

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter

VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 17,7 mg kizartinib (som dihydroklorid).

VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 26,5 mg kizartinib (som dihydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter

Vita, runda filmdragerade tabletter, 8,9 mm i diameter och präglade med "DSC 511" på ena sidan.

VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter

Gula, runda filmdragerade tabletter, 10,2 mm i diameter och präglade med "DSC 512" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

VANFLYTA är indicerat i kombination med standardmässig induktionsbehandling med cytarabin och antracyclin och standardmässig konsolideringskemoterapi med cytarabin, följt av underhållsbehandling med VANFLYTA som enda läkemedel för vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) som är FLT3-ITD-positiv.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med VANFLYTA ska sättas in av en läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar.

Innan AML-patienter tar VANFLYTA måste FLT3-ITD-positiv AML ha bekräftats med en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) med motsvarande avsett syfte. Om en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik inte är tillgänglig ska FLT3-ITD-positiv AML bekräftas med ett alternativt validerat test.

EKG ska utföras och onormala elektrolytvärden ska korrigeras innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4).

## Dosering

VANFLYTA ska administreras i kombination med standardmässig kemoterapi vid dosen 35,4 mg ( $2 \times 17,7$  mg) en gång dagligen i två veckor under varje induktionscykel. För patienter som uppnår fullständig remission (CR) eller fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning (CRi), ska 35,4 mg VANFLYTA administreras en gång dagligen i två veckor under varje cykel av konsolideringskemoterapi, följt av underhållsbehandling med VANFLYTA som enda läkemedel som sätts in vid dosen 26,5 mg en gång dagligen. Efter två veckor ska underhållsdosen ökas till 53 mg ( $2 \times 26,5$  mg) en gång dagligen om QT-intervallet korrigerat med Fridericias formel (QTcF) är  $\leq 450$  ms (se tabell 2 och avsnitt 4.4). Underhållsbehandling med VANFLYTA som enda läkemedel kan fortgå i upp till 36 cykler.

För ytterligare information om dosering, se tabell 1 till 3.

**Tabell 1: Doseringsregim**

Insättning av VANFLYTA	Induktion <sup>a</sup>	Konsolidering <sup>b</sup>	Underhåll
	Start dag 8 (för 7 + 3-regim) <sup>c</sup>	Start dag 6	Underhållsbehandlingens första dag
Dos	35,4 mg en gång dagligen	35,4 mg en gång dagligen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Startdos 26,5 mg en gång dagligen i två veckor om QTcF är <math>\leq 450</math> ms.</li><li>• Efter två veckor, om QTcF är <math>\leq 450</math> ms, ska dosen ökas till 53 mg en gång dagligen.</li></ul>
Varaktighet (28-dagarscykler)	Två veckor i varje cykel	Två veckor i varje cykel	En gång dagligen utan uppehåll mellan cyklerna i upp till 36 cykler.

<sup>a</sup> Patienterna kan få upp till 2 induktionscykler.

<sup>b</sup> Patienterna kan få upp till 4 konsolideringscykler.

<sup>c</sup> För 5 + 2-regim som andra induktionscykel sätts VANFLYTA in dag 6.

### Hematopoetisk stamcellstransplantation

För patienter som går vidare till hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) ska behandlingen med VANFLYTA avbrytas sju dagar innan en förberedande regim påbörjas. Behandlingen kan återupptas efter avslutad transplantation, baserat på antalet vita blodkroppar, hos patienter med tillfredsställande hematologisk återhämtning och transplantat-mot-värdsjukdom  $\leq$  grad 2, hos vilka ingen ny systemisk GVHD-behandling behöver sättas in inom 21 dagar, enligt behandlande läkares bedömning och i enlighet med doseringsrekommendationerna ovan.

### Dosändringar

VANFLYTA ska endast sättas in om QTcF är  $\leq 450$  ms (se avsnitt 4.4).

För rekommenderade dosjusteringar på grund av biverkningar, se tabell 2. För dosjusteringar på grund av biverkningar och/eller samtidig användning av starka CYP3A-hämmare, se tabell 3.

**Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar**

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
QTcF 450–480 ms (grad 1)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fortsätt med VANFLYTA-dosen.</li></ul>
QTcF 481–500 ms (grad 2)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Minska VANFLYTA-dosen (se tabell 3) utan avbrott.</li><li>• Återuppta behandlingen med VANFLYTA vid föregående dos under nästa cykel om QTcF har minskat till <math>&lt; 450</math> ms. Övervaka patienten noga med avseende på QT-förlängning under den första cykeln med den ökade dosen.</li></ul>

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
QTcF $\geq$ 501 ms (grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt VANFLYTA.</li> <li>• Återuppta behandlingen med VANFLYTA vid reducerad dos (se tabell 3) när QTcF återgår till <math>&lt;</math> 450 ms.</li> <li>• Öka inte dosen till 53 mg en gång dagligen under underhållsbehandlingen om QTcF <math>&gt;</math> 500 ms har observerats under induktionen och/eller konsolideringen och om det misstänks att det finns ett samband med VANFLYTA. Bibehåll dosen 26,5 mg en gång dagligen.</li> </ul>
Återkommande QTcF $\geq$ 501 ms (grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sätt ut VANFLYTA permanent om QTcF <math>&gt;</math> 500 ms återkommer trots lämplig dosreduktion och korrigerig/eliminering av andra riskfaktorer (t.ex. avvikande elektrolyter i serum och samtida läkemedel som förlänger QT-tiden).</li> </ul>
Torsade de pointes, polymorf ventrikulär takykardi, tecken/symtom på livshotande arytmier (grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sätt ut VANFLYTA permanent.</li> </ul>
Icke-hematologiska biverkningar av grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt VANFLYTA.</li> <li>• Återuppta behandlingen vid föregående dos om biverkningen förbättras till <math>\leq</math> grad 1.</li> <li>• Återuppta behandlingen vid reducerad dos (se tabell 3) om biverkningen förbättras till <math>&lt;</math> grad 3.</li> <li>• Sätt ut VANFLYTA permanent om biverkning av grad 3 eller 4 kvarstår efter 28 dagar och misstänks ha samband med VANFLYTA.</li> </ul>
Bestående neutropeni av grad 4 eller trombocytopeni utan aktiv benmärgssjukdom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducera dosen (se tabell 3).</li> </ul>

Grader anges i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

*Dosjusteringar på grund av biverkningar och/eller samtidig användning av starka CYP3A-hämmare*

**Tabell 3: Dosjusteringar per behandlingsfas vid biverkningar och/eller samtidig användning av starka CYP3A-hämmare under behandling med VANFLYTA**

Behandlingsfas	Full dos	Dosreduktioner		
		Biverkning	Samtida starka CYP3A-hämmare	Biverkning och samtida starka CYP3A-hämmare
Induktion eller konsolidering	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Avbryt
Underhåll (första två veckorna)	26,5 mg	Avbryt	17,7 mg	Avbryt
Underhåll (efter två veckor)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

#### *Glömd dos eller kräkning*

Om en dos VANFLYTA glöms eller inte tas vid den vanliga tidpunkten, ska patienten ta dosen så snart som möjligt samma dag och återgå till det vanliga schemat nästa dag. Patienten ska inte ta två doser samma dag.

Om patienten kräks efter att ha tagit VANFLYTA, ska patienten inte ta en ytterligare dos den dagen utan ta nästa dos följande dag vid den vanliga tidpunkten.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

VANFLYTA rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

VANFLYTA rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (ClCr < 30 ml/min, beräknad enligt Cockcroft-Gaults formel), eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för VANFLYTA för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

## Administreringssätt

VANFLYTA är avsett för oral användning.

