

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 17,7 mg kvisartiniibi (divesinikkloriidina).

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 26,5 mg kvisartiniibi (divesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk 'DSC 511'.

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 10,2 mm, mille ühel küljel on pimetrükk 'DSC 512'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

VANFLYTA on näidustatud esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga FLT3-ITD positiivsetel täiskasvanud patsientidel kombinatsioonis standardse tsütarabiinist ja antratsükliinist koosneva induktsioonraviga ja standardse tsütarabiinil põhineva konsolideeriva keemiaraviga, millele järgneb säilitusravi ainult VANFLYTAga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi VANFLYTAga võib alustada ainult vähiravi kasutamises kogenud arst.

Enne VANFLYTA võtmist tuleb ägeda müeloidleukeemiaga patsientide puhul veenduda, et neil on FLT3-ITD positiivne äge müeloidleukeemia, kasutades CE-märgisega *in vitro* diagnostilist meditsiiniseadet. Kui selle sihtotstarbega CE-märgisega *in vitro* diagnostilist meditsiiniseadet ei ole saadaval, tuleb FLT3-ITD positiivse ägeda müeloidleukeemia kinnitamiseks kasutada hindamiseks alternatiivset valideeritud analüüsi.

Enne ravi alustamist tuleb teha EKGd ja korrigeerida elektrolüütide kõrvalekalded (vt lõik 4.4).

Annustamine

VANFLYTAt tuleb manustada iga induktsioonravi tsükli jooksul kombinatsioonis standardse keemiaraviga, annuses 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul. Patsientidele, kellel saavutatakse täielik remissioon (*complete remission*, CR) või täielik remissioon vereloome mittetäieliku paranemisega (*complete remission with incomplete haematologic recovery*, CRi), tuleb VANFLYTAt manustada konsolideeriva keemiaravi iga tsükli ajal 35,4 mg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgneb säilitusravi ainult VANFLYTAg, mida alustatakse annusega 26,5 mg üks kord ööpäevas. Pärast kahe nädalast ravi tuleb säilitusannus suurendada 53 mg-ni ($2 \times 26,5$ mg) üks kord ööpäevas, kui Fridericia valemiga korrigeeritud QT-intervall (QTcF) on ≤ 450 ms (vt tabel 2 ja lõik 4.4). Säilitusravi ainsa ravimiga võib jätkata kuni 36 tsükli jooksul.

Lisateavet annustamise kohta vt tabelitest 1 kuni 3.

Tabel 1. Annustamisskeem

Ravi alustamine VANFLYTAg	Induktsioonravi ^a	Konsolideeriv ravi ^b	Säilitusravi
	Alates 8. päevast (7 + 3 skeem) ^c	Alates 6. päevast	Säilitusravi esimene päev
Annus	35,4 mg üks kord ööpäevas	35,4 mg üks kord ööpäevas	- Algannus 26,5 mg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul, kui QTcF on ≤ 450 ms. - Kui kahe nädala pärast on QTcF ≤ 450 ms, tuleb annus suurendada 53 mg-ni üks kord ööpäevas.
Kestus (28-päevased tsüklid)	Igas tsükli kaks nädalat	Igas tsükli kaks nädalat	Üks kord ööpäevas, tsüklitevahelise vaheta, kuni 36 tsükli jooksul.

^a Patsiendid võivad saada kuni 2 tsükli induktsioonravi.

^a Patsiendid võivad saada kuni 4 tsükli konsolideerivat ravi.

^c Kui teiseks induktsioonravi tsükliks on 5 + 2 skeem, alustatakse VANFLYTAt kasutamist 6. päeval.

Vereloome tüvirakkude siirdamine

Patsientidel, kellele tehakse vereloome tüvirakkude siirdamine, tuleb VANFLYTAt kasutamine lõpetada 7 päeva enne konditsioneeriva raviskeemi alustamist. Piisavalt hematoloogiliselt taastunud patsientidel, kellel on ≤ 2 . astme siiriku äratõukereaktsioon, mille tõttu siiriku äratõukereaktsiooni uue süsteemse ravi alustamine 21 päeva jooksul ei ole vajalik, võib raviarsti otsusel vere valgeliblede arvu põhjal kasutamist pärast siirdamist uuesti alustada, järgides eespool kirjeldatud annustamissoovitusi.

Annuse muutmine

Ravi VANFLYTAg võib alustada vaid sel juhul, kui QTcF on ≤ 450 ms (vt lõik 4.4).

Soovitusi annuse muutmiseks kõrvaltoimete tõttu vt tabelist 2. Annuse kohandamise kohta kõrvaltoimete ja/või samaaegselt kasutatavate tugevate CYP3A inhibiitorite tõttu vt tabel 3.

Tabel 2. Soovitused annuse muutmiseks kõrvaltoimete tõttu

Kõrvaltoime	Soovitav tegevus
QTcF 450...480 ms (1. aste)	Jätkata VANFLYTA annusega.
QTcF 481...500 ms (2. aste)	- Vähendada VANFLYTA annust (vt tabel 3) ravi katkestamata. - Jätkata järgmises tsüklis VANFLYTA kasutamist eelmise annusega, kui QTcF on vähenenud < 450 ms-ni. Esimeses suurendatud annusega tsüklis jälgida patsienti hoolikalt QT-intervalli pikenemise suhtes.
QTcF ≥ 501 ms (3. aste)	- Katkestada ravi VANFLYTAga. - Kui QTcF väheneb < 450 ms, jätkata ravi VANFLYTA vähendatud annusega (vt tabel 3). - Mitte suurendada 53 mg-ni üks kord ööpäevas säilitusravi ajal, kui induksioon- ja/või konsolideeriva ravi ajal täheldati QTcF > 500 ms ja oli kahtlus, et see oli seotud VANFLYTAga. Jätkata annusega 26,5 mg üks kord ööpäevas.
Korduvalt QTcF ≥ 501 ms (3. aste)	Lõpetada ravi VANFLYTAga lõplikult, kui QTcF > 500 ms kordub hoolimata annuse sobivast vähendamisest ja muude riskitegurite (nt seerumi elektrolüütidesisalduse kõrvalekalded, samaaegsed QT-intervalli pikendavad ravimid) kohandamisest/kõrvaldamisest.
<i>Torsades de pointes</i> ; polümorfne ventrikulaarne tahhükardia; eluohtliku arütmia nähud/sümptomid (4. aste)	Lõpetada ravi VANFLYTAga lõplikult.
3. või 4. astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed	- Katkestada ravi VANFLYTAga. - Jätkata ravi eelmise annusega, kui kõrvaltoime taandub ≤ 1. astmeni. - Jätkata ravi vähendatud annusega (vt tabel 3), kui kõrvaltoime taandub < 3. astmeni. - Lõpetada kasutamine lõplikult, kui 3. või 4. astme kõrvaltoime püsib kauem kui 28 päeva ning on kahtlus, et see on seotud VANFLYTAga.
Püsiv 4. astme neutropeenia või trombotsütopeenia aktiivse luuüdi haiguseta	Vähendada annust (vt tabel 3).

Astmed vastavad USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsetele terminoloogilistele kriteeriumidele (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioonile 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Annuse kohandamine kõrvaltoimete ja/või samaaegselt kasutatavate tugevate CYP3A inhibiitorite tõttu

Tabel 3. Annuse kohandamine eri faasides kõrvaltoimete ja/või samaaegselt kasutatavate tugevate CYP3A inhibiitorite tõttu ravi ajal VANFLUTaga

Ravi faas	Täisannus	Annuse vähendamine		
		Kõrvaltoime	Samaaegsed tugevad CYP3A inhibiitorid	Kõrvaltoime ja samaaegsed tugevad CYP3A inhibiitorid
Induktsioon- või konsolideeriv ravi	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Katkestada
Säilitusravi (esimesed kaks nädalat)	26,5 mg	Katkestada	17,7 mg	Katkestada
Säilitusravi (pärast kahte nädalat)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Annuse vahelejäämine või oksendamine

Kui VANFLYTA annus jääb vahele või jääb tavalisel ajal võtmata, peab patsient annuse võtma niipea kui võimalik samal päeval ja jätkama järgmisel päeval tavalise ajakavaga. Patsient ei tohi võtta ühel päeval kaht annust.

