

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 17,7 mg kvizartinib (som dihydroklorid).

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 26,5 mg kvizartinib (som dihydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter med diameter 8,9 mm og preget med 'DSC 511' på den ene siden.

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, runde, filmdrasjerte tabletter med diameter 10,2 mm og preget med 'DSC 512' på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

VANFLYTA er indisert i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med cytarabin og antrasyklin og standard konsoliderende kjemoterapi med cytarabin, etterfulgt av monoterapi med VANFLYTA som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er FLT3-ITD-positiv.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med VANFLYTA bør kun igangsettes av lege som har erfaring med bruk av kreftbehandling.

Før bruk av VANFLYTA skal AML-pasienter få bekreftet FLT3-ITD-positiv AML ved bruk av CE-merket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr tiltenkt dette formålet. Dersom CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal FLT3-ITD-positiv AML bekreftes ved bruk av annen validert analyse.

EKG skal utføres og unormalt elektrolyttnivå korrigeres før oppstart av behandling (se pkt. 4.4).

Dosering

VANFLYTA skal administreres i kombinasjon med standard kjemoterapi i en dose på 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) én gang daglig i to uker i hver induksjonssyklus. Hos pasienter som oppnår komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig hematologisk restituerende (CRi), skal VANFLYTA administreres med 35,4 mg én gang daglig i to uker i hver syklus med konsoliderende kjemoterapi etterfulgt av monoterapi med VANFLYTA som vedlikeholdsbehandling innledet med 26,5 mg én gang daglig. Etter to uker skal vedlikeholdsdosen økes til 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) én gang daglig dersom QT-intervallet korrigert med Fridericias formel (QTcF) er ≤ 450 ms (se tabell 2 og pkt. 4.4). Vedlikeholdsbehandling med monoterapi kan fortsettes i opptil 36 sykluser.

For ytterligere doseringsinformasjon, se tabell 1 til 3.

Tabell 1: Doseregime

VANFLYTA oppstart	Induksjon ^a	Konsolidering ^b	Vedlikehold
	Oppstart på dag 8 (For 7 + 3-regime) ^c	Oppstart på dag 6	Første dag av vedlikeholdsbehandling
Dose	35,4 mg én gang daglig	35,4 mg én gang daglig	• Startdose på 26,5 mg én gang daglig i to uker hvis QTcF er ≤ 450 ms. • Etter to uker, hvis QTcF er ≤ 450 ms, skal dosen økes til 53 mg én gang daglig.
Varighet (28-dagers sykluser)	To uker i hver syklus	To uker i hver syklus	Én gang daglig uten pause mellom syklusene i opptil 36 sykluser.

^a Pasienter kan få opptil 2 induksjonssykluser.

^b Pasienter kan få opptil 4 konsolideringssykluser.

^c For 5 + 2-regime som andre induksjonssyklus, startes VANFLYTA på dag 6.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Hos pasienter som skal få hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), bør behandlingen med VANFLYTA seponeres 7 dager før oppstart av kondisjoneringsregime. Den kan gjenopptas etter at transplantasjonen er fullført, basert på leukocytall og behandlende leges vurdering, hos pasienter med tilstrekkelig hematologisk restituerende og transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) $\leq$ grad 2, som ikke krever oppstart av ny systemisk GVHD-behandling innen 21 dager, i henhold til doseringsanbefalingene beskrevet ovenfor.

Doseendringer

VANFLYTA skal innledes kun hvis QTcF er ≤ 450 ms (se pkt. 4.4).

For anbefalte doseendringer på grunn av bivirkninger, se tabell 2. For dosejusteringer på grunn av bivirkninger og/eller samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, se tabell 3.

Tabell 2: Anbefalte doseendringer ved bivirkninger

Bivirkning	Anbefalt tiltak
QTcF 450–480 ms (grad 1)	• Fortsett med VANFLYTA-dosen.
QTcF 481–500 ms (grad 2)	• Reduser VANFLYTA-dosen (se tabell 3) uten avbrudd. • Gjenoppta behandlingen med VANFLYTA med tidligere dose i neste syklus hvis QTcF er redusert til < 450 ms. Overvåk pasienten nøye for QT-forlengelse i første syklus med økt dose.

Bivirkning	Anbefalt tiltak
QTcF $\geq$ 501 ms (grad 3)	• Avbryt behandling med VANFLYTA. • Gjenoppta behandling med VANFLYTA med redusert dose (se tabell 3) når QTcF går tilbake til < 450 ms. • Øk ikke til 53 mg én gang daglig under vedlikeholdsbehandling hvis QTcF > 500 ms er observert under induksjon og/eller konsolidering, og mistenkes å være relatert til VANFLYTA. Fortsett med 26,5 mg dose én gang daglig.
Tilbakevendende QTcF $\geq$ 501 ms (grad 3)	• Seponer VANFLYTA permanent ved tilbakevendende QTcF > 500 ms til tross for relevant dosereduksjon og korrigering/eliminering av andre risikofaktorer (f.eks. unormalt serumelektrolyttnivå, samtidig bruk av legemidler som gir QT-forlengelse).
Torsade de pointes; polymorf ventrikkeltakykardi; tegn/symptomer på livstruende arytmier (grad 4)	• Seponer VANFLYTA permanent.
Ikke-hematologiske bivirkninger av grad 3 eller 4	• Avbryt behandling med VANFLYTA. • Gjenoppta behandling med tidligere dose hvis bivirkningen bedres til $\leq$ grad 1. • Gjenoppta behandling med redusert dose (se tabell 3) hvis bivirkningen bedres til $<$ grad 3. • Seponer permanent hvis bivirkning av grad 3 eller 4 vedvarer utover 28 dager og mistenkes å være relatert til VANFLYTA.
Vedvarende nøyttropeni eller trombocytopeni av grad 4 uten aktiv benmargssykdom	• Reduser dosen (se tabell 3).

Grad er i samsvar med NCI CTCAE versjon 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03).

Dosejusteringer ved bivirkninger og/eller samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere

Tabell 3: Dosejusteringer etter fase ved bivirkninger og/eller samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere under behandling med VANFLYTA

Behandlingsfase	Full dose	Dosereduksjoner		
		Bivirkning	Samtidige sterke CYP3A-hemmere	Bivirkning og samtidige sterke CYP3A-hemmere
Induksjon eller konsolidering	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Avbryt behandling
Vedlikeholdsbehandling (første to uker)	26,5 mg	Avbryt behandling	17,7 mg	Avbryt behandling
Vedlikeholdsbehandling (etter to uker)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Glemt dose eller oppkast

Hvis en dose VANFLYTA blir glemt eller ikke blir tatt til vanlig tid, skal pasienten ta dosen så snart som mulig samme dag og gå tilbake til vanlig doseringsplan påfølgende dag. Pasienten skal ikke ta to doser på samme dag.

Hvis pasienten kaster opp etter å ha tatt VANFLYTA, skal pasienten ikke ta en ny dose denne dagen, men ta neste dose påfølgende dag til vanlig tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

VANFLYTA er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

VANFLYTA er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/minutt, estimert ved Cockcroft-Gault), da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av VANFLYTA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

VANFLYTA er til oral bruk.