Tabletterna ska tas vid ungefär samma tidpunkt dagligen med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Medfött långt QT-syndrom (se avsnitt 4.4).
- Amning (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Förlängt QT-intervall

Kizartinib förknippas med förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.8). Förlängt QT-intervall kan öka risken för kammararytmier eller torsade de pointes. Patienter med medfött långt QT-syndrom och/eller anamnes på torsade de pointes ingick inte i utvecklingsprogrammet för kizartinib. VANFLYTA får inte användas till patienter med medfött långt QT-syndrom.

VANFLYTA ska användas med försiktighet till patienter som löper stor risk för att utveckla förlängt QT-intervall. Dessa inbegriper patienter med okontrollerad eller betydande kardiovaskulär sjukdom (såsom anamnes på hjärtblock II eller III (utan pacemaker), myokardinfarkt inom sex månader, okontrollerad angina pectoris, okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, anamnes på kliniskt relevanta kammararytmier eller torsade de pointes) samt patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet. Elektrolyter ska hållas inom normalintervallet (se avsnitt 4.2).

Påbörja inte behandling med VANFLYTA om QTcF-intervallet är längre än 450 ms.

Under induktion och konsolidering ska EKG utföras före insättning och därefter en gång i veckan under behandlingen med kizartinib, eller oftare när det är kliniskt indicerat.

Under underhållsbehandling ska EKG utföras före insättning och sedan en gång i veckan under den första månaden efter dosinsättning och -höjning och därefter när det är kliniskt indicerat. Startdosen för underhållsbehandling ska inte höjas om QTcF-intervallet är längre än 450 ms (se tabell 1).

VANFLYTA ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar förlängt QT-intervall med tecken och symptom på livshotande arytm (se avsnitt 4.2).

EKG-övervakning av QT-intervallet bör utföras oftare hos patienter som löper betydande risk att utveckla förlängt QT-intervall och torsade de pointes.

Hypokalemi och hypomagnesemi ska övervakas och korrigeras före och under behandling med VANFLYTA. Elektrolyter och EKG ska kontrolleras oftare hos patienter som får diarré eller kräkningar.

#### *EKG-övervakning vid medicinering med läkemedel som förlänger QT-intervallet*

Patienter ska övervakas oftare med EKG vid samtidig administrering av VANFLYTA och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

#### *Samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare*

VANFLYTA-dosen ska sänkas vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare, eftersom de kan öka exponeringen för kizartinib (se avsnitten 4.2 och 4.5).

#### Infektioner hos äldre patienter

Dödliga infektioner har förekommit oftare med kizartinib hos äldre patienter (dvs. äldre än 65 år) jämfört med hos yngre patienter, särskilt under den tidiga behandlingsperioden. Patienter över 65 års ålder ska övervakas noga avseende svåra infektioner under induktionsfasen.

#### Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Baserat på fynd hos djur kan kizartinib orsaka embryofetal skada när det ges till en gravid kvinna. Fertila kvinnor ska lämna graviditetstest inom sju dagar innan de påbörjar behandling med VANFLYTA. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med VANFLYTA och under minst sju månader efter den sista dosen. Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med VANFLYTA och under minst fyra månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

#### Patientkort

Förskrivaren måste diskutera riskerna med VANFLYTA-behandling med patienten. Patienten får ett patientkort vid varje receptuttag (medföljer i läkemedelsförpackningen).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Kizartinib och dess aktiva metabolit AC886 metaboliseras primärt av cytokrom CYP3A *in vitro*.

#### Påverkan av andra läkemedel på VANFLYTA

##### *Starka CYP3A/P-glykoprotein (P-gp)-hämmare*

Samtidig administrering av den starka CYP3A/P-gp-hämmaren ketokonazol (200 mg två gånger dagligen i 28 dagar) och en engångsdos av VANFLYTA ökade den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) av kizartinib och arean under kurvan ( $AUC_{inf}$ ) 1,17 gånger respektive 1,94 gånger och minskade  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  av AC886 2,5 gånger respektive 1,18 gånger, jämfört med enbart VANFLYTA. Vid steady-state uppskattades kizartinibexponeringen ( $C_{max}$  och  $AUC_{0-24h}$ ) öka 1,86 gånger respektive 1,96 gånger och AC886-exponeringen ( $C_{max}$  och  $AUC_{0-24h}$ ) minskade 1,22 gånger respektive 1,17 gånger. Ökad exponering för kizartinib kan öka risken för toxicitet.

Om samtidig användning av starka CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska dosen av VANFLYTA minskas enligt tabellen nedan. För mer information om dosjusteringar, se tabell 3 i avsnitt 4.2.

Full dos	Dosreduktion vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Exempel på starka CYP3A/P-gp-hämmare är itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, nefazodon, telitromycin och antiretrovirala läkemedel (Vissa läkemedel som används för att behandla HIV kan antingen öka risken för biverkningar (t.ex. ritonavir) eller minska effekten av VANFLYTA (t.ex. efavirenz eller etravirin)).

#### *Måttliga CYP3A-hämmare*

Samtidig administrering av den måttliga CYP3A-hämmaren flukonazol (200 mg två gånger dagligen i 28 dagar) och en engångsdos av VANFLYTA ökade  $C_{max}$  av kizartinib och AC886 1,11 gånger respektive 1,02 gånger och  $AUC_{inf}$  1,20 gånger respektive 1,14 gånger. Denna förändring ansågs inte vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering rekommenderas.

#### *Starka eller måttliga CYP3A-inducerare*

Samtidig administrering av den måttliga CYP3A-induceraren efavirenz (inledande behandling med 600 mg en gång dagligen i 14 dagar) och en engångsdos av VANFLYTA minskade kizartinibs  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  ungefär 1,18 gånger respektive 9,7 gånger, jämfört med enbart VANFLYTA.  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  för AC886 minskade ungefär 3,1 gånger respektive 26 gånger (se avsnitt 5.2).

Minskad exponering för kizartinib kan leda till reducerad effekt. Samtidig administrering av VANFLYTA och starka eller måttliga CYP3A-inducerare ska undvikas.

Exempel på starka CYP3A4-inducerare är apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin och vissa växtbaserade läkemedel såsom johannesört (även känd som *Hypericum perforatum*). Exempel på måttliga CYP3A4-inducerare är efavirenz, bosentan, etravirin, fenobarbital och primidon.

#### *Läkemedel som förlänger QT-intervallet*

Samtidig administrering av VANFLYTA och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet kan öka förekomsten av QT-förlängning ytterligare. Exempel på läkemedel som förlänger QT-tiden är bland annat azolantimykotika, ondansetron, granisetron, azitromycin, pentamidin, doxycyklin, moxifloxacin, atovakvon, proklorperazin och takrolimus. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av VANFLYTA och läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

#### *Magsyrareducerande medel*

Protonpumpshämmaren lansoprazol minskade  $C_{max}$  för kizartinib 1,16 gånger och  $AUC_{inf}$  1,05 gånger. Denna minskning av kizartinibabsorptionen ansågs inte vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering rekommenderas.