Kui patsient oksendab pärast VANFLYTA võtmist, ei tohi patsient võtta sel päeval täiendavat annust, vaid peab võtma järgmise annuse järgmisel päeval tavalisel ajal.

Erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata.

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole VANFLYTA kasutamine soovitatav, sest sellel rühmal ei ole ravimi ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata.

Raske neerukahjustusega (CLcr < 30 ml/min, hinnatud Cockcrofti-Gaulti järgi) patsientidel ei ole VANFLYTA kasutamine soovitatav, sest sellel rühmal ei ole ravimi ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Lapsed

VANFLYTA ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

VANFLYTA on suukaudseks kasutamiseks.

Tablette tuleb võtta iga päev ligikaudu samal ajal, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

- Kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom (vt lõik 4.4.).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

QT-intervalli pikenemine

Kvisartiniibi kasutamist seostatakse QT-intervalli pikenemisega (vt lõik 4.8). QT-intervalli pikenemine võib suurendada ventrikulaarsete arütmiate või *torsades de pointes*'i tekkimise riski. Pika QT-intervalli sündroomiga ja/või varem esinenud *torsades de pointes* 'iga patsiendid jäeti kvisartiniibi arendamise programmist välja. Kaasasündinud pika QT-intervalli sündroomiga patsientidel ei tohi VANFLYTA kasutada.

VANFLYTA kasutamisel patsientidel, kellel on oluline risk QT-intervalli pikenemiseks, tuleb olla ettevaatlik. Nende hulka kuuluvad patsiendid, kellel on kontrollimatu või oluline südame-veresoonkonna haigus (nt esinenud teise või kolmanda astme südameblokaad (ilma südamestimulaatorita), müokardiinfarkt 6 kuu jooksul, kontrollimatu stenokardia, kontrollimatu hüpertensioon, südame paispuudulikkus, kellel on varem esinenud kliiniliselt olulisi ventrikulaarseid arütmiaid või *torsades de pointes* 'i), ning kes kasutavad samaaegselt teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid. Elektrolüütide sisaldused tuleb hoida normaalses vahemikus (vt lõik 4.2).

Kui QTcF-intervall on üle 450 ms, ei tohi ravi VANFLYTAga alustada.

Induktsioon- ja konsolideeriva ravi ajal tuleb teha EKG enne ravi alustamist ja seejärel ravi ajal kvisartiniibiga üks kord nädalas või sagedamini, olenevalt kliinilisest näidustusest.

Säilitusravi ajal tuleb teha EKG enne ravi alustamist ja seejärel esimesel kuul pärast manustamise alustamist ja annuse suurendamist üks kord nädalas ning seejärel olenevalt kliinilisest näidustusest. Säilitusravi algannust ei tohi suurendada, kui QTcF intervall on suurem kui 450 ms (vt tabel 1).

Patsientidel, kellel tekib QT-intervalli pikenemine koos eluohtliku arütmia nähtude või sümptomitega, tuleb ravi VANFLYTAga lõplikult lõpetada (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on oluline QT-intervalli pikenemise ja *torsades de pointes*'i tekkimise risk, tuleb QT-intervalli sagedamini EKGga jälgida.

Enne ravi VANFLYTAga ja ravi ajal tuleb patsienti jälgida hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suhtes ning need korrigeerida. Kõhulahtisuse või oksendamise esinemisel tuleb patsiendil elektrolüütide sisaldust ja EKGd sagedamini kontrollida.

EKGga jälgimine QT-intervalli pikendavate ravimite kasutamisel

VANFLYTA manustamisel koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega tuleb patsiendi EKGd sagedamini jälgida (vt lõik 4.5).

Kasutamisel samaaegselt tugevate CYP3A inhibiitoritega

Kasutamisel samaaegselt tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb VANFLYTA annust vähendada, sest need võivad suurendada kvisartiniibi kontsentratsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Infektsioonid eakatel patsientidel

Kvisartiniibi kasutamisel on eakatel (s.t vanematel kui 65-aastastel) patsientidel esinenud nooremate patsientidega võrreldes sagedamini surmaga lõppenud infektsioone, eriti ravi algusperioodil. Üle 65 aasta vanuseid patsiente tuleb induktsioonravi ajal jälgida hoolikalt raskete infektsioonide tekkimise suhtes.

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Loomkatsete leidude põhjal võib kvisartiniib rasedale manustamisel avaldada kahjulikku toimet embrüole/lootele. Fertiilses eas naistel tuleb teha 7 päeva jooksul enne ravi alustamist VANFLYTAGa rasedustest. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal VANFLYTAGa ja kuni vähemalt 7 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naispartneriga mehed peavad ravi ajal VANFLYTAGa ja kuni vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Patsiendikaart

Ravi määraja peab arutama patsiendiga VANFLYTAGa ravimisega kaasnevaid riske. Patsiendile antakse koos iga väljakirjutanud ravimiga patsiendikaart (sisaldub ravimi pakendis).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kvisartiniibi ja selle aktiivset metaboliiti AC886 metaboliseerib *in vitro* eelkõige CYP3A.

Muude ravimite toime VANFLYTAle

Tugevad CYP3A / P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid

Tugeva CYP3A/P-gp inhibiitori ketokonasooli (200 mg kaks korda ööpäevas 28 päeva) manustamine koos VANFLYTA ühekordse annusega suurendas kvisartiniibi maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja kõveraalust pindala (AUC_{inf}) vastavalt 1,17-kordselt ja 1,94-kordselt ja vähendas AC886 C_{max} -i ja AUC_{inf} -d vastavalt 2,5-kordselt ja 1,18-kordselt võrreldes ainult VANFLYTA kasutamisega. Tasakaalukontsentratsioonil suurenes kvisartiniibi kontsentratsioon (C_{max} ja AUC_{0-24h}) hinnanguliselt vastavalt 1,86-kordselt ja 1,96-kordselt ja AC886 kontsentratsioon (C_{max} ja AUC_{0-24h}) vähenes vastavalt 1,22-kordselt ja 1,17-kordselt. Kvisartiniibi kontsentratsiooni suurenedes võib suurened toksilisuse risk.

Kui samaaegset kasutamist tugevate CYP3A inhibiitoritega ei ole võimalik vältida, tuleb VANFLYTA annust vähendada, nagu allpool tabelis näidatud. Täpsemalt annuse kohandamise kohta vt tabel 3 lõigus 4.2.

Täisannus	Annuse vähendamine kasutamisel samaaegselt tugevate CYP3A inhibiitoritega
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Tugevad CYP3A/P-gp inhibiitorid on näiteks itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, telitromütsiin ja retroviirusvastased ravimid (teatavad HIV raviks kasutatavad ravimid võivad kas suurendada VANFLYTA kõrvaltoimete tekkimise riski (nt ritonaviir) või vähendada selle efektiivsust (nt efavirens või etraviriin)).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Mõõduka CYP3A inhibiitori flukonasooli (200 mg kaks korda ööpäevas 28 päeva jooksul) manustamisel koos VANFLYTA ühekordse annusega suurenesid kvisartiniibi ja AC886 C_{max} vastavalt 1,11-kordselt ja 1,02-kordselt ning AUC_{inf} vastavalt 1,20-kordselt ja 1,14-kordselt. Seda muutust ei loetud kliiniliselt oluliseks. Annuse muutmist ei soovitata.

Tugevad või mõõdukad CYP3A indutseerijad

Mõõduka CYP3A indutseerija efavirensi (sissejuhata ravim 600 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul) manustamisel koos VANFLYTA ühekordse annusega vähenesid kvisartiniibi C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 1,18-kordselt ja 9,7-kordselt võrreldes ainult VANFLYTA kasutamisega. AC886 C_{max} ja AUC_{inf} vähenesid vastavalt ligikaudu 3,1-kordselt ja 26-kordselt (vt lõik 5.2).

Kvisartiniibi kontsentratsiooni vähenemisel võib selle efektiivsus väheneda. VANFLYTA manustamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad on näiteks apalutamiid, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin, rifampitsiin ja mõningad taimsed ravimid, nagu naistepuna (*Hypericum perforatum*). Mõõdukad CYP3A4 indutseerijad on näiteks efavirens, bosentaan, etraviriin, fenobarbitaal ja primidoon.