Tablettene skal tas til omtrent samme tid hver dag og kan tas samtidig med eller utenom måltider.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Medfødt langt QT-syndrom (se pkt. 4.4).
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forlenget QT-intervall

Kvizartinib er forbundet med forlenget QT-intervall (se pkt. 4.8). Forlenget QTc-intervall kan øke risikoen for ventrikkelarytmi eller torsades de pointes. Pasienter med medfødt langt QT-syndrom og/eller tidligere torsades de pointes ble ekskludert fra kvizartinibstudiene. VANFLYTA skal ikke brukes hos pasienter med medfødt langt QT-syndrom.

VANFLYTA skal brukes med forsiktighet hos pasienter med signifikant risiko for å utvikle forlenget QT-intervall. Dette omfatter pasienter med ukontrollert eller signifikant kardiovaskulær sykdom (f.eks. tidligere hjerteblokk grad II eller III (uten pacemaker), hjerteinfarkt siste 6 måneder, ukontrollert angina pectoris, ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, tidligere klinisk relevant ventrikkelarytmi eller torsades de pointes), og pasienter som samtidig får legemidler som forlenger QT-intervallet. Elektrolytter skal opprettholdes innenfor normalområdet (se pkt. 4.2).

Behandling med VANFLYTA skal ikke startes hvis QTcF-intervallet er større enn 450 ms.

Under induksjon og konsolidering skal EKG utføres før oppstart og deretter én gang i uken under behandling med kvizartinib, eller hyppigere hvis klinisk indisert.

Under vedlikeholdsbehandling skal EKG utføres før oppstart og én gang i uken den første måneden etter oppstart og doseøkning, og deretter som klinisk indisert. Startdosen ved vedlikeholdsbehandling skal ikke økes hvis QTcF-intervallet er større enn 450 ms (se tabell 1).

Seponer VANFLYTA permanent hos pasienter som utvikler forlenget QT-intervall med tegn eller symptomer på livstruende arytmier (se pkt. 4.2).

EKG-overvåking av QT-intervallet bør utføres hyppigere hos pasienter med signifikant risiko for å utvikle forlenget QT-intervall og torsade de pointes.

Overvåking og korrigering av hypokalemi og hypomagnesemi skal utføres før og under behandling med VANFLYTA. Hyppigere overvåking av elektrolytter og EKG bør utføres hos pasienter som opplever diaré og oppkast.

EKG-overvåking ved samtidig bruk av legemidler som forlenger QT-intervallet

Pasienter skal overvåkes hyppigere med EKG ved behov for samtidig bruk av VANFLYTA og legemidler som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere

Dosen av VANFLYTA skal reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, da de kan øke kvizartinibeksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.5).

Infeksjoner hos eldre pasienter

Fatale infeksjoner har forekommet hyppigere med kvizartinib hos eldre pasienter (dvs. eldre enn 65 år), sammenlignet med yngre pasienter, spesielt tidlig i behandlingsperioden. Pasienter eldre enn 65 år skal overvåkes nøye for forekomst av alvorlige infeksjoner under induksjonsbehandling.

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Basert på funn hos dyr kan kvizartinib forårsake embryoføtal skade ved bruk hos gravide kvinner. Fertile kvinner skal få utført en graviditetstest innen 7 dager før oppstart av behandling med VANFLYTA. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med VANFLYTA og i minst 7 måneder etter siste dose. Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke sikker prevensjon under behandling med VANFLYTA og i minst 4 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6).

Pasientkort

Foreskrivende lege skal diskutere risiko ved VANFLYTA-behandling med pasienten. Patienten får utlevert et pasientkort ved hver forskrivning (vedlagt i legemiddelpakningen).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kvizartinib og dets aktive metabolitt AC886 blir hovedsakelig metabolisert av cytokrom CYP3A *in vitro*.

Effekt av andre legemidler på VANFLYTA

Sterke CYP3A-/P-glykoprotein (P-gp)-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg to ganger daglig i 28 dager), en sterk CYP3A/P-gp-hemmer, og en enkeltdose VANFLYTA økte maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under kurven (AUC_{inf}) for kvizartinib henholdsvis 1,17 ganger og 1,94 ganger, og reduserte C_{max} og AUC_{inf} for AC886 henholdsvis 2,5 ganger og 1,18 ganger, sammenlignet med VANFLYTA alene. Ved steady state ble kvizartinibeksponeringen (C_{max} og AUC_{0-24h}) anslått å være økt henholdsvis 1,86 ganger og 1,96 ganger, og AC886-eksponeringen (C_{max} og AUC_{0-24h}) redusert henholdsvis 1,22 ganger og 1,17 ganger. Økt kvizartinibeksponering kan øke risikoen for toksisitet.

Dosen av VANFLYTA skal reduseres som vist i tabellen nedenfor dersom samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ikke kan unngås. For mer detaljer om dosejusteringer, se tabell 3 i pkt. 4.2.

Full dose	Dosereduksjoner ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Eksempler på sterke CYP3A/P-gp-hemmere er itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, nefazodon, telitromycin og antiretrovirale legemidler (visse legemidler til behandling av hiv kan enten øke risikoen for bivirkninger (f.eks. ritonavir) eller redusere effekten (f.eks. efavirenz og etravirin) av VANFLYTA).

Moderate CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av flukonazol (200 mg to ganger daglig i 28 dager), en moderat CYP3A-hemmer, og en enkeltdose VANFLYTA økte $C_{\max}$ for kvizartinib og AC886 henholdsvis 1,11 ganger og 1,02 ganger, og $AUC_{\inf}$ henholdsvis 1,20 ganger og 1,14 ganger. Denne endringen ble ikke ansett som klinisk relevant. Ingen doseendring er anbefalt.

Sterke eller moderate CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av efavirenz (innledende behandling med 600 mg én gang daglig i 14 dager), en moderat CYP3A-induktor, og en enkeltdose VANFLYTA reduserte kvizartinibs $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ henholdsvis ca. 1,18 ganger og 9,7 ganger, sammenlignet med VANFLYTA alene. $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ for AC886 ble redusert henholdsvis ca. 3,1 ganger og 26 ganger (se pkt. 5.2).

Redusert kvizartinibeksponering kan føre til redusert effekt. Samtidig bruk av VANFLYTA og sterke eller moderate CYP3A-induktorer skal unngås.

Eksempler på sterke CYP3A4-induktorer er apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin og visse naturlegemidler som johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*). Eksempler på moderate CYP3A4-induktorer er efavirenz, bosentan, etravirin, fenobarbital og primidon.

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Samtidig bruk av VANFLYTA og andre legemidler som forlenger QT-intervallet, kan ytterligere øke forekomsten av QT-forlengelse. Eksempler på legemidler som forlenger QT-intervallet omfatter, men er ikke begrenset til, antimykotika av azoltypen, ondansetron, granisetron, azitromycin, pentamidin, doksisyklin, moksifloksacin, atovakvon, proklorperazin og takrolimus. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som forlenger QT-intervallet og VANFLYTA (se pkt. 4.4).

Syrenøytraliserende legemidler

Protonpumpehemmeren lansoprazol reduserte $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ til kvizartinib henholdsvis 1,16 ganger og 1,05 ganger. Denne reduksjonen i kvizartinibs absorpsjon ble ikke ansett som klinisk relevant. Ingen doseendring er anbefalt.

