

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés

VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 17,7 mg de quizartinib (sous forme de dichlorhydrate).

VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 26,5 mg de quizartinib (sous forme de dichlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur blanche, de 8,9 mm de diamètre, portant la mention « DSC 511 » gravée en creux sur une face.

VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur jaune, de 10,2 mm de diamètre portant la mention « DSC 512 » gravée en creux sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VANFLYTA est indiqué en association avec une chimiothérapie d'induction standard à base de cytarabine et d'anthracycline et avec une chimiothérapie de consolidation standard à base de cytarabine, suivie d'un traitement d'entretien à base de VANFLYTA en monothérapie chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène *FLT3-ITD*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par VANFLYTA doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début du traitement par VANFLYTA chez les patients atteints de LAM, la présence de la mutation FLT3-ITD doit être confirmée à l'aide d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV)

avec marquage CE pour l'usage prévu correspondant. Si un tel dispositif de DIV n'est pas disponible, la positivité pour la mutation FLT3-ITD doit être confirmée à l'aide d'un autre test validé. Avant le début du traitement, des ECG doivent être réalisés et les anomalies électrolytiques doivent être corrigées (voir rubrique 4.4).

Posologie

VANFLYTA doit être administré en association avec la chimiothérapie standard à la dose de 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) une fois par jour pendant deux semaines lors de chaque cycle d'induction. Chez les patients qui obtiennent une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), VANFLYTA doit être administré à la dose de 35,4 mg une fois par jour pendant deux semaines lors de chaque cycle de chimiothérapie de consolidation, puis en monothérapie en traitement d'entretien à une dose initiale de 26,5 mg une fois par jour. Après deux semaines, la dose d'entretien doit être augmentée à 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) une fois par jour si l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) est ≤ 450 ms (voir tableau 2 et rubrique 4.4). Le traitement d'entretien en monothérapie peut être poursuivi pendant une durée allant jusqu'à 36 cycles.

Pour des informations supplémentaires sur la posologie, voir les tableaux 1 à 3.

Tableau 1 : Schéma posologique

Instauration du traitement par VANFLYTA	Induction ^a	Consolidation ^b	Entretien
	À partir du jour 8 (pour le schéma 7 + 3) ^c	À partir du jour 6	Premier jour de traitement d'entretien
Dose	35,4 mg une fois par jour	35,4 mg une fois par jour	- Dose initiale de 26,5 mg une fois par jour pendant deux semaines si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms. - Après deux semaines, si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms, la dose doit être augmentée à 53 mg une fois par jour.
Durée de traitement (cycles de 28 jours)	Deux semaines lors de chaque cycle	Deux semaines lors de chaque cycle	Une fois par jour sans pause entre les cycles pendant une durée allant jusqu'à 36 cycles.

^a Les patients peuvent recevoir jusqu'à deux cycles de chimiothérapie d'induction.

^b Les patients peuvent recevoir jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie de consolidation.

^c Pour le schéma 5 + 2 en second cycle de chimiothérapie d'induction, le traitement par VANFLYTA doit être débuté le jour 6.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Chez les patients devant recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de CSH), le traitement par VANFLYTA doit être arrêté 7 jours avant le début d'un protocole de conditionnement. Il peut être repris après la greffe, conformément aux recommandations posologiques ci-dessus, en fonction du taux de leucocytes et à l'appréciation du médecin traitant, chez les patients qui présentent une récupération hématologique suffisante et une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) de grade ≤ 2 ne nécessitant pas l'instauration d'un nouveau traitement systémique de la GvH dans les 21 jours.

Modifications posologiques

Le traitement par VANFLYTA ne doit être instauré que si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms (voir rubrique 4.4).

Pour les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables, voir le tableau 2. Pour les ajustements de la posologie en cas d'effets indésirables et/ou d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, voir le tableau 3.