QT-intervalli pikendavad ravimid

VANFLYTA manustamine samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega võib QT-intervalli pikenemise esinemissagedust veelgi suurendada. QT-intervalli pikendavad ravimid on muu hulgas seenevastased asoolid, ondansetroon, granisetron, asitromütsiin, pentamidiin, doksütsükliin, moksifloksatsiin, atovakvoon, prokloorperasiin ja takroliimus. VANFLYTA manustamisel samaaegselt QT-intervalli pikendavate ravimitega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Maohappesust vähendavad ained

Prootonpumba inhibiitor lansoprasool vähendas kvisartiniibi $C_{\max}$ -i 1,16-kordselt ja AUC_{inf} -d 1,05-kordselt. Seda kvisartiniibi imendumise vähenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks. Annuse muutmist ei soovitata.

VANFLYTA toime teistele ravimitele

P-glükoproteiini (P-gp) substraadid

Kvisartiniibi manustamisel koos dabigatraaneteksilaaadiga (P-gp substraat) suurenesid kogu ja vaba dabigatraani $C_{\max}$ vastavalt 1,12-kordselt ja 1,13-kordselt ning kogu ja vaba dabigatraani AUC_{inf} suurenesid vastavalt 1,13-kordselt ja 1,11-kordselt (vt lõik 5.2). Kvisartiniib on nõrk P-gp inhibiitor ja P-gp substraatide manustamisel koos VANFLYTAGa annuse kohandamist ei soovitata.

Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraadid

In vitro andmete kohaselt on kvisartiniib BCRP inhibiitor. Selle kliiniline olulisus ei ole praegu teada. Kvisartiniibi manustamisel koos ravimitega, mis on BCRP substraadid, tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb teha 7 päeva jooksul enne ravi alustamist VANFLYTAGa rasedustest.

Kvisartiniib võib rasedatele manustamisel kahjustada embrüot/loodet (vt lõik 5.3), seetõttu peavad fertiilses eas naised kasutama ravi ajal VANFLYTAGa ja vähemalt 7 kuud pärast viimast annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilses eas naispartneritega mehed peavad ravi ajal VANFLYTAGa ja kuni vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kvisartiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomadel saadud leidude põhjal võib VANFLYTA põhjustada rasedatele manustamisel embrüol/lootel toksilisust (vt lõik 5.3).

VANFLYTA ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi. Rasedaid tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas kvisartiniib või selle aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Potentsiaalse tõsiste kõrvaltoimete riski tõttu rinnaga toidetavatele imikutele ei tohi naised imetada ravi ajal VANFLYTAga ja vähemalt 5 nädalat pärast viimast annust (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Andmed kvisartiniibi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomadel saadud leidude põhjal võib ravi VANFLYTAga kahjustada naiste ja meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VANFLYTA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olidalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (58,9%), trombotsüütide arvu vähenemine (40,0%), hemoglobiinisalduse vähenemine (37,4%), kõhulahtisus (37,0%), iiveldus (34,0%), kõhuvalu (29,4%), peavalu (27,5%), oksendamine (24,5%) ja neutrofiilide arvu vähenemine (21,9%).

Kõige sagedamad 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid trombotsüütide arvu vähenemine (40%), hemoglobiinisalduse vähenemine (35,5%), neutrofiilide arvu vähenemine (21,5%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (12,1%), baktereemia (7,2%) ja seeninfektsioonid (5,7%). Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed VANFLYTA rühmas olid neutropeenia (3,0%), seeninfektsioonid (2,3%) ja herpesinfektsioonid (2,3%). Surmaga lõppenud kõrvaltoimed olid seeninfektsioonid (0,8%) ja südame seiskumine (0,4%).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu VANFLYTA annustamine katkestati, olid neutropeenia (10,6%), trombotsütopeenia (4,5%) ja QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (2,6%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu annust vähendati, olid neutropeenia (9,1%), trombotsütopeenia (4,5%) ja QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (3,8%).

Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu VANFLYTA kasutamine lõplikult lõpetati, oli trombotsütopeenia (1,1%).

Kõrvaltoimete tabel

VANFLYTA ohutust uuriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus QuANTUM-First täiskasvanud patsientidel, kellel oli esmaselt diagnoositud FLT3-ITD positiivne äge müeloidleukeemia.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA-süsteemi organklasside järgi. Igas süsteemi organklassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi alates kõige sagedamatest kõrvaltoimetest järgmise liigituse kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	Kõik astmed %	3. või 4. aste %	Esinemissagedus e rühm (kõik astmed)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	18,1	1,9	Väga sage
Seeninfektsioonid ^b	15,1	5,7	Väga sage
Herpesinfektsioonid ^c	14,0	3,0	Väga sage
Baktereemia ^d	11,3	7,2	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Trombotsütopeenia ^e	40,0	40,0	Väga sage
Aneemia ^e	37,4	35,5	Väga sage
Neutropeenia ^e	21,9	21,5	Väga sage
Pantsütopeenia	2,6	2,3	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Söögiisu langus	17,4	4,9	Väga sage
Närvisüsteemi häired			
Peavalu ^f	27,5	0	Väga sage
Südame häired			
Südame seiskumine ^g	0,8	0,4	Aeg-ajalt
Vatsakeste virvendus ^g	0,4	0,4	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Ninaverejooks	15,1	1,1	Väga sage
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus ^h	37,0	3,8	Väga sage
Iiveldus	34,0	1,5	Väga sage
Kõhuvalu ⁱ	29,4	2,3	Väga sage
Oksendamine	24,5	0	Väga sage
Düspepsia	11,3	0,4	Väga sage
Maksa ja sapiteede häired			
ALAT-i aktiivsuse suurenemine ^e	58,9	12,1	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Turse ^j	18,9	0,4	Väga sage
Uuringud			
QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil ^k	14,0	3,0	Väga sage

Standardne keemiaravi = tsütarabiin (tsütoosiinabinosiid) ja antratsükliin (daunorubiin või idarubiin).

^a Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad ülemiste hingamisteede infektsiooni, nasofarüngiiti, sinusiiti, riniiti, tonsilliiti, larüngofarüngiiti, bakteriaalset farüngiiti, farüngotonsilliiti, viiruslikku farüngiiti ja ägedat sinusiiti.

^b Seeninfektsioonid hõlmavad suu kandidiaasi, bronhopulmonaalset aspergilloosi, seeninfektsiooni, vulvovaginaalset kandidiaasi, *Aspergillus*'e infektsiooni, alumiste hingamisteede seeninfektsiooni, suu seeninfektsiooni, *Candida* infektsiooni, naha seeninfektsiooni, mukormükooosi, orofarüingealset kandidiaasi, suu aspergilloosi, maksa seeninfektsiooni, hepatospleenilist kandidiaasi, onühhomükooosi, fungeemiat, süsteemset kandidiaasi ja süsteemset mükooosi.

^c Herpesinfektsioonid hõlmavad suu herpest, võõrkehast, herpesviiruse infektsioone, lihtherpest, inimese herpesviirus-6 infektsiooni, genitaalherpest ja herpesdermatiiti.

^d Baktereemia hõlmab baktereemiat, *Klebsiella* baktereemiat, stafülokokkbaktereemiat, enterokokkbaktereemiat, streptokokkbaktereemiat, seadmega seotud baktereemiat, *Escherichia* baktereemiat, *Corynebacterium*'i baktereemiat ja pseudomonase baktereemiat.

^e Terminid põhinevad laboriandmetel.

^f Peavalu hõlmab peavalu, pingepeavalu ja migreeni.

^g Ühel uuringus osalejäl tekkis kaks nähtu (vatsakeste virvendus ja südame seiskumine).

^h Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust ja hemorraagilist kõhulahtisust.

ⁱ Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, valu ülakõhus, ebamugavustunnet kõhupiirkonnas, valu alakõhus ja seedetrakti valu.

^j Turse hõlmab perifeerset turset, näoturset, ödeemi, vedeliku ülekoormust, generaliseerunud turset, perifeerset paistetust, paikset turset ja näopaistetust.