Effekt av VANFLYTA på andre legemidler

P-glykoprotein (P-gp)-substrater

Samtidig bruk av kvizartinib og dabigatraneteksilat (et P-gp-substrat) økte $C_{\max}$ for totalt og fritt dabigatran henholdsvis 1,12 ganger og 1,13 ganger, og økte $AUC_{\inf}$ for totalt og fritt dabigatran henholdsvis 1,13 ganger og 1,11 ganger (se pkt. 5.2). Kvizartinib er en svak P-gp-hemmer, og ingen doseendring er anbefalt ved samtidig bruk av P-gp-substrater og VANFLYTA.

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-substrater

In vitro-data indikerer at kvizartinib er en hemmer av BCRP. Den kliniske relevansen er for øyeblikket ikke kjent. Forsiktighet skal utvises når kvizartinib administreres sammen med legemidler som er substrater for BCRP.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal få utført en graviditetstest innen 7 dager før oppstart av behandling med VANFLYTA.

Kvizartinib kan forårsake embryoføtal skade ved bruk hos gravide kvinner (se pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder skal derfor bruke sikker prevensjon under behandling med VANFLYTA og i minst 7 måneder etter siste dose.

Mannlige pasienter med kvinnelig partner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med VANFLYTA og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av kvizartinib hos gravide kvinner. Basert på funn hos dyr kan kvizartinib forårsake embryoføtal toksisitet ved bruk hos gravide kvinner (se pkt. 5.3).

VANFLYTA skal ikke brukes under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling nødvendig. Gravide kvinner skal informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om kvizartinib eller dets aktive metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, skal kvinner ikke amme under behandling med VANFLYTA og i minst 5 uker etter siste dose (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av kvizartinib på fertilitet hos mennesker. Basert på funn hos dyr kan fertiliteten reduseres hos kvinner og menn under behandling med VANFLYTA (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VANFLYTA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var økt alaninaminotransferase (58,9 %), redusert trombocytall (40,0 %), redusert hemoglobin (37,4 %), diaré (37,0 %), kvalme (34,0 %), abdominalsmerter (29,4 %), hodepine (27,5 %), oppkast (24,5 %) og redusert nøytrofittall (21,9 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 var redusert trombocytall (40 %), redusert hemoglobin (35,5 %), redusert nøytrofittall (21,5 %), økt alaninaminotransferase (12,1 %), bakteremi (7,2 %) og soppinfeksjoner (5,7 %). De vanligste alvorlige bivirkningene i VANFLYTA-gruppen var nøytropeni (3,0 %), soppinfeksjoner (2,3 %) og herpesinfeksjoner (2,3 %). De vanligste bivirkningene med fatalt utfall var soppinfeksjoner (0,8 %) og hjertestans (0,4 %).

De vanligste bivirkningene som medførte doseavbrudd av VANFLYTA var nøytropeni (10,6 %), trombocytopeni (4,5 %) og forlenget QT-intervall på EKG (2,6 %). De vanligste bivirkningene som medførte dosereduksjon var nøytropeni (9,1 %), trombocytopeni (4,5 %) og forlenget QT-intervall på EKG (3,8 %).

Den vanligste bivirkningen som medførte permanent seponering av VANFLYTA var trombocytopeni (1,1 %).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til VANFLYTA ble undersøkt i QuANTUM-First, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos voksne pasienter med nydiagnostisert FLT3-ITD-positiv AML.

Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRAs organklasser (SOC). Innenfor hvert organklasser er bivirkningene oppført etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først, og ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger

Bivirkning	Alle grader %	Grad 3 eller 4 %	Frekvenskategori i (alle grader)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Infeksjoner i øvre luftveier ^a	18,1	1,9	Svært vanlige
Soppinfeksjoner ^b	15,1	5,7	Svært vanlige
Herpesinfeksjoner ^c	14,0	3,0	Svært vanlige
Bakteremi ^d	11,3	7,2	Svært vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Trombocytopeni ^e	40,0	40,0	Svært vanlige
Anemi ^e	37,4	35,5	Svært vanlige
Nøytropeni ^e	21,9	21,5	Svært vanlige
Pancytopeni	2,6	2,3	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Nedsatt appetitt	17,4	4,9	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine ^f	27,5	0	Svært vanlige
Hjertesykdommer			
Hjertestans ^g	0,8	0,4	Mindre vanlige
Ventrikkelflimmer ^g	0,4	0,4	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Epistakse	15,1	1,1	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré ^h	37,0	3,8	Svært vanlige
Kvalme	34,0	1,5	Svært vanlige
Abdominalmerter ⁱ	29,4	2,3	Svært vanlige
Oppkast	24,5	0	Svært vanlige
Dyspepsi	11,3	0,4	Svært vanlige
Sykdommer i lever og galleveier			
ALAT økt ^e	58,9	12,1	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Ødem ^j	18,9	0,4	Svært vanlige

Bivirkning	Alle grader %	Grad 3 eller 4 %	Frekvenskategor i (alle grader)
Undersøkelser			
Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram ^k	14,0	3,0	Svært vanlige

Standard kjemoterapi = cytarabin (cytosinarabinosid) og antrasyklin (daunorubicin eller idarubicin).

^a Infeksjoner i øvre luftveier omfatter infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, sinusitt, rhinitt, tonsillitt, laryngofaryngitt, bakteriell faryngitt, faryngotonsillitt, viral faryngitt og akutt sinusitt.

^b Soppinfeksjoner omfatter oral candidiasis, bronkopulmonal aspergillose, soppinfeksjon, vulvovaginal candidiasis, aspergillusinfeksjon, soppinfeksjon i nedre luftveier, oral soppinfeksjon, candidainfeksjon, soppinfeksjon i huden, mucormykose, orofaryngeal candidiasis, oral aspergillose, soppinfeksjon i leveren, candidiasis i lever og milt, onykomykose, fungemi, systemisk candida og systemisk mykose.

^c Herpesinfeksjoner omfatter oral herpes, herpes zoster, herpesvirusinfeksjoner, herpes simplex, humant herpesvirus 6-infeksjon, genital herpes og herpesdermatitt.

^d Bakteremi omfatter bakteremi, klebsiellabakteremi, stafylokokkbakteremi, enterokokkbakteremi, streptokokkbakteremi, utstyrsrelatert bakteremi, escherichiabakteremi, korynebakterbakteremi og pseudomonasbakteremi.

^e Betegnelser basert på laboratoriedata.

^f Hodepine omfatter hodepine, spenningshodepine og migrene.

^g Én forsøksperson opplevde to hendelser (ventrikkelflimmer og hjertestans).

^h Diaré omfatter diaré og diaré med blødning.

ⁱ Abdominal smerter omfatter smerter i abdomen, smerter i øvre abdomen, ubehag i abdomen, smerter i nedre abdomen og gastrointestinale smerter

^j Ødem omfatter perifert ødem, ansiktsødem, ødem, væskeoverskudd, generalisert ødem, perifer hevelse, lokalisert ødem og ansiktshevelse.