#### Påverkan av VANFLYTA på andra läkemedel

##### *Substrat för P-glykoprotein (P-gp)*

Samtidig administrering av kizartinib och dabigatranetexilat (ett P-gp-substrat) ökade  $C_{max}$  av totalt och fritt dabigatran 1,12 gånger respektive 1,13 gånger och ökade  $AUC_{inf}$  för totalt och fritt dabigatran 1,13 gånger respektive 1,11 gånger (se avsnitt 5.2). Kizartinib är en svag P-gp-hämmare och ingen dosjustering rekommenderas när P-gp-substrat administreras samtidigt med VANFLYTA.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska lämna graviditetstest inom sju dagar innan de påbörjar behandling med VANFLYTA.

Kizartinib kan orsaka embryofetal skada när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor ska därför använda effektiv preventivmetod under behandling med VANFLYTA och under minst sju månader efter den sista dosen.

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med VANFLYTA och under minst fyra månader efter den sista dosen.

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av kizartinib hos gravida kvinnor. Baserat på fynd hos djur kan kizartinib orsaka embryofetal toxicitet när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

VANFLYTA ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling. Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret.

### Amning

Det är okänt om kizartinib eller dess aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Till följd av risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet, ska kvinnor undvika att amma under behandling med VANFLYTA och under minst fem veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av kizartinib på fertilitet hos människa. Baserat på fynd hos djur kan kvinnlig och manlig fertilitet försämrats under behandling med VANFLYTA (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

VANFLYTA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var ökat alaninaminotransferas (58,9 %), minskat trombocytantal (40,0 %), minskat hemoglobin (37,4 %), diarré (37,0 %), illamående (34,0 %), buksmärta (29,4 %), huvudvärk (27,5 %), kräkningar (24,5 %) och minskat antal neutrofila granulocyter (21,9 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 var minskat trombocytantal (40 %), minskat hemoglobin (35,5 %), minskat antal neutrofila granulocyter (21,5 %), ökat alaninaminotransferas (12,1 %), bakteremi (7,2 %) och svampinfektioner (5,7 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna i VANFLYTA-gruppen var neutropeni (3,0 %), svampinfektioner (2,3 %) och herpesinfektioner (2,3 %). Biverkningar med dödlig utgång var svampinfektioner (0,8 %) och hjärtstillestånd (0,4 %).

De vanligaste biverkningarna som föranledde dosuppehåll av VANFLYTA var neutropeni (10,6 %), trombocytopeni (4,5 %) och förlängt QT-intervall på elektrokardiogram (2,6 %). De vanligaste biverkningarna som föranledde dossänkning var neutropeni (9,1 %), trombocytopeni (4,5 %) och förlängt QT-intervall på elektrokardiogram (3,8 %).

Den vanligaste biverkningen som föranledde permanent utsättning av VANFLYTA var trombocytopeni (1,1 %).



## Lista över biverkningar i tabellform

Säkerheten för VANFLYTA undersöktes i QuANTUM-First, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på vuxna patienter med nydiagnostiserad FLT3-ITD-positiv AML.

Biverkningarna listas enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem (SOC). Inom varje SOC rankas biverkningarna efter frekvens med den mest frekventa biverkningen först, med användning av följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningar efter minskad svårighetsgrad.

**Tabell 4: Biverkningar**

Biverkning	Alla grader %	Grad 3 eller 4 %	Frekvenskategor i (Alla grader)
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Övre luftvägsinfektioner <sup>a</sup>	18,1	1,9	Mycket vanliga
Svampinfektioner <sup>b</sup>	15,1	5,7	Mycket vanliga
Herpesinfektioner <sup>c</sup>	14,0	3,0	Mycket vanliga
Bakteremi <sup>d</sup>	11,3	7,2	Mycket vanliga
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Trombocytopeni <sup>e</sup>	40,0	40,0	Mycket vanliga
Anemi <sup>e</sup>	37,4	35,5	Mycket vanliga
Neutropeni <sup>e</sup>	21,9	21,5	Mycket vanliga
Pancytopeni	2,6	2,3	Vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Minskad aptit	17,4	4,9	Mycket vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Huvudvärk <sup>f</sup>	27,5	0	Mycket vanliga
<b>Hjärtsjukdomar</b>			
Hjärtstillestånd <sup>g</sup>	0,8	0,4	Mindre vanliga
Kammarflimmer <sup>g</sup>	0,4	0,4	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Epistaxis	15,1	1,1	Mycket vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>			
Diarré <sup>h</sup>	37,0	3,8	Mycket vanliga
Illamående	34,0	1,5	Mycket vanliga
Buksmärtor <sup>i</sup>	29,4	2,3	Mycket vanliga
Kräkningar	24,5	0	Mycket vanliga
Dyspepsi	11,3	0,4	Mycket vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>			
Förhöjt ALAT <sup>e</sup>	58,9	12,1	Mycket vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Vätskeansamling <sup>j</sup>	18,9	0,4	Mycket vanliga
<b>Undersökningar och provtagningar</b>			
Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram <sup>k</sup>	14,0	3,0	Mycket vanliga

Standardmässig kemoterapi = cytarabin (cytosinarabinosid) och antracyklin (daunorubicin eller idarubicin).

<sup>a</sup> Övre luftvägsinfektioner inbegriper övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinusit, rinit, halsfluss, laryngofaryngit, bakteriell faryngit, faryngotonsillit, virusfaryngit och akut bihåleinflammation.

<sup>b</sup> Svampinfektioner inbegriper oral kandidos, bronkopulmonell aspergillos, svampinfektion, vulvovaginal kandidos, aspergillusinfektion, svampinfektion i nedre luftvägar, oral svampinfektion, candidainfektion, svampinfektion i hud, mukormykos, orofaryngeal kandidos, oral aspergillos, svampinfektion i lever, lever- och mjältkandidos, onykomykos, fungemi, systemisk candidainfektion och systemisk mykos.

- <sup>c</sup> Herpesinfektioner inbegriper munherpes, herpes zoster, herpesvirusinfektioner, herpes simplex, humant herpesvirus 6-infektion, genital herpes och herpesdermatit.
- <sup>d</sup> Bakteremi inbegriper bakteremi, klebsiellabakteremi, stafylockbakteremi, enterokockbakteremi, streptokockbakteremi, bakteremi relaterad till medicinteknisk produkt, escherichiabakteremi, corynebacteriumbakteremi och pseudomonasbakteremi.
- <sup>e</sup> Termer baserade på laboratoriedata.
- <sup>f</sup> Huvudvärk inbegriper huvudvärk, spänningshuvudvärk och migrän.
- <sup>g</sup> En försöksperson drabbades av två händelser (kammarflimmer och hjärtstillestånd).
- <sup>h</sup> Diarré inbegriper diarré och blodig diarré.
- <sup>i</sup> Buksmärta inbegriper buksmärta, högt sittande buksmärta, obehag i buken, lågt sittande buksmärta och mag-tarmsmärta.
- <sup>j</sup> Vätskeansamling inbegriper perifert ödem, ansiktsödem, vätskeansamling, vätskeöverskott, generaliserat ödem, perifer svullnad, lokaliserat ödem och ansiktssvullnad.
- <sup>k</sup> Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram inbegriper förlängt QT-intervall på elektrokardiogram och onormalt QT-intervall på elektrokardiogram.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Hjärtsjukdomar*

Kizartinib förlänger QT-intervallet på EKG. QT-intervallsförlängning av någon grad som behandlingsrelaterad biverkning rapporterades hos 14,0 % av de VANFLYTA-behandlade patienterna och 3,0 % av patienterna fick reaktioner av grad 3 eller högre allvarlighetsgrad. QT-förlängning föranledde dosreduktion hos 10 (3,8 %) patienter, dosuppehåll hos 7 (2,6 %) patienter och utsättning hos 2 (0,8 %) patienter. QTcF > 500 ms förekom hos 2,3 % av patienterna baserat på en central granskning av EKG-data. Två (0,8 %) patienter som behandlades med VANFLYTA fick hjärtstillestånd med registrerat kammarflimmer; ett med dödlig utgång och båda med svår hypokalemi. Elektrokardiogram, övervakning och korrigerande av hypokalemi och hypomagnesemi ska utföras före och under behandling med VANFLYTA. För dosjusteringar hos patienter med förlängt QT-intervall, se avsnitt 4.2.

