við VANFLYTA.

Læknirinn gæti gert tímabundið hlé á meðferðinni eða breytt skammtinum vegna niðurstaðna blóðrannsókna, aukaverkana eða annarra lyfja sem þú gætir verið að taka.

Læknirinn mun stöðva meðferðina hjá þér ef þú færð stofnfrumuígræðslu. Læknirinn mun segja þér hvenær þú átt að hætta að taka lyfið og hvenær þú átt að byrja að taka það aftur.

Taka lyfsins

- VANFLYTA á að gleypa og það má taka það með eða án matar.
- Taktu VANFLYTA á sama tíma á hverjum degi. Það hjálpar þér að muna eftir því að taka lyfið.
- Ef þú kastar upp eftir að þú tekur lyfið skaltu ekki taka fleiri töflur fyrr en komið er að næsta skammti samkvæmt áætlun.

Hve lengi á að taka VANFLYTA

Haltu áfram að taka VANFLYTA eins lengi og læknirinn gefur þér fyrirmæli um. Læknirinn mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til að ganga úr skugga um að meðferðin haldi áfram að virka.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hversu lengi þú átt að nota VANFLYTA skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef tekinn er stærri skammtur af VANFLYTA en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart fleiri töflur en mælt var fyrir um eða ef einhver annar tekur lyfið fyrir slysni skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús og taka fylgiseðil lyfsins með þér. Læknismeðferð gæti verið nauðsynleg.

Ef gleymist að taka VANFLYTA

Ef þú gleymir að taka VANFLYTA skaltu taka það eins fljótt og mögulegt er á sama degi. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ekki á að taka aukaskammt (taka tvo skammta á sama degi) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota VANFLYTA

Ef meðferð með VANFLYTA er hætt getur það valdið því að sjúkdómur þinn versni. Ekki hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- sundli, yfirliðstilfinningu eða yfirliði. Þetta geta verið merki um hjartavandamál sem nefnist „lenging á QT-bili“ (óeðlileg rafleiðni í hjarta sem hefur áhrif á hjartsláttartakt).
- hita, hósta, brjóstverk, mæði, þreytu eða sársauka við þvaglát. Þetta geta verið merki um sýkingu eða daufkyrningafæð með hita (lítill fjöldi hvítra blóðkorna ásamt hita).

Mjög algengar aukaverkanir
(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Aukning á alanín amínótransferasa (óeðlilegt magn lifrarensíma)
- Blóðflagnafæð (fáar blóðflögur)
- Blóðleysi (fá rauð blóðkorna)
- Daufkyrningafæð (fáir daufkyrningar, tegund af hvítum blóðkornum)
- Niðurgangur
- Ógleði
- Kviðverkir (magaverkir)
- Höfuðverkur
- Uppköst
- Bjúgur (þroti í andliti, handleggjum og fótleggjum)
- Sýkingar í efri hluta öndunarvegar (sýkingar í nefi og koki)
- Minnkuð matarlyst
- Miklar blóðnasir
- Sveppasýkingar
- Herpes sýkingar
- Meltingaróþægindi
- Bakteríudreyri (bakteríur í blóði)

Algengar aukaverkanir
(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðkornafæð (fá blóðkorn af öllum tegundum)

Sjaldgæfar aukaverkanir
(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hjartastopp (hjartað hættir að slá)
- Sleglatif (hættulegur, óreglulegur og ósamhæfður samdráttur í neðri hólfum hjartans)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VANFLYTA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðirnar eru skemmdar eða sýna merki þess að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VANFLYTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er quizartinib.
  VANFLYTA 17,7 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 17,7 mg af quizartinib (sem tvíhýdróklóríð).
  VANFLYTA 26,5 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 26,5 mg af quizartinib (sem tvíhýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru:
  VANFLYTA 17,7 mg:
  Töflukjarni: Hýdroxýprópýlbetadex, örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat
  Filmuhúð: Hýprómellósi, talkúm, tríasetín, títantvíoxíð
  VANFLYTA 26,5 mg:
  Töflukjarni: Hýdroxýprópýlbetadex, örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat
  Filmuhúð: Hýprómellósi, talkúm, tríasetín, títantvíoxíð, gult járnoxíð

Lýsing á útliti VANFLYTA og pakkningastærðir

VANFLYTA 17,7 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru hvítar og kringlóttar með „DSC 511“ á annarri hliðinni og fást í öskjum sem innihalda 14 x 1 eða 28 x 1 filmuhúðaða töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli.

VANFLYTA 26,5 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru gular og kringlóttar með „DSC 512“ á annarri hliðinni og fást í öskjum sem innihalda 14 x 1, 28 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðaða töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Þýskaland

Framleiðandi
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Daiichi Sankyo Greece Single Member S.A
Τηλ: +30 2104448037

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

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

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

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

Ísland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.