^k QT-forlengelse på elektrokardiogram omfatter QT-forlengelse på elektrokardiogram og unormalt QT-intervall på elektrokardiogram.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertesykdommer

Kvizartinib forlenger QT-intervallet på EKG. Behandlingsrelaterte bivirkninger med QT-intervallforlengelse uavhengig av grad ble rapportert hos 14,0 % av pasienter behandlet med VANFLYTA, og 3,0 % av pasientene fikk bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere. QT-forlengelse medførte dosereduksjon hos 10 (3,8 %) pasienter, doseavbrudd hos 7 (2,6 %) pasienter og seponering hos 2 (0,8 %) pasienter. QTcF > 500 ms oppsto hos 2,3 % av pasientene basert på sentral gjennomgang av EKG-data. To (0,8 %) pasienter behandlet med VANFLYTA opplevde hjertestans med registrert ventrikkelflimmer, én med fatalt utfall, begge i forbindelse med alvorlig hypokalemi. Overvåking og korrigering av hypokalemi og hypomagnesemi skal utføres før og under behandling med VANFLYTA. For doseendring hos pasienter med QT-intervallforlengelse, se pkt. 4.2.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Fatale infeksjoner har forekommet hyppigere med kvizartinib hos eldre pasienter (dvs. eldre enn 65 år), sammenlignet med yngre pasienter (13 % mot 5,7 %), spesielt tidlig i behandlingsperioden.

Pasienter eldre enn 65 år skal overvåkes nøye for forekomst av alvorlige infeksjoner under induksjonsbehandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger intet kjent antidot mot overdosering av VANFLYTA. Ved betydelig overdosering skal støttetiltak iverksettes etter behov, med behandlingsavbrudd, evaluering av hematologi og EKG-overvåking, samt oppmerksomhet rundt serumelektrolytter og samtidig bruk av legemidler som kan disponere pasienter for QT-intervallforlengelse og/eller torsade de pointes. Pasienter skal gis symptomatisk og støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX11

Virkningsmekanisme

Kvizartinib er en hemmer av tyrosinkinase FLT3-reseptoren. Kvizartinib og hovedmetabolitten AC886 bindes kompetitivt med høy affinitet til FLT3s adenosintrifosfat (ATP)-bindende lomme. Kvizartinib og AC886 hemmer FLT3-kinaseaktivitet og forhindrer autofosforylering av reseptoren. Dermed hemmes videre nedstrøms FLT3-reseptorsignaloverføring, og FLT3-ITD-avhengig celledeling blokkeres.

Farmakodynamiske effekter

Hjertets elektrofysiologi

Eksponeerings-responsanalysen i QuANTUM-First indikerte en konsentrasjonsavhengig QTcF-intervallforlengelse på 24,1 ms [øvre grense for tosidig 90 % konfidensintervall (KI): 26,6 ms] ved steady state $C_{\max}$ av kvizartinib (53 mg) under vedlikeholdsbehandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av kvizartinib i forhold til placebo ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie, QuANTUM-First. Studien inkluderte 539 voksne pasienter fra 18 til 75 år (25 % var 65 år eller eldre) med nydiagnostisert FLT3-ITD-positiv AML, fastslått prospektivt ved en klinisk studietest. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få VANFLYTA 35,4 mg én gang daglig ($n = 268$) eller placebo ($n = 271$) i to uker av hver syklus i kombinasjon med standard kjemoterapi (induksjon etterfulgt av konsolidering hos responderende pasienter) etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med VANFLYTA monoterapi (26,5 mg én gang daglig i to uker og deretter 53 mg én gang daglig) eller placebo i opptil 36 sykluser (28 dager/syklus).

Pasientene fikk opptil 2 sykluser med induksjonskjemoterapi med enten daunorubicin på dag 1, 2 og 3 eller idarubicin på dag 1, 2 og 3 og cytarabin i 7 dager, etterfulgt av behandling etter remisjon bestående av opptil 4 sykluser med konsoliderende kjemoterapi og/eller HSCT. Konsoliderende kjemoterapi besto av cytarabin på dag 1, 3 og 5. Pasienter som gikk videre til HSCT, sluttet med studiebehandling 7 dager før oppstart av et kondisjoneringsregime. Se preparatomtale for doseringsanbefalinger for daunorubicin, idarubicin og cytarabin.

De to randomiserte behandlingsgruppene var godt balanserte med hensyn til demografi, sykdomsparametre og stratifiseringsfaktorer ved baseline. De 539 pasientene hadde en medianalder på 56 år (variasjonsbredde 20–75 år), 26,1 % av pasientene i kvizartinibgruppen og 24 % av pasientene i placebogruppen var 65 år eller eldre; 54,5 % var kvinner og 45,5 % var menn; 59,7 % var hvite, 29,3 % var asiatiske, 1,3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse eller afroamerikaner og 9,7 % var av annen etnisitet. Åttifire prosent av pasientene hadde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus ved baseline på 0 eller 1. De fleste pasientene (72,4 %) hadde middels cytogenetisk risikostatus ved baseline. FLT3-ITD-variantallelfrekvens (VAF) var 3–25 % hos 35,6 % av

pasientene, høyere enn 25–50 % hos 52,1 % av pasientene og høyere enn 50 % hos 12,1 % av pasientene.

Det primære effektmålet var totaloverlevelse (OS) definert som tid fra randomisering til død uavhengig av årsak.

Studien viste statistisk signifikant bedring i OS for kvizartinibgruppen (se tabell 5 og figur 1). Median oppfølgingstid i studien var 39,2 måneder.

Det ble observert en forskjell mellom kvizartinibgruppen og placebogruppen i estimatene for overlevelsesrate (95 % KI) ved de utvalgte tidspunktene 12, 24, 36 og 48 måneder (se tabell 5).

Komplett remisjons (CR)-rate [95 % KI] for kvizartinib var 54,9 % (147/268) [48,7, 60,9] mot 55,4 % (150/271) [49,2, 61,4] for placebo.

Tabell 5: Effektnesultater fra QuANTUM-First (intent-to-treat-populasjon)

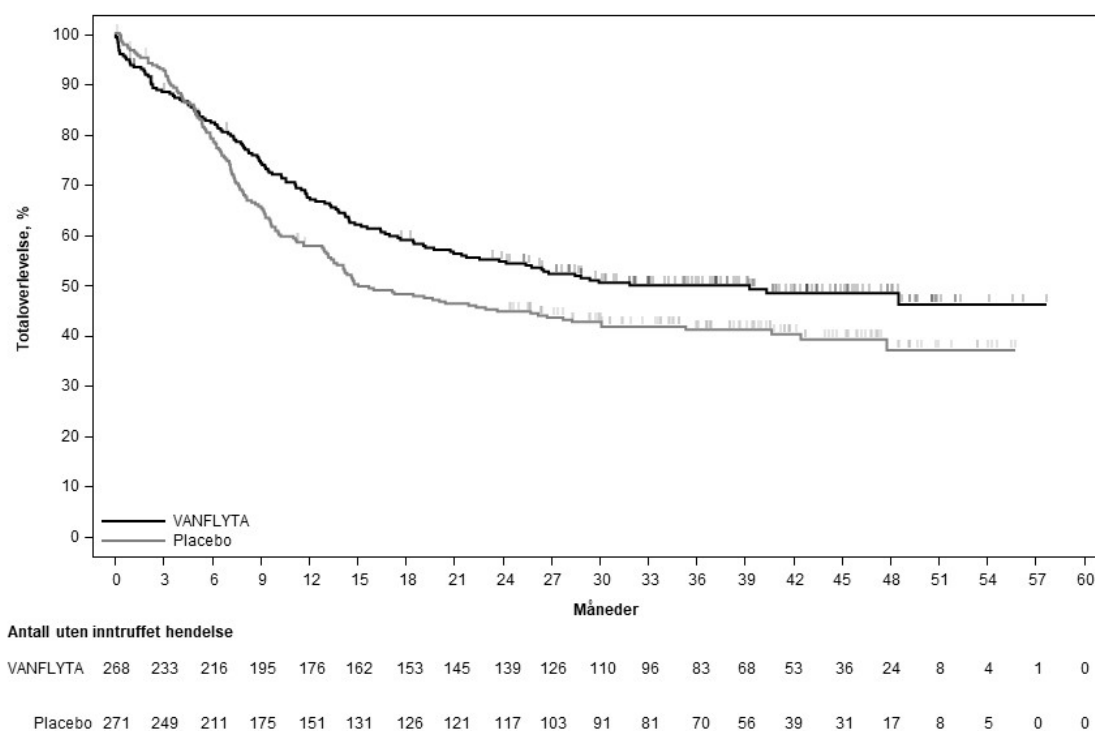
	Kvizartinib N = 268	Placebo N = 271
OS (måneder)		
Median (95 % KI) ^a	31,9 (21,0, NE)	15,1 (13,2, 26,2)
HR ^b i forhold til placebo (95 % KI)	0,776 (0,615, 0,979)	
p-verdi (tosidig stratifisert log-rangtest)	0,0324	
OS-rate (%) (95 % KI) ^a		
12 måneder	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 måneder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