### Andra särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Dödliga infektioner har förekommit oftare med kizartinib hos äldre patienter (dvs. äldre än 65 år) jämfört med hos yngre patienter (13 % jämfört med 5,7 %), särskilt tidigt under behandlingsperioden.

Patienter över 65 års ålder ska övervakas noga avseende svåra infektioner under induktionsfasen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen känd antidot mot överdoser av VANFLYTA. Vid en betydande överdosering ska understödande behandling ges efter behov, med behandlingsavbrott, utvärdering av hematologi och EKG-övervakning samt uppmärksamhet på serumelektrolyter och samtidigt läkemedel som kan predisponera för förlängning av QT-intervallet och/eller torsade de pointes. Patienter ska hanteras med symtomatisk och understödande behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX11

## Verkningsmekanism

Kizartinib är en hämmare av receptorn tyrosinkinase FLT3. Kizartinib och dess aktiva metabolit AC886 binder kompetitivt till adenosintrifosfatets (ATP) bindningsficka för FLT3 med hög affinitet. Kizartinib och AC886 hämmar FLT3-kinasaktivitet, vilket förhindrar receptorns autofosforylering, och därmed förhindrar ytterligare FLT3-receptorsignalering nedströms och blockering av FLT3-ITD-beroende cellproliferation.

## Farmakodynamisk effekt

### *Kardiell elektrofysiologi*

QuANTUM-Firsts exponering-responsanalys förutsådde en koncentrationsberoende QTcF-intervallförlängning på 24,1 ms (övre gräns för tvåsidigt 90 % konfidensintervall, KI: 26,6 ms) vid steady-state  $C_{max}$  för kizartinib (53 mg) under underhållsbehandling.

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för kizartinib jämfört med placebo undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie, QuANTUM-First. Studien omfattade 539 vuxna patienter mellan 18 och 75 års ålder (25 % var 65 år eller äldre), som var nydiagnostiserade med FLT3-ITD-positiv AML, vilket fastställdes prospektivt genom en klinisk studieanalys. Patienterna randomiserades (1:1) till antingen VANFLYTA 35,4 mg en gång dagligen (n = 268) eller placebo (n = 271) i två veckor under varje cykel kombinerat med standardmässig kemoterapi (induktion följt av konsolidering för patienter med behandlingssvar) följt av underhållsbehandling med VANFLYTA som enda läkemedel (26,5 mg en gång dagligen i två veckor och därefter 53 mg en gång dagligen) eller placebo i upp till 36 cykler (28 dagar/cykel).

Patienterna fick upp till 2 cykler av induktionskemoterapi med antingen daunorubicin dag 1, 2 och 3 eller idarubicin dag 1, 2 och 3 och cytarabin i 7 dagar, följt av post-remissionsbehandling som bestod av upp till 4 cykler av konsolideringskemoterapi och/eller HSCT. Konsolideringskemoterapi bestod av cytarabin dag 1, 3 och 5. Patienter som fortsatte till hematopoetisk stamcellstransplantation slutade att få studiebehandling 7 dagar före start av konditioneringsregim. Doseringsrekommendationer för daunorubicin, idarubicin och cytarabin finns i respektive produktresumé.

De två randomiserade behandlingsgrupperna var välbalanserade med avseende på demografiska uppgifter vid studiestart, sjukdomskaraktäristika och stratifieringsfaktorer. Av de 539 patienterna var medianåldern 56 år (intervall 20–75 år), 26,1 % av patienterna i kizartinibgruppen och 24 % av patienterna i placebogruppen var 65 år eller äldre, 54,5 % var kvinnor och 45,5 % var män, 59,7 % var vita, 29,3 % var asiater, 1,3 % var svarta eller afroamerikaner och 9,7 % var av annan etnicitet. Vid baslinjen hade 84 procent av patienterna en status för ECOG-aktivitet (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1. Huvuddelen av patienterna (72,4 %) hade intermediär cytogenetisk riskstatus vid baslinjen. FLT3-ITD-variantallelfrekvensen (VAF) var 3–25 % hos 35,6 % av patienterna, mer än 25–50 % hos 52,1 % av patienterna och mer än 50 % hos 12,1 % av patienterna.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS), definierat som tid från randomisering till dödsfall oavsett orsak.

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad i kizartinibgruppen (se tabell 5 och figur 1). Medianuppföljningstiden för studien var 39,2 månader.

En skillnad observerades mellan kizartinib jämfört med placebogruppen i uppskattningarna av överlevnad (95 % KI) vid tidpunkterna 12, 24, 36 respektive 48 månader (se tabell 5).

Frekvensen av fullständig remission (CR) [95 % KI] för kizartinib var 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] jämfört med 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] för placebo.

**Tabell 5: Effektsresultat från QuANTUM-First (intent-to-treat-population)**

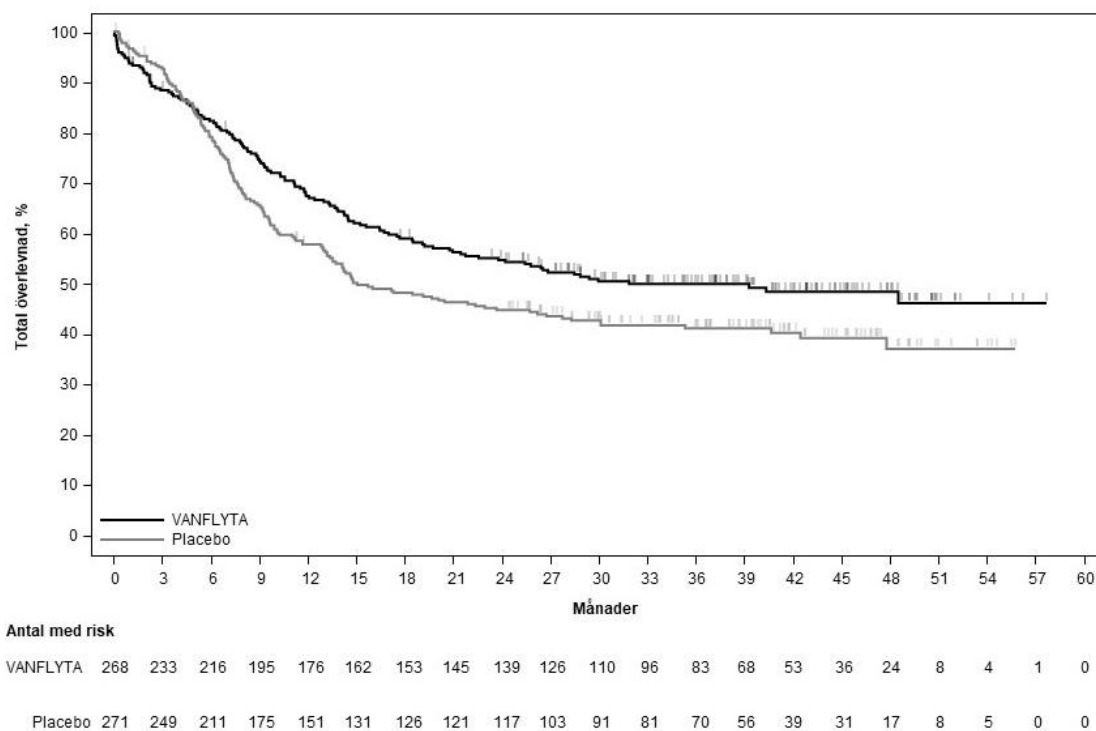
	<b>Kizartinib</b> N = 268	<b>Placebo</b> N = 271
<b>Total överlevnad (månader)</b>		
Median (95% KI) <sup>a</sup>	31,9 (21,0 NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR <sup>b</sup> jämfört med placebo (95 % KI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-värde (tvåsidigt stratifierat log-rank-test)	0,0324	
<b>Total överlevnad (%) (95 % KI)<sup>a</sup></b>		
12 månader	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 månader	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 månader	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 månader	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