^k QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil hõlmab QT-intervalli pikenemist elektrokardiogrammil ja QT-intervalli kõrvalekallet elektrokardiogrammil.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamehäired

Kvisartiniib pikendab QT-intervalli EKG-l. Ükskõik millise astme QT-intervalli pikenemist ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena esines 14,0%-l VANFLYTAGa ravitud patsientidest ning 3,0%-l patsientidest tekkis 3. või kõrgema raskusastmega reaktsioone. QT-intervalli pikenemise tõttu vähendati annust 10 (3,8%) patsiendil, katkestati annustamine 7 (2,6%) patsiendil ja lõpetati ravi 2 (0,8%) patsiendil. EKG andmete keske läbivaatuse põhjal esines QTcF > 500 ms 2,3%-l patsientidest. Kahel (0,8%) VANFLYTAGa ravitud patsiendil tekkis südameseiskumine registreeritud vatsakeste virvendusega, mis ühel juhul lõppes surmaga, ja mõlemal juhul esines raske hüpokaleemia. Enne ravi VANFLYTAGa ja ravi ajal tuleb patsienti jälgida elektrokardiogrammidega ning jälgida hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suhtes ning need korrigeerida. Annuse kohandamise kohta QT-intervalli pikenemisega patsientidel vt lõik 4.2.

Muud erirühmad

Eakad

Eakatel (s.t vanematel kui 65-aastastel) patsientidel esines kvisartiniibi kasutamisel nooremate patsientidega võrreldes sagedamini surmaga lõppenud infektsioone (13% vs 5,7%), eelkõige ravi algusperioodil.

Vanemaid kui 65-aastaseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida raskete infektsioonide tekkimise suhtes induktsioonravi ajal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

VANFLYTA üleannustamisele teadaolev antidoot puudub. Suurema üleannustamise korral tuleb rakendada vajalikke toetavaid meetmeid, katkestada ravi, hinnata hematoloogilisi näitajaid ja jälgida EKG-d, samuti pöörata tähelepanu seerumi elektrolüütide sisaldusele ja samaaegselt kasutatavatele ravimitele, mis võivad soodustada patsiendil QT-intervalli pikenemise ja/või *torsades de pointes* i tekkimist. Patsientidele tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX11

Toimemehhanism

Kvisartiniib on türosiinkinaasi retseptori FLT3 inhibiitor. Kvisartiniib ja selle põhiline metaboliit AC886 seonduvad konkureerivalt suure afiinsusega FLT3 adenosiintrifosfaadiga (ATP) seonduva taskuga. Kvisartiniib ja AC886 inhibeerivad FLT3 kinaasi aktiivsust, takistades retseptori

autofosforülatsiooni ja inhibeerides sellega edasist FLT3 retseptori pärisuunalist signaaliülekannet ja blokeerides FLT3-ITD-sõltuvat rakkude proliferatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Kontsentratsiooni ja ravivastuse suhte analüüsi põhjal uuringus QuANTUM-First prognoositi kvisartiniibi tasakaalukontsentratsiooni C_{max} korral (53 mg) säilitusravi ajal kontsentratsioonist sõltuvat QTcF-intervalli pikenemist 24,1 ms [kahepoolse 90% usaldusvahemiku ülempiir: 26,6 ms].

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kvisartiniibi efektiivsust ja ohutust platseeboga võrreldes uuriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus QuANTUM-First. Uuringusse kaasati 539 täiskasvanud patsienti vanuses 18 kuni 75 aastat (25% olid 65-aastased või vanemad), kellel oli esmaselt diagnoositud FLT3-ITD positiivne äge müeloidleukeemia, nagu oli prospektiivselt kliinilise uuringu analüüsiga kindlaks määratud. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) rühmadesse, kellele manustati igas tsükli kahe nädala jooksul VANFLYTAt 35,4 mg üks kord ööpäevas ($n = 268$) või platseebot ($n = 271$) kombinatsioonis standardse keemiaraviga (induktsioonravi ja selle järgnev konsolideeriv ravi ravivastusega patsientidele), millele järgnes säilitusravi VANFLYTAg ainsa ravimina (26,5 mg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul ja seejärel 53 mg üks kord ööpäevas) või platseeboga kuni 36 tsükli jooksul (28 päeva/tsükkel).

Patsientidele manustati kuni 2 tsükli jooksul induktsioon-keemiaravi kas daunorubitsiiniga 1., 2. ja 3. päeval või idarubitsiiniga 1., 2. ja 3. päeval ning tsütarabiiniga 7 päeva jooksul, millele järgnes remissioonijärgne ravi, milleks oli kuni 4 tsükli konsolideerivat keemiaravi ja/või vereloome tüvirakkude siirdamine. Konsolideerivaks keemiaraviks oli tsütarabiin 1., 3. ja 5. päeval. Patsientidel, kellele tehti vereloome tüvirakkude siirdamine, lõpetati uuringuravi manustamine 7 päeva enne konditsioneeriva raviskeemi alustamist. Annustamissoovitusi vt daunorubitsiini, idarubitsiini ja tsütarabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kaks randomiseeritud ravirühma olid uuringueelsete demograafiliste andmete, haiguse iseärasuste ja stratifitseerimistegurite poolest hästi tasakaalus. 539 patsiendi mediaanvanus oli 56 aastat (vahemik 20...75 aastat), 26,1% kvisartiniibi rühma patsientidest ja 24% platseeborühma patsientidest olid 65-aastased või vanemad; 54,5% olid naised ja 45,5% olid mehed; 59,7% olid europiidest rassist, 29,3% olid asiaadid, 1,3% olid mustanahalised või afroameeriklased ja 9,7% olid muudest rassidest. 84%-l oli ravieelne jõudluse staatus USA Idaranniku Onkoloogiaalase Koostöörühma järgi (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 või 1. Enamikul patsientidest (72,4%) oli ravieelne tsütogeneetilise riski staatus keskmine. FLT3-ITD variandi alleeli esinemissagedus (*variant allele frequency*, VAF) oli 35,6%-l patsientidest 3...25%, 52,1%-l patsientidest rohkem kui 25% kuni 50% ja 12,1%-l patsientidest rohkem kui 50%.

Põhiline efektiivsuse näitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS) mida määratleti ajana randomiseerimisest kuni surmani ükskõik millisel põhjusel.

Uuring näitas üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist kvisartiniibi rühmas (vt tabel 5 ja joonis 1). Uuringu järelkontrolli mediaanne kestus oli 39,2 kuud.

Hinnangulistes elulemuse määrades (95 % usaldusvahemik) täheldati teetähisteks olnud ajapunktides 12., 24., 36. ja 48. kuul kvisartiniibi rühmas võrreldes platseeborühmaga erinevust (vt tabel 5).

Täieliku remissiooni (CR) esinemissagedus [95% CI] oli kvisartiniibi rühmas 54,9 % (147/268) [48,7; 60,9] vs. 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] platseeborühmas.

Tabel 5. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus QuANTUM-First (ravikavatsuslik populatsioon)