Tableau 2 : Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Action recommandée
Intervalle QTcF de 450 à 480 ms (grade 1)	• Maintenir la dose de VANFLYTA.
Intervalle QTcF de 481 à 500 ms (grade 2)	• Réduire la dose de VANFLYTA (voir le tableau 3) sans interrompre le traitement. • Lors du cycle suivant, reprendre le traitement par VANFLYTA à la dose précédente si l'intervalle QTcF a diminué à moins de 450 ms. Pendant le premier cycle à la dose augmentée, surveiller étroitement le patient pour détecter un allongement de l'intervalle QT.
Intervalle QTcF $\geq$ 501 ms (grade 3)	• Interrompre le traitement par VANFLYTA. • Reprendre le traitement par VANFLYTA à une dose réduite (voir le tableau 3) après retour de l'intervalle QTcF à $<$ 450 ms. • Ne pas augmenter la dose à 53 mg une fois par jour pendant le traitement d'entretien si un intervalle QTcF $>$ 500 ms a été observé pendant la phase d'induction et/ou de consolidation et qu'une relation avec VANFLYTA est suspectée. Maintenir la dose de 26,5 mg une fois par jour.
Intervalle QTcF $\geq$ 501 ms récurrent (grade 3)	• Arrêter définitivement le traitement par VANFLYTA en cas de récurrence d'une valeur de l'intervalle QTcF $>$ 500 ms malgré une réduction de la dose appropriée et la correction ou la suppression d'autres facteurs de risque (par exemple anomalies de l'ionogramme, traitement concomitant par des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT).
Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmies engageant le pronostic vital (grade 4)	• Arrêter définitivement le traitement par VANFLYTA.
Effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4	• Interrompre le traitement par VANFLYTA. • Reprendre le traitement à la dose précédente si l'effet indésirable a régressé à un grade $\leq$ 1. • Reprendre le traitement à une dose réduite (voir le tableau 3) si l'effet indésirable a régressé à un grade $<$ 3. • Arrêter définitivement le traitement si l'effet indésirable de grade 3 ou 4 persiste au-delà de 28 jours et qu'une relation avec VANFLYTA est suspectée.
Neutropénie ou thrombopénie de grade 4 persistante sans atteinte médullaire	• Réduire la dose (voir le tableau 3).

Les grades sont évalués selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Tableau 3 : Ajustements de la posologie par phase de traitement en cas d'effets indésirables et/ou d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par VANFLYTA

Phase de traitement	Pleine dose	Réductions de dose		
		Effet indésirable	Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A	Effet indésirable et administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A
Induction ou consolidation	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Interrompre le traitement
Entretien (deux premières semaines)	26,5 mg	Interrompre le traitement	17,7 mg	Interrompre le traitement
Entretien (après deux semaines)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Oubli d'une dose ou vomissements

Si une dose de VANFLYTA a été oubliée ou n'a pas été prise à l'heure habituelle, le patient doit la prendre le plus tôt possible le même jour, puis prendre la dose suivante au moment habituel le lendemain. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour.

Si le patient vomit après avoir pris VANFLYTA, il ne doit pas prendre une autre dose ce jour-là, mais prendre la dose suivante le lendemain au moment habituel.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

VANFLYTA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

VANFLYTA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min estimée selon la formule de Cockcroft-Gault), car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VANFLYTA chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Syndrome du QT long congénital (voir rubrique 4.4).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allongement de l'intervalle QT

Le quizartinib entraîne un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8). L'allongement de l'intervalle QT peut majorer le risque d'arythmies ventriculaires ou de torsades de pointes. Les patients présentant un syndrome du QT long congénital et/ou ayant des antécédents de torsades de pointes étaient exclus du programme de développement clinique du quizartinib. VANFLYTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital.

VANFLYTA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QT. Cela comprend les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère ou non contrôlée (par exemple antécédents de bloc cardiaque du deuxième ou troisième degré (sans stimulateur cardiaque/pacemaker), d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, angor non contrôlé, hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'arythmies ventriculaires ou de torsades de pointes cliniquement significatives) et les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT. Les taux d'électrolytes doivent être maintenus dans les valeurs normales (voir rubrique 4.2).

Le traitement par VANFLYTA ne doit pas être instauré si l'intervalle QTcF est supérieur à 450 ms.

Pendant les phases d'induction et de consolidation, des ECG doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, puis une fois par semaine pendant le traitement par le quizartinib ou plus fréquemment si le tableau clinique le justifie.

Pendant la phase d'entretien, des ECG doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, puis une fois par semaine pendant le premier mois suivant le début du traitement et une augmentation de la dose, et en fonction du tableau clinique ensuite. La dose d'entretien initiale ne doit pas être augmentée si l'intervalle QTcF est supérieur à 450 ms (voir tableau 1).