KI = konfidensintervall; NE = ej uppskattningsbart

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-estimat

<sup>b</sup> Riskkvoten (HR) baserades på en stratifierad Cox-regressionsmodell.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i QuANTUM-First**



### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för VANFLYTA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av akut myeloisk leukemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för kizartinib och dess aktiva metabolit AC886 utvärderades hos friska vuxna försökspersoner (engångsdos) och hos patienter med nydiagnostiserad AML (steady state).

## Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för kizartinib från tablettformuleringen var 71 %. Efter oral administrering under fastande hos friska försökspersoner var tiden från dosering till högsta koncentration (median  $t_{\max}$ ) av kizartinib och AC886 cirka 4 timmar (intervall 2 till 8 timmar) respektive 5 till 6 timmar (intervall 4 till 120 timmar).

Administrering av kizartinib tillsammans med mat hos friska försökspersoner minskade  $C_{\max}$  för kizartinib 1,09 gånger, ökade  $AUC_{\text{inf}}$  1,08 gånger och fördröjde  $t_{\max}$  med två timmar. Dessa förändringar av exponeringen anses inte kliniskt relevanta. VANFLYTA kan administreras med eller utan mat.

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering hos nydiagnostiserade AML-patienter, vid 35,4 mg/dag vid steady-state under induktionsbehandling, uppskattades det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{\max}$  för kizartinib respektive AC886 till 140 ng/ml (71 %) respektive 163 ng/ml (52 %), och det geometriska medelvärdet (% CV) för  $AUC_{0-24h}$  var 2 680 ng•h/ml (85 %) respektive 3 590 ng•h/ml (51 %).

Under konsolideringsbehandling, vid 35,4 mg/dag, steady-state, uppskattades det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{\max}$  för kizartinib respektive AC886 till 204 ng/ml (64 %) respektive 172 ng/ml (47 %), och det geometriska medelvärdet (% CV) för  $AUC_{0-24h}$  var 3 930 ng•h/ml (78 %) respektive 3 800 ng•h/ml (46 %).

Under underhållsbehandling vid 53 mg/dag, steady-state, uppskattades det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{\max}$  för kizartinib respektive AC886 till 529 ng/ml (60 %) respektive 262 ng/ml (48 %) och det geometriska medelvärdet (% CV) för  $AUC_{0-24h}$  var 10 200 ng•h/ml (75 %) respektive 5 790 ng•h/ml (46 %).

## Distribution

Bindningen *in vitro* av kizartinib och AC886 till humana plasmaproteiner är större än eller motsvarar 99 %.

Blod/plasmakvoten för kizartinib och AC886 är koncentrationsberoende, vilket tyder på att distributionen till erythrocyter är mättad. Vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer är blod/plasmakvoten cirka 1,3 för kizartinib och cirka 2,8 för AC886. Blod/plasmakvoten för AC886 är också beroende av hematokrit, med en tendens att öka vid högre hematokritnivåer.

Det geometriska medelvärdet (% CV) för distributionsvolym kizartinib hos friska försökspersoner uppskattades till 275 l (17 %).

## Metabolism

Kizartinib metaboliseras primärt av CYP3A4 och CYP3A5 *in vitro* via oxidativa vägar som producerar den aktiva metaboliten AC886, som därefter metaboliseras ytterligare av CYP3A4 och CYP3A5. Kvoten för  $AUC_{0-24h}$  mellan AC886 och kizartinib vid steady-state var 0,57 under underhållsbehandling.

## Eliminering

De genomsnittliga (SD) effektiva halveringstiderna ( $t_{1/2}$ ) för kizartinib och AC886 är 81 timmar (73) respektive 136 timmar (113) hos patienter med nydiagnostiserad AML. De genomsnittliga (SD) ackumuleringskvoterna ( $AUC_{0-24h}$ ) för kizartinib och AC886 var 5,4 (4,4) respektive 8,7 (6,8).

Kizartinib och dess metaboliter elimineras primärt via lever och gallvägar med utsöndring huvudsakligen via faeces (76,3 % av den oralt administrerade radioaktiva dosen). Oförändrat

kizartinib stod för cirka 4 % av den oralt administrerade radioaktiva dosen i faeces. Utsöndring via njurarna är en mindre elimineringsväg för den administrerade radioaktiva dosen (< 2 %).

Det geometriska medelvärdet (% CV) för total kroppsclearance (Cl) av kizartinib hos friska försökspersoner uppskattades till 2,23 l/timme (29 %).

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Kizartinib och AC886 uppvisade linjär kinetik i dosintervallet 26,5 mg till 79,5 mg hos friska försökspersoner och 17,7 mg till 53 mg hos AML-patienter.

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ålder (18 till 91 år), etnicitet, kön, kroppsvikt eller nedsatt njurfunktion (ClCr 30 till 89 ml/min, uppskattat genom Cockcroft-Gault) hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för kizartinib och AC886 baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

#### Interaktionsstudier med andra läkemedel

##### *Transportörer*

*In vitro*-studier visade att kizartinib är substrat för P-gp men inte för BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 eller MRP2. AC886 är substrat för BCRP men inte för OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MRP2. Administrering av en engångsdos av kizartinib med ketokonazol, som är en stark hämmare av både CYP3A och P-gp, ökade dock  $C_{max}$  för kizartinib ungefär 1,17 gånger, vilket tyder på att effekten av P-gp är minimal. Eftersom dosjustering krävs vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare, varav många också hämmar P-gp, krävs ingen specifik dosjustering för P-gp-hämmare.

##### *Substrat för uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT)1A1*

Kizartinib hämmar UGT1A1 med ett uppskattat *in vitro*-Ki på 0,78  $\mu$ m. Grundat på en fysiologiskt baserad farmakokinetisk analys (PBPK) förutspåddes kizartinib öka  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  för raltegravir (ett UGT1A1-substrat) 1,03 gånger, vilket inte ansågs kliniskt relevant.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt leverfunktion*

I en fas I-studie med en engångsdos (26,5 mg) utvärderades farmakokinetiken för kizartinib och AC886 hos försökspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och jämfördes med försökspersoner med normal leverfunktion. Exponeringen ( $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$ ) för kizartinib och AC886 var likartad ( $\leq 30$  % skillnad) i alla grupper. Proteinbindning av kizartinib och AC886 påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion hade därför inte någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för kizartinib och AC886.

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) ingick inte i de kliniska studierna; därför rekommenderas VANFLYTA inte för användning till dessa patienter.