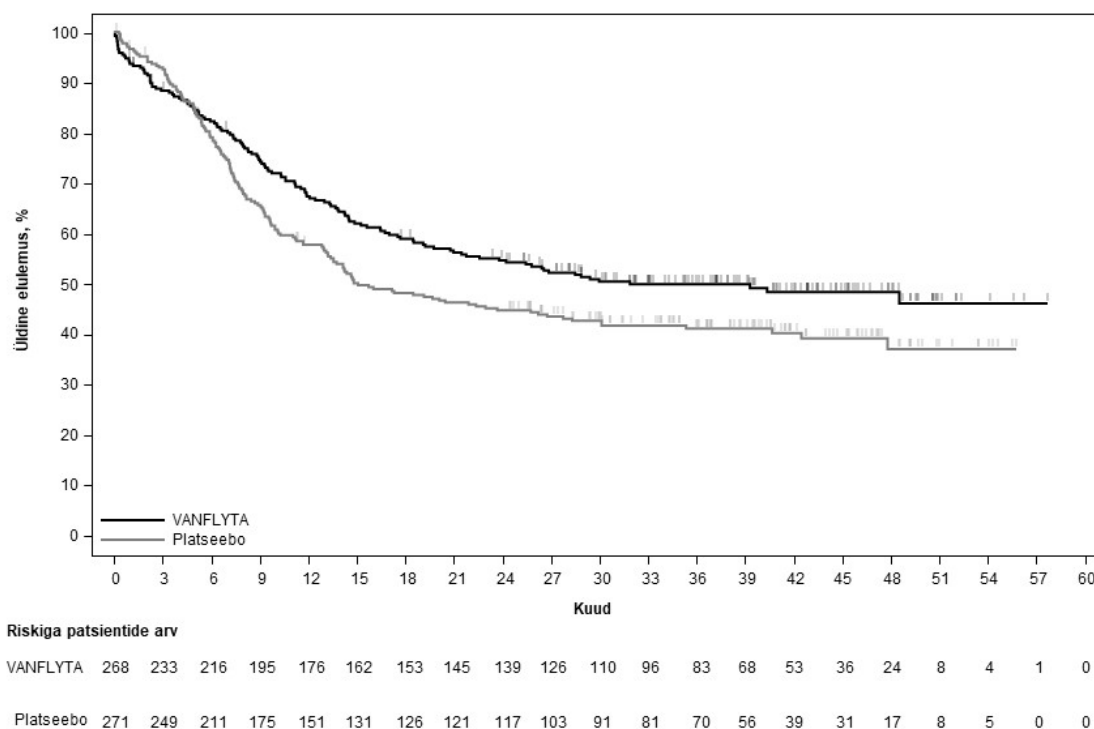
	Kvisartiniib N = 268	Platseebo N = 271
OS (kuud)		
Mediaan (95% CI) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2, 26,2)
HR ^b platseebo suhtes (95% CI)	0,776 (0,615, 0,979)	
p-väärtus ^c (2-poolne stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	0,0324	
OS määr (%) (95% CI) ^a		
12 kuud	67,4 (61,3, 72,7)	57,7 (51,6, 63,4)
24 kuud	54,7 (48,4, 60,5)	44,7 (38,7, 50,6)
36 kuud	49,9 (43,7, 55,9)	41,1 (35,0, 47,0)
48 kuud	48,4 (41,9, 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

CI = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; IRC = sõltumatu hindamiskomisjon

^a Kaplani-Meieri hinnang

^b Riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) põhines stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus QuANTUM-First



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada VANFLYTAga läbi viidud uuringute tulemused ägeda müeloidleukeemiaga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kvisartiniibi ja selle aktiivse metaboliidi AC886 farmakokineetikat hinnati tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel (ühekordse annusega) ja esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel (tasakaalukontsentratsioonil).

Imendumine

Kvisartiniibi absoluutne biosaadavus tableti ravimvormist oli 71%. Pärast suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele tühja kõhuga saavutati kvisartiniibi ja AC886 annuse järel mõõdetud maksimaalne kontsentratsioon (mediaanne T_{max}) vastavalt ligikaudu 4 tunniga (vahemikus 2 kuni 8 tundi) ja 5 kuni 6 tunniga (vahemikus 4 kuni 120 tundi).

Kvisartiniibi manustamine koos toiduga vähendas tervetel uuringus osalejatel kvisartiniibi C_{max} -i 1,09-kordselt, suurendas AUC_{inf} -d 1,08-kordselt ja pikendas t_{max} -i 2 tunni võrra. Neid kontsentratsiooni muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. VANFLYATat võib manustada koos toiduga või ilma.

Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal oli esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel annusega 35,4 mg ööpäevas induksioonravi ajal kvisartiniibi ja AC886 tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -i geomeetriline keskmine (%CV) hinnanguliselt vastavalt 140 ng/ml (71 %) ja 163 ng/ml (52 %) ning AUC_{0-24h} geomeetriline keskmine (%CV) vastavalt 2680 ng•h/ml (85 %) ja 3590 ng•h/ml (51 %).

Konsolideeriva ravi ajal annusega 35,4 mg ööpäevas oli kvisartiniibi ja AC886 tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -i geomeetriline keskmine (%CV) hinnanguliselt vastavalt 204 ng/ml (64 %) ja 172 ng/ml (47 %) ning AUC_{0-24h} geomeetriline keskmine (%CV) vastavalt 3930 ng•h/ml (78 %) ja 3800 ng•h/ml (46 %).

Säilitusravi ajal annuse 53 mg ööpäevas kasutamisel oli kvisartiniibi ja AC886 tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -i geomeetriline keskmine (%CV) hinnanguliselt vastavalt 529 ng/ml (60%) ja 262 ng/ml (48%) ning AUC_{0-24h} geomeetriline keskmine (%CV) vastavalt 10 200 ng•h/ml (75%) ja 5790 ng•h/ml (46%).

Jaotumine

Kvisartiniib ja AC886 seonduvad *in vitro* inimese plasmavalkudega 99% või rohkem.

Kvisartiniibi ja AC886 täisvere ja plasma suhe sõltub kontsentratsioonist, mis näitab erütrotsüütidesse jaotumise küllastumist. Kliiniliselt olulistel plasmakontsentratsioonidel on täisvere ja plasma suhe kvisartiniibi puhul ligikaudu 1,3 ja AC886 puhul ligikaudu 2,8. AC886 täisvere ja plasma suhe sõltub ka hematokritist, kaldudes kõrgemate hematokriti väärtuste korral suurenema.

Jaotumisruumala geomeetriline keskmine (%CV) tervetel uuringus osalejatel oli hinnanguliselt 275 l (17%).

Biotransformatsioon

Kvisartiniibi metaboliseerivad *in vitro* eelkõige CYP3A4 ja CYP3A5 oksüdatiivsete teede kaudu, selle tulemusena tekib aktiivne metaboliit AC886, mida CYP3A4 ja CYP3A5 metaboliseerivad seejärel edasi. AC886 ja kvisartiniibi AUC_{0-24h} suhe tasakaalukontsentratsioonil oli säilitusravi ajal 0,57.

Eritumine

Kvisartiniibi ja AC886 keskmised (standardhälve) efektiivsed poolväärtusajad ($t_{1/2}$) on esmaselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel vastavalt 81 tundi (73) ja 136 tundi (113). Kvisartiniibi ja AC886 keskmised (standardhälve) akumulatsiooni suhted (AUC_{0-24h}) olid vastavalt 5,4 (4,4) ja 8,7 (6,8).

Kvisartiniib ja selle metaboliidid erituvad eelkõige hepatobiliaarse tee kaudu, eritudes peamiselt väljaheitega (76,3% suu kaudu manustatud radioaktiivsest annusest). Kvisartiniib muutumatul kujul moodustas ligikaudu 4% suu kaudu manustatud radioaktiivsest annusest väljaheites. Neerude kaudu eritumine on manustatud radioaktiivse annuse vähemtähtis eritumistee (< 2%).

Kvisartiniibi kogu keha kliirensi (CL) geomeetriline keskmine (%CV) tervetel uuringus osalejatel oli hinnanguliselt 2,23 l/h (29%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kvisartiniibi ja AC886 kineetika oli lineaarne tervetel uuringus osalejatel annusevahemikus 26,5 mg kuni 79,5 mg ja ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel 17,7 mg kuni 53 mg.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal vanus (18 kuni 91 aastat), rass, sugu, kehakaal ega neerukahjustus (CL_{cr} 30 kuni 89 ml/min, hinnatud Cockcrofti-Gaulti meetodil) kvisartiniibi ja AC886 kontsentratsiooni kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud.

Koostoimeuuringud teiste ravimitega

Transporterid

In vitro uuringute kohaselt on kvisartiniib P-gp substraat, kuid mitte BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ega MRP2 substraat. AC886 on BCRP substraat, kuid mitte OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ega MRP2 substraat. Kuid kvisartiniibi ühekordse annuse manustamisel ketokonasooliga, mis on CYP3A ja P-gp tugev inhibiitor, suurenes kvisartiniibi C_{max} ligikaudu 1,17-kordselt, mis näitas, et P-gp mõju on minimaalne. Tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on vaja annust kohandada, aga kuigi paljud neist inhibeerivad ka P-gp-d, ei ole P-gp inhibiitorite kasutamisel vaja annust spetsiaalselt kohandada.

Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraadid

Kvisartiniib inhibeerib BCRP-d hinnanguliselt *in vitro* tasemel IC₅₀ 0,813 µM. Kuna kliinilisi andmeid ei ole saadaval, ei saa välistada, et kvisartiniib võib seda transporterit soovitatavate annuste korral inhibeerida.

Uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside (UGT)1A1 substraadid

Kvisartiniib inhibeerib UGT1A1 hinnanguliselt *in vitro* Ki 0,78 µM. Füsioloogial põhineva farmakokineetika analüüsi (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) põhjal suurendab kvisartiniib prognooside kohaselt raltegaviiri (UGT1A1 substraat) C_{max}-i ja AUC_{inf}-d 1,03-kordselt, mida ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Eirirühmad

Maksakahjustus

Üheannuselises (26,5 mg) I faasi uuringus hinnati kvisartiniibi ja AC886 farmakokineetikat kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega uuringus osalejatel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Kõigis rühmades oli kvisartiniibi ja AC886 kontsentratsioon (C_{max} ja AUC_{inf}) sarnane (≤ 30% erinevusega). Maksafunktsiooni kahjustus kvisartiniibi ja AC886 seondumist valkudega ei mõjuta. Seega maksafunktsiooni kahjustus kvisartiniibi ja AC886 kontsentratsiooni kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud.

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata.

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ning seetõttu ei ole VANFLYTA kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel, kellel oli kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (CL_{cr} 30 kuni 89 ml/min), neerufunktsioon kvisartiniibi ja AC886 kliirensit ei mõjutanud. Seega kerge ja mõõduks neerufunktsiooni kahjustus kvisartiniibi ja AC886 kontsentratsiooni kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata.

Raske neerukahjustusega ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$) patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ning seetõttu ei ole VANFLYTA kasutamine neil patsientidel soovitatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse uuringutes oli kvisartiniib bakteriaalse pöördmutatsiooni testis mutageenne, kuid mitte imetajarakkude mutatsiooni testis (hiire lümfoomi tümidikiinase) ega *in vivo* transgeense närilise mutatsiooni testis. Kvisartiniib ei olnud klastogeenne ega kutsunud esile polüploidisust kromosoomaberratsiooni testis ning ei olnud klastogeenne ega aneugeenne üheannuselises roti luuüdi mikrotuumade testis. *In vivo* luuüdi mikrotuumade test rottidel andis pärast korduvat annustamist 28 päeva jooksul ebamääraseid tulemusi. Pärast ühekordset suuremat annust saavutati negatiivne tulemus.

Loomade fertiilsuse uuringuid ei ole kvisartiniibiga läbi viidud. Kuid korduvtoksilisuse uuringus rottide ja ahvidega täheldati kahjulikke toimeid isas- ja emasloomade reproduktiivsüsteemile. Emastel rottidel täheldati inimesele soovitatavast annusest ööpäevas AUC alusel ligikaudu 10 korda suuremate annuste kasutamisel munasarjatsüste ja muutusi tupe limaskestas. Ahvide emasloomadel leiti muu hulgas emaka, munasarjade ja tupe atroofiat, mida täheldati ligikaudu 0,3-kordsete inimesele soovitatavate annuste kasutamisel AUC alusel. Nende muutuste vastavad täheldatud kõrvaltoimeteta tasemed olid 1,5- ja 0,1-kordsed inimesele soovitatavad annused AUC alusel. Rottide isasloomadel täheldati ligikaudu 8-kordsete inimesele soovitatavate annuste kasutamise korral AUC alusel munandite seemnetorukeste degeneratsiooni ja sperma mittevabanemist. Ahvide isasloomadel leiti muu hulgas munandi idurakkude kadumist, mida täheldati ligikaudu 0,5-kordsete inimesele soovitatavate annuste kasutamisel AUC alusel. Nende muutuste vastavad täheldatud kõrvaltoimeteta tasemed olid 1,4- ja 0,1-kordsed inimesele soovitatavad annused AUC alusel. Pärast neljanädalast taastumisperioodi olid kõik need leiud pöörduvad, välja arvatud emastel rottidel tupe limaskesta muutused.

Embrüo-loote toksilisuse uuringutes täheldati emasloomale toksilistes annustes embrüo-loote suremust ja suurenenud implantatsioonijärgseid kadusid. Ligikaudu 3-kordsete inimesele soovitatavate annuste kasutamisel AUC põhjal täheldati fetotoksilisust (lootekaalude vähenemine, mõju luustiku luustumisele) ja teratogeensust (loote kõrvalekalded, sealhulgas turse). Täheldatud kõrvaltoimeteta tase oli 0,5-kordne inimesele soovitatav annus AUC alusel. Kvisartiniibi loetakse potentsiaalselt teratogeenseks.

Loomade toksikoloogia uuringud

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati vereloom- ja lümfiorganite toksilisust, sealhulgas perifeersete vererakkude vähenemist ja luuüdi hüpotsellulaarsust; maksa toksilisust, sealhulgas aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist, maksarakkude nekroosi ja kristallide ladestumist (koertel); ning neerude toksilisust, sealhulgas tuubulite basofiiliat ja kristallide ladestumist (isastel rottidel). Neid muutusi täheldati vastavalt ligikaudu 0,4-, 0,4- ja 9-kordse inimesele soovitatava annusega AUC alusel. Vastavad täheldatud kõrvaltoimete tasemed olid ligikaudu 0,1-, 0,1- ja 1,5-kordse inimesele soovitatava annusega AUC alusel.

Keskkonnariskide hindamise uuringute kohaselt võib kvisartiniib olla ohtlik veekeskkonnale.

In vitro ja loomadega farmakoloogilise ohutuse uuringud

Südame-veresoonkonna farmakoloogilise ohutuse uuringutes jaava makaakidega kutsus kvisartiniib esile QT-intervalli pikenemise ligikaudu kahekordsete inimesele soovitatavate annustega 53 mg ööpäevas C_{max} -i alusel. Täheldatavate kõrvaltoimeteta tase oli ligikaudu 0,4-kordne inimesele soovitatav annus C_{max} -i alusel. Kvisartiniib inhibeeris eelkõige I_{Ks} maksimaalselt 67,5% inhibeerimisega tasemel 2,9 μM . I_{Ks} maksimaalne inhibeerimine AC886 poolt oli 26,9% tasemel 2,9 μM . Kvisartiniib ja AC886 inhibeerisid statistiliselt oluliselt tasemel 3 μM hERG voole vastavalt

16,4% ja 12,0%. Kvisartiniib ega AC886 ei inhibeerinud I_{Na} , I_{Na-L} ja I_{Ca-L} ühelgi testitud kontsentratsioonil.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

hüdroksüpropüülbeetadeks
mikrokristalliline tselluloos (E460)
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
talk (E553b)
triatsetiin (E1518)
titaandioksiid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

hüdroksüpropüülbeetadeks
mikrokristalliline tselluloos (E460)
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
talk (E553b)
triatsetiin (E1518)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannuselised perforeeritud alumiinium-/alumiiniumblistrid.

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Karbis sisaldub 14 x 1 või 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Karbis sisaldub 14 x 1, 28 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim võib olla keskkonnale ohtlik. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1768/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. november 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne VANFLYTA turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riigi pädeva ametiasutusega teabeprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsiooni kanalid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Teabeprogrammi eesmärk on teadvustada ravi määrajale ja patsiendile/hooldajale paremini QTc-intervalli pikenemisega seotud tõsiste kõrvaltoimete riski ning meetmeid, mida tuleb rakendada selle riski vähendamiseks VANFLYTA kasutavatel patsientidel.