KI = konfidensintervall; NE = kan ikke anslås

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Risikoforhold (HR) var basert på stratifisert Cox-regresjonsmodell.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse i QuANTUM-First



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med VANFLYTA i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kvizartinib og den aktive metabolitten AC886 ble evaluert hos friske forsøkspersoner (enkeltdose) og hos pasienter med nydiagnostisert AML (steady state).

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av kvizartinib fra tablettformuleringen var 71 %. Etter oral administrasjon under fastende forhold hos friske forsøkspersoner, var tid til maksimal konsentrasjon (median $t_{\max}$) av kvizartinib og AC886 målt etter dosering henholdsvis ca. 4 timer (variasjonsbredde 2 til 8 timer) og 5 til 6 timer (variasjonsbredde 4 til 120 timer).

Administrasjon av kvizartinib sammen med mat hos friske forsøkspersoner reduserte kvizartinibs $C_{\max}$ 1,09 ganger, økte AUC_{inf} 1,08 ganger og forsinket $t_{\max}$ med to timer. Disse endringene i eksponering anses ikke som klinisk relevante. VANFLYTA kan administreres med eller uten mat.

Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller hos nydiagnostiserte AML-pasienter, ved 35,4 mg/døgn, steady state under induksjonsbehandling, ble geometrisk gjennomsnitt (% CV) for $C_{\max}$ av kvizartinib og AC886 anslått å være henholdsvis 140 ng/ml (71 %) og 163 ng/ml (52 %), og geometrisk gjennomsnitt (% CV) for AUC_{0-24h} var henholdsvis 2 680 ng•t/ml (85 %) og 3 590 ng•t/ml (51 %).

Under konsoliderende behandling ved 35,4 mg/døgn, steady state, ble geometrisk gjennomsnitt (% CV) for $C_{\max}$ av kvizartinib og AC886 anslått å være henholdsvis 204 ng/ml (64 %) og 172 ng/ml (47 %), og geometrisk gjennomsnitt (% CV) for AUC_{0-24h} var henholdsvis 3 930 ng•t/ml (78 %) og 3 800 ng•t/ml (46 %).

Under vedlikeholdsbehandling ved 53 mg/døgn, steady state, ble geometrisk gjennomsnitt (% CV) for $C_{\max}$ av kvizartinib og AC886 anslått å være henholdsvis 529 ng/ml (60 %) og 262 ng/ml (48 %), og geometrisk gjennomsnitt (% CV) for AUC_{0-24h} var henholdsvis 10 200 ng•t/ml (75 %) og 5 790 ng•t/ml (46 %).

Distribusjon

Bindingen av kvizartinib og AC886 til humane plasmaproteiner *in vitro* er 99 % eller mer.

Blod/plasmaforholdet for kvizartinib og AC886 er konsentrasjonsavhengig, noe som indikerer metning av distribusjon til erytrocytter. Ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner er blod/plasmaforholdet ca. 1,3 for kvizartinib og ca. 2,8 for AC886. Blod/plasmaforholdet for AC886 er også avhengig av hematokrit, med en tendens til økning ved høyere hematokritnivåer.

Geometrisk gjennomsnitt (% CV) for distribusjonsvolum for kvizartinib hos friske forsøkspersoner ble anslått å være 275 l (17 %).

Biotransformasjon

Kvizartinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og CYP3A5 *in vitro* via oksidative metabolismeveier med dannelse av den aktive metabolitten AC886, som metaboliseres ytterligere av

CYP3A4 og CYP3A5. Ved steady state under vedlikeholdsbehandling var AC886/kvizartinibforholdet for AUC_{0-24h} 0,57.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig (SD) effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) for kvizartinib og AC886 er henholdsvis 81 timer (73) og 136 timer (113) hos pasienter med nydiagnostisert AML. Gjennomsnittlig (SD) akkumuleringsforhold (AUC_{0-24h}) for kvizartinib og AC886 var henholdsvis 5,4 (4,4) og 8,7 (6,8).

Kvizartinib og metabolitter elimineres hovedsakelig via lever og galle, med utskillelse hovedsakelig via feces (76,3 % av oralt administrert radioaktiv dose). Uendret kvizartinib representerte ca. 4 % av oralt administrert radioaktiv dose i feces. Utskillelse via nyrene er i liten grad en eliminasjonsvei for administrert radioaktiv dose (< 2 %).

Geometrisk gjennomsnitt (% CV) for totalclearance (CL) av kvizartinib hos friske forsøkspersoner ble anslått å være 2,23 l/time (29 %).

Linearitet/ikke-linearitet

Kvizartinib og AC886 viste lineær kinetikk i doseområdet 26,5 mg til 79,5 mg hos friske forsøkspersoner og 17,7 mg til 53 mg hos AML-pasienter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Alder (18 til 91 år), etnisitet, kjønn, kroppsvekt og nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til 89 ml/minutt, anslått ved Cockcroft-Gault) hadde ingen klinisk relevant effekt på kvizartinib- og AC886-eksponeringen basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Interaksjonsstudier med andre legemidler

Transportproteiner

In vitro-studier viste at kvizartinib er et substrat for P-gp, men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 eller MRP2. AC886 er et substrat for BCRP, men ikke for OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MRP2. En enkeltdose kvizartinib gitt sammen med ketokonazol, en sterk hemmer av både CYP3A og P-gp, økte imidlertid kvizartinibs C_{max} ca. 1,17 ganger, noe som indikerer at effekten av P-gp er minimal. Da dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, hvorav mange også hemmer P-gp, er ingen spesifikk dosejustering nødvendig for P-gp-hemmere.

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-substrater

Kvizartinib hemmer BCRP med en estimert *in vitro* IC_{50} på 0,813 mikrom. Ettersom det ikke foreligger kliniske data, kan det ikke utelukkes at kvizartinib kan hemme denne transportøren ved de anbefalte dosene.

Uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)1A1-substrater

Kvizartinib hemmer UGT1A1 med en anslått *in vitro* K_i på 0,78 mikrom. Basert på en fysiologibasert farmakokinetisk analyse ble kvizartinib anslått å øke C_{max} og AUC_{inf} for raltegravir (et UGT1A1-substrat) 1,03 ganger, noe som ikke ble ansett som klinisk relevant.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

I en fase I-studie med enkeltdoser (26,5 mg) ble farmakokinetikken til kvizartinib og AC886 undersøkt hos personer med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Eksponeringen (C_{max} og AUC_{inf}) av kvizartinib og AC886 var tilsvarende (≤ 30 % forskjell) i alle

grupper. Proteinbinding av kvizartinib og AC886 påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon hadde derfor ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av kvizartinib og AC886.

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) ble ikke inkludert i de kliniske studiene, og VANFLYTA er derfor ikke anbefalt til disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse hos AML-pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr 30 til 89 ml/minutt) viste at nyrefunksjon ikke påvirket clearance av kvizartinib og AC886. Lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon hadde derfor ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av kvizartinib og AC886. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/minutt) ble ikke inkludert i de kliniske studiene, og VANFLYTA er derfor ikke anbefalt til disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I gentoksisitetsstudier var kvizartinib mutagent ved en reversert bakteriemutasjonsanalyse, men ikke i en mutasjonsanalyse av celler fra pattedyr (muselymfomtymidinkinase) eller i en transgenmutasjonsanalyse hos gnagere *in vivo*. Kvizartinib var ikke klastogent og fremmet ikke polyploidi i en kromosomavviksanalyse, og var ikke klastogent eller aneugent i benmarg fra rotte ved mikronukleustest med enkeltdoser. En *in vivo* mikronukleustest på benmarg fra rotte var tvetydig etter 28 dager med gjentatt dosering. Etter en høyere enkeltdose var resultatet negativt.

Fertilitetsstudier hos dyr har ikke blitt utført for kvizartinib. Det ble imidlertid funnet bivirkninger i reproduksjonssystemer hos hanner og hunner i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og aper. Hos hunnrotter ble det observert eggstokkcyster og vaginale slimhinneendringer ved doser på ca. 10 ganger anbefalt human dose (RHD) basert på AUC. Funn hos hunnaper omfatter uterus-, eggstokk- og vaginaatrofi, observert ved doser på ca. 0,3 ganger RHD basert på AUC. Tilsvarende nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) for disse endringene var henholdsvis 1,5 ganger og 0,1 ganger RHD basert på AUC. Hos hannrotter ble det observert degenerering i sædlederne og manglende sædutløsning ved ca. 8 ganger RHD basert på AUC. Funn hos hannaper omfatter kimcellereduksjon i testiklene, observert ved ca. 0,5 ganger RHD basert på AUC. Tilsvarende NOAEL for disse endringene var henholdsvis 1,4 ganger og 0,1 ganger RHD basert på AUC. Etter fire ukers restitueringsperiode var alle disse funnene reversible, bortsett fra de vaginale slimhinneendringene hos hunnrotter.

I studier av embryoføtal toksisitet ble det observert embryoføtal dødelighet og økt postimplantasjonstap ved maternelt toksiske doser. Fostertoksitet (lavere fostervekt, effekter på bendannelse i skjelettet) og teratogenisitet (føtal anomali, inkludert ødem) ble observert ved doser på ca. 3 ganger RHD basert på AUC. NOAEL var 0,5 ganger RHD basert på AUC. Kvizartinib anses å være potensielt teratogent.

Toksikologistudier hos dyr

I toksisitetstester ved gjentatt dosering ble det observert hematopoietisk og lymfoidorgantoksitet, inkludert redusert antall perifere blodceller og benmargshypocellularitet; levertoksitet, inkludert forhøyede aminotransferaser, hepatocellular nekrose og birefringent krystallavleiring (hunder); samt nyretoksitet, inkludert tubulær basofili og birefringent krystallavleiring (hannrotter). Disse endringene ble registrert ved henholdsvis ca. 0,4 ganger, 0,4 ganger og 9 ganger RHD basert på AUC. Tilsvarende NOAEL var henholdsvis 0,1 ganger, 0,1 ganger og 1,5 ganger RHD basert på AUC.

Studier av miljørisikovurderinger har vist at kvizartinib kan utgjøre en risiko for vannmiljøet.

In vitro- og dyrestudier av sikkerhetsfarmakologi

I studier av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper medførte kvizartinib QT-forlengelse ved doser på ca. 2 ganger RHD på 53 mg/døgn basert på C_{max} . NOAEL var ca. 0,4 ganger RHD basert på C_{max} . Kvizartinib hemmet primært I_{Ks} med en maksimal hemming på 67,5 % ved 2,9 mikrom. Maksimal hemming av I_{Ks} forårsaket av AC886 var 26,9 % ved 2,9 mikrom. Ved 3 mikrom hemmet kvizartinib og AC886 hERG-gjennomstrømming statistisk signifikant med henholdsvis 16,4 % og 12,0 %. Verken kvizartinib eller AC886 hemmet I_{Na} , I_{Na-L} og I_{Ca-L} ved de undersøkte konsentrasjonene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Hydroksypropylbetadeks
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Triacetin (E 1518)
Titandioksid (E 171)

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Hydroksypropylbetadeks
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Triacetin (E 1518)
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte endoseblisterpakninger av aluminium/aluminium.

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter

Esker inneholdende 14 x 1 eller 28 x 1 filmdrasjerte tabletter.

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter

Esker inneholdende 14 x 1, 28 x 1 eller 56 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1768/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av VANFLYTA i hver medlemsstat skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet om opplæringsprogrammets innhold og format, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og alle andre aspekter av programmet.

Hensikten med opplæringsprogrammet er å øke forskriverens og pasientens/omsorgspersonens bevissthet om risiko for alvorlige bivirkninger relatert til QTc-intervallforlengelse, og tiltak som skal iverksettes for å minimere risikoforekomsten hos pasienter som får VANFLYTA.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell og alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere og bruke VANFLYTA i hver medlemsstat hvor VANFLYTA markedsføres, har tilgang til / får utlevert følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriell for leger

- Pasientinformasjonspakke

Opplæringsmaterieil for leger:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell

Veiledning for helsepersonell vil inneholde følgende viktige elementer:

- Beskrivelse av alvorlige bivirkninger relatert til forlenget QTc-intervall som har forekommet med kvizartinib
- Detaljert beskrivelse av anbefalt doseringsregime for VANFLYTA: startdose og kriterier for doseøkning
- Detaljert beskrivelse av doseavbrudd, dosereduksjon og seponering av VANFLYTA basert på varighet av QTc-intervall
- Doseendring av VANFLYTA ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere
- Samtidig bruk av andre legemidler som medfører QT-forlengelse
- Hyppighet av EKG-overvåking
- Overvåking og håndtering av serumelektrolyttnivå

Pasientinformasjonspakke:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort

Pasientkortet vil inneholde følgende viktige elementer:

- En advarsel til helsepersonell om at behandling med VANFLYTA kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger relatert til forlenget QTc-intervall
- Viktig informasjon til helsepersonell som ikke deltar i fast oppfølging av pasienten, om pasientbehandling ved forlenget QTc-intervall
- Viktig informasjon til pasienter/omsorgspersoner om tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger relatert forlenget QTc-intervall, og når helsepersonell skal oppsøkes
- Kontaktinformasjon til forskriver av VANFLYTA

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter
kvizartinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 17,7 mg kvizartinib (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 x 1 filmdrasjerte tabletter

28 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

vanflyta 17,7 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

VANFLYTA 17,7 mg tabletter
kvizartinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter
kvizartinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 26,5 mg kvizartinib (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

vanflyta 26,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

VANFLYTA 26,5 mg tabletter
kvizartinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

PASIENTKORT

PASIENTKORT

VANFLYTA

kvizartinib

- Ha alltid med deg dette kortet.
- Dette kortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må kjenne til før du tar VANFLYTA og under behandling med VANFLYTA.
- Vis dette kortet til lege, apotek eller kirurg før enhver medisinsk behandling eller intervensjon.