##### *Nedsatt njurfunktion*

En populationsfarmakokinetisk analys på AML-patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (ClCr 30 till 89 ml/min) visade att njurfunktionen inte påverkar clearance av kizartinib och AC886. Lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion hade därför inte någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för kizartinib och AC886. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (ClCr < 30 ml/min) ingick inte i de kliniska studierna; VANFLYTA rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I gentoxicitetsstudier var kizartinib mutagen i en bakteriell omvänd mutationsanalys, men inte i en mutationsanalys på däggdjursceller (tymidinkinas för lymfom hos mus) och inte i en mutationsanalys *in vivo* på transgena gnagare. Kizartinib var inte klastogent och inducerade inte polyploidi i en analys av kromosomavvikelse och var inte klastogent eller aneugent i en analys av mikronukleus i benmärg hos råttor vid användning av en engångsdos. En analys *in vivo* av mikronukleus i benmärg hos råttor gav ett tvetydigt resultat efter 28 dagars upprepad administrering. Efter en högre engångsdos var resultatet negativt.

Inga fertilitetsstudier har utförts på djur med kizartinib. Emellertid observerades avvikande fynd i manliga och kvinnliga reproduktionsorgan i toxicitetsstudier med upprepad dosering hos råttor och apa. Ovarialcystor och förändringar i vaginalslemhinnan observerades hos honråttor vid doser som var cirka 10 gånger den rekommenderade humandosen (RHD) baserat på AUC. Fynden hos honåpa omfattade atrofi av livmoder, äggstockar och vagina, observerat vid doser som var cirka 0,3 gånger RHD baserat på AUC. Motsvarande NOAEL (ingen observerad negativ effektnivå) för dessa förändringar var 1,5 gånger respektive 0,1 gånger RHD baserat på AUC. Hos hanråttor observerades degeneration av sädeskanaler från testikel och oförmåga till sädesavgång vid cirka 8 gånger RHD baserat på AUC. Fynden hos hanåpa omfattade brist på könsceller i testiklarna, som observerades vid cirka 0,5 gånger RHD baserat på AUC. Motsvarande NOAEL för dessa förändringar var 1,4 gånger respektive 0,1 gånger RHD baserat på AUC. Efter en återhämningsperiod på fyra veckor var alla dessa fynd reversibla, förutom förändringarna i vaginalslemhinnan hos honråttor.

I embryofetala toxicitetsstudier observerades embryofetal dödlighet och ökad postimplantationsförlust vid maternellt toxiska doser. Fostertoxicitet (lägre fostervikt, effekter på benbildning) och teratogenicitet (fosteravvikelse inklusive vätskeansamling) observerades vid doser som var cirka 3 gånger RHD baserat på AUC. NOAEL var 0,5 gånger RHD baserat på AUC. Kizartinib anses vara potentiellt teratogent.

#### Toxikologiska studier på djur

I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades hematopoetisk och lymfoid organtoxicitet inklusive minskade perifera blodkroppar och hypocellularitet i benmärgen, levertoxicitet inklusive förhöjda aminotransferaser, hepatocellulär nekros och utfällning av dubbelbrytande kristaller (hund) och njurtoxicitet inklusive tubulär basofili och utfällning av dubbelbrytande kristaller (hanråttor). Dessa förändringar sågs vid cirka 0,4 gånger, 0,4 gånger respektive 9 gånger RHD baserat på AUC. Motsvarande NOAEL var cirka 0,1 gånger, 0,1 gånger respektive 1,5 gånger RHD baserat på AUC.

#### Farmakologiska studier *in vitro* och på djur

I farmakologiska studier av kardiovaskulär säkerhet som utfördes på cynomolgusåpa gav kizartinib QT-förlängning vid doser som var cirka 2 gånger RHD på 53 mg/dag baserat på  $C_{max}$ . NOAEL var cirka 0,4 gånger RHD baserat på  $C_{max}$ . Kizartinib hämmade främst  $I_{Ks}$  med en maximal hämning på 67,5 % vid 2,9  $\mu$ M. Den maximala  $I_{Ks}$ -hämningen för AC886 var 26,9 % vid 2,9  $\mu$ M. Vid 3  $\mu$ M gav kizartinib och AC886 en statistiskt signifikant hämning av hERG-strömmar med 16,4 % respektive 12,0 %. Varken kizartinib eller AC886 hämmade  $I_{Na}$ ,  $I_{Na-L}$  eller  $I_{Ca-L}$  vid någon koncentration som testades.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter

##### *Tablettkärna*

Hydroxipropylbetadex  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Magnesiumstearat

##### *Filmdragering*

Hypromellos (E464)  
Talk (E553b)  
Triacetin (E1518)  
Titandioxid (E171)

#### VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter

##### *Tablettkärna*

Hydroxipropylbetadex  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Magnesiumstearat

##### *Filmdragering*

Hypromellos (E464)  
Talk (E553b)  
Triacetin (E1518)  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Perforerade endosblister av aluminium/aluminium.

#### VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter

Kartongerna innehåller 14 x 1 eller 28 x 1 filmdragerade tabletter.

#### VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter

Kartongerna innehåller 14 × 1, 28 x 1 eller 56 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1768/001-005

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83//EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av VANFLYTA i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den behöriga nationella myndigheten om innehåll och utformning av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionskanaler och andra aspekter.

Utbildningsprogrammet syftar till att göra förskrivare och patienter/vårdgivare mer uppmärksamma på risken för allvarliga biverkningar relaterade till förlängning av QTc-intervallet och de åtgärder som ska vidtas för att minska risken hos patienter som behandlas med VANFLYTA

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där VANFLYTA marknadsförs säkerställa att all sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, administrera och använda VANFLYTA har tillgång till/föreses med följande utbildningsmaterial:

- Informationsmaterial till läkare
- Informationspaket till patienten

#### **Informationsmaterial för läkare:**

- Produktresumé
- Vägledning för vårdpersonal:

Vägledningen för sjukvårdspersonal innehåller följande nyckelpunkter:

- Beskrivning av allvarliga biverkningar relaterade till QTc-intervallsförlängning som har inträffat med kizartinib
- Detaljerad beskrivning av den rekommenderade doseringsregimen för VANFLYTA: startdos och kriterier för dosökning
- Detaljerad beskrivning av dosuppehåll, dosminskning och utsättning av VANFLYTA baserat på QTc-intervallens längd
- Dosjustering av VANFLYTA vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare
- Hantering av annan samtidig medicinering med känd QT-förlängande effekt
- EKG-övervakningsfrekvens
- Övervakning och behandling av serumelektrolyter.

#### **Informationspaket till patienten:**

- Bipacksedel
- Patientkort:

Patientkortet innehåller följande nyckelpunkter:

- Ett varningsmeddelande till vårdpersonal om att behandling med VANFLYTA kan öka risken för allvarliga biverkningar relaterade till QTc-förlängning
- Viktig information om patienthantering i samband med QTc-förlängning till vårdpersonal som inte deltar i patientens rutinmässiga vård
- Viktig information till patient/vårdgivare om tecken eller symtom på allvarliga biverkningar relaterade till QTc-förlängning och när sjukvård ska sökas
- Kontaktuppgifter till läkaren som förskrivit VANFLYTA

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter  
kizartinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 17,7 mg kizartinib (som dihydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 x 1 filmdragerade tabletter

28 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München, Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

vanflyta 17,7 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VANFLYTA 17,7 mg tabletter  
kizartinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter  
kizartinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 26,5 mg kizartinib (som dihydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 x 1 filmdragerade tabletter  
28 x 1 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München, Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

vanflyta 26,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VANFLYTA 26,5 mg tabletter  
kizartinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## PATIENTKORT

### PATIENTKORT

#### VANFLYTA

##### kizartinib

- Ha alltid med dig detta kort.
- Detta kort innehåller viktig säkerhetsinformation som du ska känna till innan du tar VANFLYTA och under behandlingen med VANFLYTA.
- Visa alltid upp kortet för läkare, apotekspersonal eller kirurg före ett medicinskt ingrepp eller en medicinsk behandling.