Müügiloa hoidja peab tagama igas liikmesriigis, kus VANFLYTA turustatakse, kõikide tervishoiutöötajate ja patsientide/hooldajate, kes eeldatavalt VANFLYTA välja kirjutavad, väljastavad ja kasutavad, varustamise järgmise teabepaketiga:

- arsti teabematerjal
- patsiendi teabepakett

Arsti teabematerjal

- ravimi omaduste kokkuvõte
- juhend tervishoiutöötajatele

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama jägmisi põhielemente:

- kvisartiniibi kasutamisel esinenud QTc-intervalli pikenemisega seotud tõsiste kõrvaltoimete kirjeldus
- VANFLYTA soovitatava annustamisskeemi üksikasjalik kirjeldus: algannus ja kriteeriumid annuse suurendamiseks
- QTc-intervalli pikkuse põhjal VANFLYTA annustamise katkestamise, annuse vähendamise ja ravi lõpetamise üksikasjalik kirjeldus
- VANFLYTA annuse muutmine tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegsel kasutamisel
- teiste samaaegselt kasutatavate teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite kasutamise kohandamine
- EKGga jälgimise sagedus
- seerumi elektrolüütide sisalduse jälgimine ja reguleerimine

Patsiendi teabepakett

- pakendi infoleht
- patsiendikaart

Patsiendikaart peab sisaldama jägmisi põhielemente:

- hoiatus tervishoiutöötajatele, et ravi VANFLYTAga võib suurendada QTc-intervalli pikenemisega seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski
- QTc-intervalli pikenemisega seotud tähtis teave patsiendi ravi kohta tervishoiutöötajatele, kes patsiendi regulaarses ravis ei osale
- tähtis teave patsientidele/hooldajatele QTc-intervalli pikenemisega seotud tõsiste kõrvaltoimete nähtude või sümptomite kohta ning selle kohta, millal on vaja pöörduda tervishoiutöötaja poole
- VANFLYTA väljakirjutaja kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kvisartiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 17,7 mg kvisartiniibi (divesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1768/001 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/23/1768/002 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

vanflyta 17,7 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VANFLYTA 17,7 mg tabletid
kvisartiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kvisartiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 26,5 mg kvisartiniibi (divesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1768/003 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/23/1768/004 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/23/1768/005 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

vanflyta 26,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VANFLYTA 26,5 mg tabletid
kvisartiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDIKAART

PATSIENDIKAART

VANFLYTA

kvisartiniib

- Kandke seda kaarti alati kaasas.
- See kaart sisaldab tähtsat ohutusala teavet, mis on Teile vajalik enne VANFLYTA võtmist ja ravi ajal VANFLYTAga.
- Enne ükskõik millist meditsiinilist sekkumist või ravi näidake seda kaarti arstile, apteekrile või kirurgile.

Patsiendi andmed

Patsiendi nimi:

Sünniaeg:

Hädaolukorras helistage:

Nimi:

Tel. nr:

Ravi andmed

(täidab arst või patsient)

VANFLYTA on määratud üks kord ööpäevas võetava annuses: mg

Alates: /(kk/aa)

Ravi määraja andmed

(täidab arst või patsient)

Lisateabe saamiseks või hädaolukorras võtke ühendust:

Arsti nimi:

Tel. nr:

Tähtis teave patsiendile

VANFLYTA võib kutsuda esile Teie südame ebanormaalselt elektrilist aktiivsust, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ja mis võib põhjustada eluohtlikke südame rütmihäireid. Seetõttu on väga tähtis kontrollida südame elektrilist aktiivsust regulaarselt elektrokardiogrammi (EKG) abil.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui:

- Tunnete pearinglust või uimasust või tekib minestustunne.
- Tunnete muutusi südame rütmis, nt südamepekslemist või häireid pulsi töös. Võite tunda südametegevuse liigset kiirenemist, kuid ka vähem konkreetseid või ebamääraseid muutusi.
- Minestasite või kaotasite teadvuse, kas või lühikeseks ajaks, näiteks mõneks sekundiks.
- Teil tekib kõhulahtisus või oksendamine või Te ei suuda piisavas koguses süüa või vedelikke juua.
- Teil tekib muu äkiline muutus enesetundes.
- Mõni teine arst peale teile VANFLYTAat määranud arsti muudab Teie ravimeid.

Enne VANFLYTA võtmist koos ükskõik millise muu ravimiga, sealhulgas retseptita ostetud ravimite või toidulisanditega, pidage nõu oma arstiga, sest need võivad Teil suurendada QT-intervalli pikenemise riski.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Tähtis teave tervishoiutöötajatele

VANFLUTAt on seostatud QT-intervalli pikenemisega, mis võib suurendada ventrikulaarsete arütmiate või *torsades de pointes*'i tekkimise riski.

- Kui QTcF on ≥ 501 ms, katkestage ravi VANFLYTAga, ning kui raviga kaasnevad *torsades de pointes*, polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või eluohtliku arütmia nähud/sümptomid, lõpetage ravi lõplikult. VANFLYTA on vastunäidustatud kaasasündinud pika QT-intervalli sündroomiga patsientidele.
- Ravi ajal VANFLYTAga tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide sisaldust ning vajaduse korral hüpokaleemiat ja hüpomagneseemiat korrigeerida.
- Vältige QT-intervalli pikendavaid ravimeid, mis ei ole hädavajalikud. Kui need on vältimatud, jälgige sageli EKGd.
- Samaaegsel kasutamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb VANFLYTA annust vähendada.

Lisateavet vt ravimi omaduste kokkuvõttest.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt pakendi infolehte.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

kvisartiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on VANFLYTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VANFLYTA võtmist
3. Kuidas VANFLYTA võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VANFLYTA säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on VANFLYTA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on VANFLYTA

VANFLYTA sisaldab toimeainena kvisartiniibi. See on vähiravim, mis kuulub proteiini kinaasi inhibiitorite rühma. Seda ravimit kasutatakse koos keemiaraviga ägeda müeloidleukeemiaga (teatavat tüüpi verevähk) täiskasvanute raviks, kellel on FLT3-geenis mutatsioon (muutus) FLT3-ITD. Ravi VANFLYTaga võib jätkata ka pärast luuüdi siirdamist, kui patsiendid on piisavalt taastunud.

Arst analüüsib eelnevalt teie vähirakke muutuste suhtes FLT3-geenis mutatsioonide FLT3-ITD tuvastamiseks, et veenduda VANFLYTA sobivuses teile.

Kuidas VANFLYTA toimib

Müeloidleukeemia korral produtseerib keha suures koguses ebanormaalseid vere valgeliblesid, mis ei küpse terveteks rakkudeks. VANFLYTA toime seisneb valkude türosiini kinaaside blokeerimises neis ebanormaalsetes rakkudes. See aeglustab või takistab ebanormaalsete rakkude kontrollimatut jagunemist ja kasvu ning aitab ebaküpsel rakkudel normaalseteks rakkudeks kasvada.

2. Mida on vaja teada enne VANFLYTA võtmist

VANFLYTA ei tohi võtta

- kui olete kvisartiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt;
- kui teil on kaasasündinud südamehäire, mida nimetatakse pika QT-intervalli sündroomiks (südame rütmi mõjutav südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekalle);

- kui imetate last (vt „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne VANFLYTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil esineb või on esinenud südamehäireid, sealhulgas arütmia (südame rütmihäireid); müokardiinfarkti (südamelihase infarkt) viimase 6 kuu jooksul, südame paispuudulikkust (süda ei pumpa piisavalt tugevalt), ravile halvasti reageerivat stenokardiat (valu rinnus) või ravile halvasti reageerivat hüpertensiooni (liiga kõrge vererõhk);
- kui teile on öeldud, et teil on madal vere kaaliumi- või magneesiumisisaldus;
- kui võtate ravimeid, mis võivad QT-intervalli pikendada (ebaregulaarne südamerütm; vt „Muud ravimid ja VANFLYTA“);
- kui võtate tugevaid CYP3A inhibiitoreid (vt „Muud ravimid ja VANFLYTA“);
- kui teil on või on olnud palavik, kõha, valu rinnus, õhupuudus, väsimus või valu urineerimisel.

Jälgimine ravi ajal VANFLYTAga

Vereanalüüsid

Teie arst teeb teile ravi ajal VANFLYTAga regulaarselt vereanalüüse vererakkude (vere valgelibled, vere punalibled ja trombotsüüdid) arvu ja elektrolüütide (soolad nagu naatrium, kaalium, magneesium, kaltsium, kloriidid ja bikarbonaadid veres) sisalduse kontrollimiseks. Kui teil on kõhulahtisus või oksendate, kontrollib arst teil elektrolüütide sisaldust sagedamini.

Elektrokardiogramm

Teie arst kontrollib enne ravi ja ravi ajal VANFLYTAga teie südant elektrokardiogrammi (EKG) abil, et veenduda, et teie südametegevus on normaalne. EKG-d tehakse algul kord nädalas ja seejärel arsti otsusel harvemini. Arst kontrollib teie südant sagedamini, kui võtate ka teisi ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli (vt „Muud ravimid ja VANFLYTA“).