Pasientinformasjon

Pasientens navn:

Fødselsdato:

I nødstilfeller kan du kontakte:

Navn:

Telefonnummer:

Behandlingsinformasjon

(Fylles ut av legen eller pasienten)

VANFLYTA er forskrevet i følgende dose én gang daglig: mg

Behandlingen startet: /(mm/åå)

Informasjon om forskriver

(Fylles ut av legen eller pasienten)

For mer informasjon eller i nødstilfeller, kontakt:

Legens navn:

Telefonnummer:

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

VANFLYTA kan forårsake unormal elektrisk aktivitet i hjertet, kalt 'forlenget QT-intervall', som kan føre til livstruende hjerterytmeforstyrrelser. Det er derfor veldig viktig at den elektriske aktiviteten i hjertet sjekkes regelmessig med et elektrokardiogram (EKG).

Kontakt legen din umiddelbart hvis:

- du blir svimmel, ør eller føler at du besvimer.
- du merker at du har endret hjerterytme, f.eks. hjertebank eller unormal puls. du kan kjenne at hjertet slår for raskt, men du kan også merke en mer uspesifikk eller svak endring.
- du har besvimt eller vært bevisstløs, selv om det var i en kort periode, f.eks. få sekunder.
- du har diaré eller oppkast, eller ikke klarer å spise eller drikke i tilstrekkelige mengder.
- du merker andre plutselige endringer i allmennhelsetilstanden din.
- noen andre enn legen som forskrev VANFLYTA, endrer medisineren din.

Snakk med legen din før du bruker VANFLYTA sammen med andre legemidler. Det gjelder også reseptfrie legemidler og kosttilskudd, da disse kan øke risikoen for at du får forlenget QT-intervall.

Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

Viktig informasjon til helsepersonell

VANFLYTA er forbundet med forlenget QT-intervall, som kan øke risikoen for ventrikkelarytmi eller torsades de pointes.

- Avbryt behandlingen med VANFLYTA hvis QTcF er ≥ 501 ms, og seponer den permanent hvis det oppstår torsades de pointes, polymorf ventrikkeltakykardi eller tegn/symptomer på livstruende arytmi. VANFLYTA er kontraindisert hos pasienter med medfødt langt QT-syndrom.
- Under behandling med VANFLYTA skal serumelektrolytter sjekkes og eventuell hypokalemi og hypomagnesemi korrigeres etter behov.
- Unngå legemidler som forlenger QT-intervallet, og som ikke er nødvendige. Hvis de ikke kan unngås, skal det utføres hyppige EKG-overvåkinger.
- Dosen av VANFLYTA skal reduseres ved samtidig bruk med sterke CYP3A-hemmere.

Se preparatomtalen (SmPC) for ytterligere informasjon.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pakningsvedlegget for informasjon om bivirkningsrapportering.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter

kvizartinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt dette i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva VANFLYTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VANFLYTA
3. Hvordan du bruker VANFLYTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VANFLYTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VANFLYTA er og hva det brukes mot

Hva VANFLYTA er

VANFLYTA inneholder virkestoffet kvizartinib. Det er en type kreftmedisin som kalles en 'proteinkinasehemmer'. Dette legemidlet brukes sammen med kjemoterapi til å behandle voksne med akutt myelogen leukemi (AML, en type blodkreft), med en mutasjon (endring) i FLT3-genet som kalles 'FLT3-ITD'. Behandlingen med VANFLYTA kan fortsettes også etter en benmargstransplantasjon når pasienten har blitt tilstrekkelig frisk.

Legen vil på forhånd undersøke kreftcellene dine for endringer i FLT3-genet for å se etter FLT3-ITD-mutasjoner, for å forsikre seg om at VANFLYTA passer for deg.

Hvordan VANFLYTA virker

Ved AML lager kroppen store mengder unormale hvite blodceller som ikke modner og blir til friske celler. VANFLYTA fungerer ved å blokkere virkningen til proteiner som kalles 'tyrosinkinaser' i disse unormale cellene. Det forsinkes eller hindres at de unormale cellene deler seg og vokser ukontrollert, og bidrar til at umodne celler utvikler seg til normale celler.

2. Hva du må vite før du bruker VANFLYTA

Bruk ikke VANFLYTA

- dersom du er allergisk overfor kvizartinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen din dersom du tror du kan være allergisk.

- dersom du er født med et hjerteproblem kalt 'langt QT-syndrom' (unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker hjerterytmen).
- dersom du ammer (se 'Graviditet, amming og fertilitet').

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker VANFLYTA:

- dersom du har eller har hatt hjerteproblemer, inkludert arytmi (unormal hjerterytme), hjerteinfarkt (hjerteattakk) siste 6 måneder, stuvningssvikt (hjertet pumper ikke godt nok), ukontrollert angina pectoris (hjerterkrampe) eller ukontrollert hypertensjon (for høyt blodtrykk).
- dersom du har fått vite at du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet.
- dersom du tar legemidler som kan forlenge QT-intervallet (uregelmessig hjerterytme; se 'Andre legemidler og VANFLYTA').
- dersom du tar sterke CYP3A-hemmere (se 'Andre legemidler og VANFLYTA').
- dersom du har eller har hatt feber, hoste, brystmerter, korpustethet, tretthet eller smerter ved vannlating.

Overvåking under behandling med VANFLYTA

Blodprøver

Legen din tar regelmessige blodprøver under behandling med VANFLYTA for å sjekke blodcellene dine (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) og elektrolytter (salter som natrium, kalium, magnesium, kalsium, klorid og bikarbonat i blod). Legen sjekker elektrolyttene hyppigere dersom du får diaré eller oppkast.

Elektrokardiogram

Før og under behandling sjekker legen hjertet ditt med EKG (elektrokardiogram) for å forsikre seg om at hjertet slår normalt. EKG tas ukentlig i starten og deretter mindre hyppig, slik legen bestemmer. Legen sjekker hjertet ditt hyppigere dersom du tar andre legemidler som forlenger QT-intervallet (se 'Andre legemidler og VANFLYTA').

Infeksjoner hos pasienter over 65 år

Eldre pasienter har økt risiko for svært alvorlige infeksjoner sammenlignet med yngre pasienter, spesielt tidlig i behandlingsperioden. Hvis du er over 65 år, vil du følges nøye opp i forbindelse med utvikling av alvorlige infeksjoner under induksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år, da det ikke er nok informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og VANFLYTA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, vitaminer, syrenøytraliserende legemidler (legemidler mot halsbrann og for mye magesyre) og kosttilskudd. Noen legemidler kan påvirke funksjonen til VANFLYTA.