##### Patientinformation

Patientens namn:

Födelsedatum:

Vid nödfall, kontakta:

Namn:

Telefonnummer:

##### Behandlingsinformation

(Fylls i av läkare eller patient)

VANFLYTA har ordinerats vid en daglig dos på:      mg

Påbörjades den: (      /mm/åå)

##### Förskrivarinformation

(Fylls i av läkare eller patient)

För mer information eller i en nödsituation, kontakta:

Läkarens namn:

Telefonnummer:

##### Viktig information till patienten

VANFLYTA kan orsaka en onormal elektrisk hjärtaktivitet som kallas ”förlängt QT-intervall” och som kan leda till livshotande rubbningar av hjärtrytmen. Det är därför mycket viktigt att hjärtats elektriska aktivitet kontrolleras regelbundet med EKG.

##### Kontakta omedelbart din läkare om:

- Du känner dig yr, svimfärdig eller svag.
- Du känner en förändring av hjärtrytmen, t.ex. hjärtklappning eller onormal puls. Det kan hända att du känner att hjärtat slår för snabbt, men du kanske också känner en mer ospecifik eller vag förändring.
- Du har svimmat eller förlorat medvetandet, även om det bara varat en kort stund, t.ex. i några sekunder.
- Du får diarré eller kräkningar, eller inte kan äta eller dricka tillräckligt.
- Du känner någon annan plötslig förändring av ditt mående.
- Din medicinering ändras av en annan läkare än den som förskrivit VANFLYTA.

Rådgör först med din läkare innan du tar VANFLYTA samtidigt med andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel eller kosttillskott, eftersom dessa kan öka risken för att du utvecklar förlängt QT-intervall.

**Mer information finns i bipacksedeln.**

### **Viktig information till hälso- och sjukvårdspersonal**

VANFLYTA förknippas med förlängt QT-intervall som kan öka risken för kammararytmier eller torsade de pointes.

- Avbryt VANFLYTA-behandlingen om QTcF är  $\geq 501$  ms och sätt ut den permanent om torsade de pointes, polymorf ventrikeltakykardi eller tecken/symtom på livshotande arytmier uppträder under behandlingen. VANFLYTA är kontraindicerat till patienter med medfött långt QT-syndrom.
- Under behandling med VANFLYTA ska elektrolyter i serum kontrolleras och eventuell hypokalemi och hypomagnesemi korrigeras vid behov.
- Undvik icke-nödvändiga läkemedel som förlänger QT-intervall. Om detta inte kan undvikas ska EKG kontrolleras ofta.
- VANFLYTA-dosen ska sänkas vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare

**För mer information, se produktresumén.**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se bipacksedeln om hur man rapporterar biverkningar.

Daiichi-Sankyo (logo)

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter**

**VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter**

kizartinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad VANFLYTA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar VANFLYTA
3. Hur du tar VANFLYTA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VANFLYTA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad VANFLYTA är och vad det används för**

#### **Vad VANFLYTA är**

VANFLYTA innehåller den aktiva substansen kizartinib. Det är en typ av cancerläkemedel som kallas "proteinkinashämmare". Läkemedlet används tillsammans med kemoterapi för behandling av vuxna som har akut myeloisk leukemi (AML, en typ av blodcancer), med en mutation (förändring) i FLT3-genen som kallas "FLT3-ITD". Behandling med VANFLYTA kan fortsätta även efter benmärgstransplantation, när patienten har återhämtat sig tillräckligt.

För att säkerställa att VANFLYTA är rätt läkemedel för dig, kommer läkaren att testa dina cancerceller avseende förändringar i FLT3-genen och titta efter eventuella FLT3-ITD-mutationer.

#### **Hur VANFLYTA fungerar**

Vid AML producerar kroppen en stor mängd onormala vita blodkroppar som inte mognar till friska blodkroppar. VANFLYTA fungerar genom att blockera verkan hos proteiner som kallas "tyrosinkinaser" i dessa onormala blodkroppar. Detta saktar ner eller stoppar onormala celler från att dela sig och växa okontrollerat, och hjälper omogna celler att växa till normala celler.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar VANFLYTA**

#### **Ta inte VANFLYTA**

- om du är allergisk mot kizartinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du är allergisk, rådfråga läkare.
- om du fötts med ett hjärtbesvär som kallas "långt QT-syndrom" (onormal elektrisk aktivitet i hjärtat som påverkar dess hjärtrytm).
- om du ammar (se 'Graviditet, amning och fertilitet').



## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar VANFLYTA:

- om du har eller har haft hjärtbesvär, inklusive arytmier (onormal hjärtrytm), hjärtinfarkt (hjärtattack) inom de senaste 6 månaderna, hjärtsvikt (hjärtat pumpar inte tillräckligt hårt), obehandlad kärlkramp (bröstsmärta) eller obehandlat högt blodtryck
- om du fått besked att du har låga kalium- eller magnesiumnivåer i blodet
- om du tar läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (oregelbunden hjärtrytm; se 'Andra läkemedel och VANFLYTA')
- om du tar starka CYP3A-hämmare (se 'Andra läkemedel och VANFLYTA')
- om du har eller har haft feber, hosta, bröstsmärta, andfåddhet, trötthet eller smärta vid urinering.

## Kontroller under behandling med VANFLYTA

### Blodprover

Din läkare kommer att ta regelbundna blodprover under behandlingen med VANFLYTA för att kontrollera dina blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) samt elektrolyter (salter såsom natrium, kalium, magnesium, klorid och bikarbonat i blodet). Läkaren kommer att kontrollera dina elektrolyter oftare om du får diarré eller kräkningar.

### EKG

Före och under behandlingen kommer läkaren att kontrollera ditt hjärta med EKG för att försäkra sig om att hjärtat slår normalt. EKG kommer att utföras en gång i veckan i början och därefter mindre ofta, enligt läkarens bedömning. Läkaren kommer att kontrollera hjärtat oftare om du tar andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se 'Andra läkemedel och VANFLYTA').

### Infektioner hos patienter över 65 år

Äldre patienter löper större risk för mycket allvarliga infektioner jämfört med yngre patienter, särskilt tidigt under behandlingsperioden. Om du är över 65 år kommer du att övervakas noga avseende svåra infektioner under den inledande behandlingen.

## Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 års ålder, eftersom det inte finns tillräckligt med kunskap om användning av VANFLYTA i denna åldersgrupp.

## Andra läkemedel och VANFLYTA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel, vitaminer, antacida (läkemedel mot halsbränna och "sur mage") och växtbaserade läkemedel. Detta beror på att vissa läkemedel kan påverka hur VANFLYTA fungerar.