Infektsioonid vanematel kui 65-aastastel patsientidel

Eakatel patsientidel on suurem väga tõsiste infektsioonide tekkimise risk, võrreldes nooremate patsientidega, eriti ravi algusperioodil. Kui olete vanem kui 65-aastane, jälgitakse teid induktioonravi ajal hoolikalt raskete infektsioonide tekkimise suhtes.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele või noorukitele, sest selle kasutamise kohta sellel vanuserühmal ei ole piisavalt teavet.

Muud ravimid ja VANFLYTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimeid, vitamiine, antatsiide (kõrvetiste ja maohappesuse raviks) ja taimseid toidulisandeid. Põhjus on selles, et mõningad ravimid võivad mõjutada VANFLYTA toimet.

Eelkõige järgmised ravimid võivad suurendada VANFLYTA kõrvaltoimeid, suurendades selle ravimi kontsentratsioone veres:

- teatavad seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid – nagu itrakonasool, posakonasool või vorikonasool;
- teatavad antibiootikumid – nagu klaritromütsiin või telitromütsiin;
- nefasodoon, depressiooni raviks kasutatav ravim.

Järgmised ravimid võivad vähendada VANFLYTA efektiivsust:

- teatavad tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid – nagu rifampitsiin;

- teatavad krampihoogude või epilepsia raviks kasutatavad ravimid – nagu karbamasepiin, primidoon, fenobarbitaal või fenütoiin;
- teatavad eesnäärmevähi raviks kasutatavad ravimid – nagu apalutamiid ja ensalutamiid;
- mitotaan – neerupealiste kasvajate sümptomite raviks kasutatav ravim;
- bosentaan – kõrgeenenud vererõhu raviks kopsudes (kopsuarteri hüpertensioon) kasutatav ravim;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – ärevuse ja kerge depressiooni puhul kasutatav taimne ravim.

Teatavad HIV raviks kasutatavad ravimid võivad kas suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski (nt ritonaviir) või vähendada VANFLYTA efektiivsust (nt efavirens või etraviriin).

QT-intervalli pikendavad ravimid

VANFLYTA manustamine samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega võib QT-intervalli pikenemise riski veelgi suurendada. QT-intervalli pikendavad ravimid on muu hulgas seenevastased asoolid, ondansetroon, granisetron, asitromütsiin, pentamidiin, doksütsükliin, moksifloksatsiin, atovakvoon, prokloorperasiin ja takroliimus.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Raseduse ajal te ei tohi VANFLYTAt võtta. Põhjuseks on, et see võib kahjustada teie sündimata last. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb teha 7 päeva jooksul enne selle ravimi võtmist rasedustest.

Naised peavad ravi ajal VANFLYTAGa ja kuni vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed peavad ravi ajal VANFLYTAGa ja kuni vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Imetamine

Ärge imetage last ravi ajal VANFLYTAGa ja vähemalt 5 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas VANFLYTA eritub rinnapiima (vt „VANFLYTAt ei tohi võtta“). Kui imetate last, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Viljakus

VANFLYTA võib vähendada naiste ja meeste viljakust. Arutage seda oma arstiga enne ravi alustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

VANFLYTA tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas VANFLYTAt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju VANFLYTAt võtta

Teie arst ütleb teile, kui palju VANFLYTAt täpselt võtta. Ärge muutke oma annust ega lõpetage VANFLYTA võtmist ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Tavaliselt alustate 35,4 mg võtmisega (kaks 17,7 mg tabletti) iga keemiaravi tsükli ajal üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. Maksimaalne soovitatav annus on 53 mg üks kord ööpäevas.

Kui võtate teatavaid teisi ravimeid, võib teie arst alustada teie ravi väiksema annusega, ühe 17,7 mg tabletiga üks kord ööpäevas.

Pärast teie keemiaravi lõppu võib arst muuta teie annuse üheks 26,5 mg tabletiks üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul ja seejärel suurendada teie annust 53 mg-ni (kaks 26,5 mg tabletti) üks kord ööpäevas olenevalt teie ravivastusest VANFLYTAle.

Olenevalt vereanalüüside tulemustest, kõrvaltoimetest või teistest ravimitest, mida võite võtta, võib teie arst teie ravi ajutiseks katkestada või teie annust muuta.

Arst katkestab teie ravi, kui teile tehakse tüvirakkude siirdamine. Arst ütleb teile, millal katkestada ravimi võtmine ja millal seda uuesti alustada.

Selle ravimi võtmine

- Võtke VANFLYTAt suu kaudu – koos toiduga või ilma.
- Võtke VANFLYTAt iga päev ligikaudu samal ajal. See aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.
- Kui oksendate pärast selle ravimi võtmist, ärge võtke rohkem tablette enne oma järgmist ettenähtud annust.

Kui kaua VANFLYTAt võtta

Jätkake VANFLYTA võtmist nii kaua, kui arst on teile selleks juhise andnud. Teie arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravi toime püsib.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua tuleks VANFLYTAt kasutada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate VANFLYTAt rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate kogemata rohkem tablette, kui ette nähtud, või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, pidage kohe nõu arstiga või pöörduge haiglasse ja võtke see pakendi infoleht kaasa. Võite vajada ravi.

Kui te unustate VANFLYTAt võtta

VANFLYTA unustatud annus tuleb võtta samal päeval niipea kui võimalik. Võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust (samal päeval kaht annust), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate VANFLYTA võtmise

VANFLYTA võtmise lõpetamisel võib teie haigus süveneda. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

- pearinglus, uimasus või minestamistunne. Need võivad olla südamehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks (südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekalle, mis mõjutab südamerütmi), nähud;
- palavik, köha, valu rindkeres, õhupuudus, väsimus või valu urineerimisel. Need võivad olla infektsiooni või febrilise neutropeenია nähud (vere valgeliblede vähesus koos palavikuga).

Väga sagedad kõrvaltoimed

(võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (maksaensüümide analüüside kõrvalekalle)
- trombotsütopeenia (trombotsüütide arvu vähenemine)
- aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine)
- neutropeenია (üht liiki vere valgeliblede neutrofiilide arvu vähenemine)
- kõhulahtisus
- iiveldus
- kõhuvalu
- peavalu
- oksendamine
- ödeem (näo, käte ja jalgade turse)
- ülemiste hingamisteede infektsioonid (nina- ja kurguinfektsioonid)
- söögiisu langus
- rasked ninaverejooksud (epistaksis)
- seeninfektsioonid
- herpesinfektsioonid
- düspepsia (seedimatus)
- baktereemia (bakterite sisaldumine veres)

Sagedad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- pantsütopeenia (igat tüüpi vererakkude vähesus)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- südame seiskumine (südamelöökide lakkamine)
- vatsakeste virvendus (alumiste südamekambrite ohtlikud, ebaregulaarsed ja koordineerimata kokkutõmbed)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas VANFLYTAAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil kahjustusi või avamismärke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida VANFLYTA sisaldab

- Toimeaine on kvisartiniib.
VANFLYTA 17,7 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 17,7 mg kvisartiniibi (divesinikkloriidina).
VANFLYTA 26,5 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 26,5 mg kvisartiniibi (divesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on:
VANFLYTA 17,7 mg:
Tableti sisu: hüdroksüpropüülbeetadeks, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, talk, triatsetiin, titaandioksiid
VANFLYTA 26,5 mg:
Tableti sisu: hüdroksüpropüülbeetadeks, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, talk, triatsetiin, titaandioksiid, kollane raudoksiid

Kuidas VANFLYTA välja näeb ja pakendi sisu

VANFLYTA 17,7 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on valged, ümmargused, nende ühel küljel on pimetrükk 'DSC 511' ning need on saadaval karpides, milles on 14 x 1 või 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üksikannuselistes perforeeritud alumiinium-/alumiiniumblitrites.

VANFLYTA 26,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kollased, ümmargused, nende ühel küljel on pimetrükk 'DSC 512' ning need on saadaval karpides, milles on 14 x 1 või 28 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üksikannuselistes perforeeritud alumiinium-/alumiiniumblitrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

Tootja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.