Særlig kan noen av følgende legemidler øke risikoen for bivirkninger med VANFLYTA ved å øke nivået av dette legemidlet i blodet:

- visse legemidler mot soppinfeksjoner – som itraconazol, posakonazol og vorikonazol
- visse antibiotika – som klaritromycin og telitromycin
- nefazodon, et legemiddel som brukes til å behandle alvorlig depresjon

Følgende legemidler kan redusere virkningen av VANFLYTA:

- visse legemidler som brukes til å behandle tuberkulose – som rifampicin

- visse legemidler som brukes til å behandle krampeanfallet eller epilepsi – som karbamazepin, primidon, fenobarbital og fenytoin
- visse legemidler som brukes til å behandle prostatakreft – som apalutamid og enzalutamid
- mitotan – et legemiddel som brukes til å behandle symptomer ved svulster i binyrekjertlene
- bosentan – et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungene (pulmonal arteriell hypertensjon)
- johannesurt (*hypericum perforatum*) – et naturlegemiddel som brukes mot angst og mild depresjon

Visse legemidler som brukes til å behandle hiv kan enten øke bivirkningene (f.eks. ritonavir) eller redusere virkningen (f.eks. efavirenz eller etravirin) av VANFLYTA.

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Samtidig bruk av VANFLYTA og andre legemidler som forlenger QT-intervallet kan gi ytterligere økt risiko for QT-forlengelse. Eksempler på legemidler som forlenger QT-intervallet omfatter, men er ikke begrenset til, soppmidler av azoltypen, ondansetron, granisetron, azitromycin, pentamidin, doksyklyn, moksifloksacin, atovakvon, proklorperazin og takrolimus.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du skal ikke bruke VANFLYTA under graviditet fordi det kan skade det ufødte barnet ditt. Kvinner som kan bli gravide, skal ta en graviditetstest i løpet av de siste 7 dagene før de tar dette legemidlet.

Kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med VANFLYTA og i minst 7 måneder etter avsluttet behandling. Menn skal bruke sikker prevensjon under behandling med VANFLYTA og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med VANFLYTA, og i minst 5 uker etter avsluttet behandling fordi det er ukjent om VANFLYTA går over i morsmelk (se 'Bruk ikke VANFLYTA'). Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du ammer.

Fertilitet

VANFLYTA kan redusere fertiliteten hos kvinner og menn. Diskuter dette med legen din før du starter behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at VANFLYTA vil påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker VANFLYTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye VANFLYTA du skal ta

Legen eller apoteket forteller deg nøyaktig hvor mye VANFLYTA du skal ta. Du skal ikke endre dosen eller slutte å ta VANFLYTA uten å snakke med legen først.

Vanligvis skal du starte med 35,4 mg (to 17,7 mg tabletter) én gang daglig i 2 uker av hver kjemoterapisyklus. Maksimal anbefalt dose er 53 mg én gang daglig.

Legen kan gi deg en lavere startdose med én 17,7 mg tablett én gang daglig hvis du bruker visse andre legemidler.

Etter at kjemoterapien er fullført kan legen endre dosen til én 26,5 mg tablett én gang daglig i 2 uker, og deretter øke dosen til 53 mg (to 26,5 mg tabletter) én gang daglig avhengig av hvordan du responderer på VANFLYTA.

Legen kan midlertidig avbryte behandlingen eller endre dosen avhengig av blodprøver, bivirkninger og andre legemidler du bruker.

Legen avbryter behandlingen din dersom du får stamcelletransplantasjon. Legen forteller deg når du skal slutte å ta legemidlet og når du skal starte igjen.

Bruk av dette legemidlet

- VANFLYTA skal svelges – samtidig med eller utenom måltider.
- Ta VANFLYTA til omtrent samme tidspunkt hver dag. Dette gjør det lettere å huske å ta legemidlet.
- Hvis du kaster opp etter at du har tatt dette legemidlet, skal du ikke ta flere tabletter før neste planlagte dose.

Hvor lenge du skal ta VANFLYTA

Fortsett å ta VANFLYTA så lenge legen din ber deg om det. Legen vil overvåke tilstanden din regelmessig for å sjekke om behandlingen fortsatt virker.

Snakk med lege eller apotek hvis du har spørsmål om hvor lenge du skal ta VANFLYTA.

Dersom du tar for mye av VANFLYTA

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk et sykehus dersom du ved et uhell tar for mange tabletter, eller hvis noen andre ved et uhell tar dine legemidler. Ta med deg pakningsvedlegget. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta VANFLYTA

Dersom du har glemt å ta VANFLYTA, ta det så snart du husker det samme dag. Ta neste dose til vanlig tid neste dag.

Du skal ikke ta en ekstra dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med VANFLYTA

Dersom du avbryter behandling med VANFLYTA, kan tilstanden din forverres. Du skal ikke avbryte behandling med legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du merker følgende bivirkninger:

- svimmelhet, ørhet eller følelse av å besvime. Dette kan være tegn på et hjerteproblem kalt 'forlenget QT-intervall' (unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker hjerterytmen).
- feber, hoste, brystmerter, kortpustethet, tretthet eller smerter ved vannlating. Dette kan være tegn på infeksjon eller febril nøytropeni (lavt antall hvite blodceller sammen med feber).

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Økt alaninaminotransferase (unormale leverenzymprøver)
- Trombocytopeni (lavt nivå av blodplater)
- Anemi (lavt nivå av røde blodceller)
- Nøytropeni (lavt nivå av nøytrofiler, en type hvite blodceller)
- Diaré
- Kvalme
- Abdominal (mage)-smerter
- Hodepine
- Oppkast
- Ødem (hevelser i ansikt, armer eller ben)
- Øvre luftveisinfeksjoner (infeksjon i nese og svelg)
- Nedsatt appetitt
- Epistakse (kraftige neseblødninger)
- Soppinfeksjoner
- Herpesinfeksjoner
- Dyspepsi (fordøyelsesbesvær)
- Bakteremi (bakterier i blodet)

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Pancytopeni (lavt nivå av alle typer blodceller)

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Hjertestans (hjertet slutter å slå)
- Ventrikkelflimmer (farlige, uregelmessige og ukoordinerte sammentrekninger i nedre hjertekamre)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer VANFLYTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller tegn på at den er tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av VANFLYTA

- Virkestoff er kvizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 17,7 mg kvizartinib (som dihydroklorid).
VANFLYTA 26,5 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 26,5 mg kvizartinib (som dihydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
VANFLYTA 17,7 mg:
Tablettkjerne: Hydroksypropylbetadeks, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat
Filmdrasjering: Hypromellose, talkum, triacetin, titandioksid
VANFLYTA 26,5 mg:
Tablettkjerne: Hydroksypropylbetadeks, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat
Filmdrasjering: Hypromellose, talkum, triacetin, titandioksid, gult jernoksid

Hvordan VANFLYTA ser ut og innholdet i pakningen

VANFLYTA 17,7 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er hvite og runde med 'DSC 511' på den ene siden. De er tilgjengelige i esker med 14 x 1 eller 28 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger av aluminium/aluminium.

VANFLYTA 26,5 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er gule og runde med 'DSC 512' på den ene siden. De er tilgjengelige i esker med 14 x 1, 28 x 1 eller 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger av aluminium/aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tilvirker

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.