I synnerhet kan följande läkemedel öka risken för biverkningar av VANFLYTA genom att öka nivåerna av detta läkemedel i blodet:

- vissa läkemedel som används för behandling av svampinfektioner – t.ex. itraconazol, posakonazol eller vorikonazol
- vissa antibiotika – t.ex. klaritromycin eller telitromycin
- nefazodon, ett läkemedel som används för att behandla egentlig depression

Följande läkemedel kan minska effekten av VANFLYTA:

- vissa läkemedel som används för behandling av tuberkulos – t.ex. rifampicin
- vissa läkemedel som används för behandling av krampanfall eller epilepsi – t.ex. karbamazepin, primidon, fenobarbital eller fenytoin
- vissa läkemedel för behandling av prostatacancer – t.ex. apalutamid och enzalutamid
- mitotan – ett läkemedel som används för att behandla symtom från binjuretumörer
- bosentan – ett läkemedel som används för behandling av högt blodtryck i lungorna (pulmonell arteriell hypertoni)

- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot oro och lindrig depression.

Vissa läkemedel som används för behandling av HIV kan antingen öka risken för biverkningar (t.ex. ritonavir) eller minska effekten av VANFLYTA (t.ex. efavirenz eller etravirin).

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Samtidig användning av VANFLYTA och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet kan ytterligare öka risken för förlängt QT-intervall. Exempel på läkemedel som förlänger QT-tiden är bland annat azolantimykotika, ondansetron, granisetron, azitromycin, pentamidin, doxycyklin, moxifloxacin, atovakvon, proklorperazin och takrolimus.

## **Graviditet, amning och fertilitet**

### Graviditet

Du ska inte ta VANFLYTA under graviditet. Det beror på att läkemedlet kan skada det ofödda barnet. Fertila kvinnor ska lämna graviditetstest inom 7 dagar innan de börjar ta detta läkemedel.

Kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med VANFLYTA och under minst sju månader efter avslutad behandling. Män ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med VANFLYTA och under minst fyra månader efter avslutad behandling.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

### Amning

Du ska inte amma under behandling med VANFLYTA och under minst fem veckor efter avslutad behandling. Det beror på att det inte är känt om VANFLYTA passerar över i bröstmjölk (se 'Ta inte VANFLYTA').

Om du ammar, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

### Fertilitet

VANFLYTA kan minska fertiliteten hos kvinnor och män. Diskutera detta med din läkare innan du påbörjar behandlingen.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

VANFLYTA påverkar troligen inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. Hur du tar VANFLYTA**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket VANFLYTA du ska ta**

Läkaren eller apotekspersonalen talar om exakt hur mycket VANFLYTA du ska ta. Ändra inte dosen och sluta inte ta VANFLYTA utan att tala med läkaren först.

Vanligtvis börjar du med att ta 35,4 mg (två 17,7 mg-tabletter) en gång dagligen i två veckor under varje kemoterapicykel. Den högsta rekommenderade dosen är 53 mg en gång dagligen.

Om du tar vissa andra läkemedel kan läkaren börja med en lägre dos: en 17,7 mg-tablett en gång dagligen.

När din kemoterapi är avslutad kan läkaren ändra dosen till en 26,5 mg-tablett en gång dagligen i två veckor och sedan öka dosen till 53 mg (två 26,5 mg-tabletter) en gång dagligen tills vidare, beroende på hur du svarar på behandlingen med VANFLYTA.

Läkaren kan tillfälligt avbryta behandlingen eller ändra dosen baserat på blodprover, biverkningar eller andra eventuella läkemedel som du tar.

Läkaren kommer att avsluta behandlingen om du ska genomgå en stamcellstransplantation. Läkaren kommer att berätta när du ska sluta ta ditt läkemedel och när du ska börja ta det igen.

#### **Hur du tar detta läkemedel**

- Ta VANFLYTA via munnen med eller utan mat.
- Ta VANFLYTA vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Detta hjälper dig att komma ihåg att ta din medicin.
- Om du kräks efter att du har tagit detta läkemedel ska du inte ta fler tabletter förrän det är dags för nästa dos.

#### **Hur länge du ska ta VANFLYTA**

Fortsätt att ta VANFLYTA så länge som din läkare säger att du ska göra det. Läkaren kommer att övervaka ditt tillstånd regelbundet för att kontrollera att behandlingen fortsätter att verka.

Om du har några frågor om hur länge du ska ta VANFLYTA, tala med läkare eller apotekspersonal.

#### **Om du har tagit för stor mängd av VANFLYTA**

Om du oavsiktligt tar fler tabletter än du ska (eller om någon annan oavsiktligt tar din medicin), tala omedelbart med läkare eller uppsök sjukhus och ta med dig denna bipacksedel. Du (eller han/hon) kan behöva medicinsk behandling.

#### **Om du har glömt att ta VANFLYTA**

Om du glömmet att ta VANFLYTA, ta det så snart som möjligt samma dag. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten nästa dag.

Ta inte en extra dos (två doser samma dag) för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta VANFLYTA**

Om du slutar med din behandling med VANFLYTA kan ditt tillstånd förvärras. Sluta inte att ta din medicin, såvida inte din läkare råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Allvarliga biverkningar**

Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får följande biverkningar:

- Yrsel, svimfärdighet eller matthet. Dessa kan vara tecken på en hjärtsjukdom som kallas ”förlängt QT-intervall”, en onormal elektrisk aktivitet i hjärtat som påverkar dess rytm.
- Feber, hosta, bröstsmärta, andnöd, trötthet eller smärta vid urinering. Detta kan vara tecken på en infektion eller febril neutropeni (brist på vita blodkroppar med feber).

#### **Mycket vanliga biverkningar**

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Ökning av alaninaminotransferas (ett leverenzym)

- Trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar)
- Anemi (låga nivåer av röda blodkroppar)
- Neutropeni (låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar)
- Diarré
- Illamående
- Buksmärta (magont)
- Huvudvärk
- Kräkningar
- Ödem (svullnad i ansiktet, armarna och benen)
- Övre luftvägsinfektioner (infektioner i näsa och svalg)
- Minskad aptit
- Epistaxis (svår näsblödning)
- Svampinfektioner
- Herpesinfektioner
- Dyspepsi (matsmältningsbesvär)
- Bakteremi (bakterier i blodet)

### **Vanliga biverkningar**

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Pancytopeni (låga nivåer av blodkroppar av alla typer)

### **Mindre vanliga biverkningar**

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Hjärtstillestånd (hjärtat slutar slå)
- Kammarflimmer (farliga, oregelbundna och okoordinerade sammandragningar av hjärtats kammare)

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur VANFLYTA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du ser att förpackningen är skadad eller ser tecken på manipulering av förpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är kizartinib.  
VANFLYTA 17,7 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 17,7 mg kizartinib (som dihydroklorid).

VANFLYTA 26,5 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 26,5 mg kizartinib (som dihydroklorid).

- Övriga innehållsämnen är:

VANFLYTA 17,7 mg:

Tablettkärna: Hydroxipropylbetadex, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat

Filmdragering: Hypromellos, talk, triacetin, titandioxid

VANFLYTA 26,5 mg:

Tablettkärna: Hydroxipropylbetadex, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat

Filmdragering: Hypromellos, talk, triacetin, titandioxid, gul järnoxid

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

VANFLYTA 17,7 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är vita, runda och präglade med ”DSC 511” på ena sidan och tillhandahålls i kartonger som innehåller 14 x 1 eller 28 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium/aluminium.

VANFLYTA 26,5 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är gula, runda och präglade med ”DSC 512” på ena sidan och tillhandahålls i kartonger som innehåller 14 x 1, 28 x 1 eller 56 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium/aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

### **Tillverkare**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Luitpoldstrasse 1

85276 Pfaffenhofen

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **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

### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Sími: +354 5357000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.