Le traitement par VANFLYTA doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent un allongement de l'intervalle QT avec des signes ou symptômes d'arythmies engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

Le contrôle ECG de l'intervalle QT doit être réalisé plus fréquemment chez les patients présentant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.

Les taux de potassium et de magnésium doivent être contrôlés et l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant et pendant le traitement par VANFLYTA. Les valeurs de l'ionogramme et les paramètres ECG doivent être contrôlés plus fréquemment chez les patients présentant une diarrhée ou des vomissements.

Contrôles ECG chez les patients recevant des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT

Les contrôles ECG doivent être effectués plus fréquemment en cas d'administration concomitante de VANFLYTA avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

La dose de VANFLYTA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A car ceux-ci peuvent augmenter l'exposition au quizartinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Infections chez les patients âgés

Des infections d'issue fatale sont survenues plus fréquemment lors du traitement par le quizartinib chez les patients âgés (de plus de 65 ans) que chez les patients plus jeunes, en particulier en début de traitement. Les patients âgés de plus de 65 ans doivent être étroitement surveillés afin que l'apparition d'infections sévères pendant la phase d'induction puisse être détectée.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Selon les données chez l'animal, le quizartinib peut avoir des effets délétères sur l'embryon et le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement par VANFLYTA. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 7 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 4 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Carte patient

Le prescripteur doit parler des risques du traitement par VANFLYTA avec le/la patient(e). Les patients recevront la carte patient lors de chaque délivrance du médicament (carte incluse dans la boîte du médicament).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

In vitro, le quizartinib et son métabolite actif AC886 sont métabolisés principalement par le CYP3A.

Effet d'autres médicaments sur VANFLYTA

Inhibiteurs puissants du CYP3A et de la glycoprotéine P (P-gp)

L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, (200 mg deux fois par jour pendant 28 jours) avec une dose unique de VANFLYTA a entraîné une augmentation de 1,17 fois et 1,94 fois respectivement de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC_{inf}) du quizartinib et une diminution de 2,5 fois et 1,18 fois respectivement de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de l'AC886, par rapport aux valeurs observées après administration de VANFLYTA seul. Il a été estimé qu'à l'état d'équilibre, l'exposition au quizartinib (C_{max} et $ASC_{0-24 h}$) était augmentée de 1,86 fois et 1,96 fois respectivement et que l'exposition à l'AC886 (C_{max} et $ASC_{0-24 h}$) était diminuée de 1,22 fois et 1,17 fois respectivement. L'augmentation de l'exposition au quizartinib peut majorer le risque de toxicité.

Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose de VANFLYTA doit être réduite comme il est indiqué dans le tableau ci-dessous. Pour des informations supplémentaires concernant les ajustements de la posologie, voir le tableau 3 à la rubrique 4.2.

Pleine dose	Réductions de dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Les inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp sont par exemple l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la néfazodone, la téliithromycine et les antirétroviraux (certains médicaments utilisés pour traiter le VIH peuvent soit augmenter le risque d'effets indésirables [par exemple, le ritonavir], soit réduire l'efficacité [par exemple, l'éfavirenz ou l'étravirine] de VANFLYTA).

Inhibiteurs modérés du CYP3A

L'administration concomitante de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, (200 mg deux fois par jour pendant 28 jours) avec une dose unique de VANFLYTA a entraîné une augmentation de 1,11 fois et 1,02 fois respectivement de la C_{max} et de 1,20 fois et 1,14 fois respectivement de l' ASC_{inf} du quizartinib et de l'AC886. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes. Aucune modification de la posologie n'est recommandée.

Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, (phase d'instauration du traitement à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 14 jours) avec une dose unique de VANFLYTA a entraîné une diminution d'environ 1,81 fois et 9,7 fois respectivement de la C_{max} et de l' ASC_{inf} du quizartinib par rapport aux valeurs observées après administration de VANFLYTA seul. La C_{max} et l' ASC_{inf} de l'AC886 étaient diminuées d'environ 3,1 fois et 26 fois respectivement (voir rubrique 5.2).

La diminution de l'exposition au quizartinib peut entraîner une diminution de l'efficacité. L'administration concomitante de VANFLYTA avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 sont par exemple l'apalutamide, la carbamazépine, l'enzalutamide, le mitotane, la phénytoïne, la rifampicine et certains médicaments à base de plantes tels que le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Les inducteurs modérés du CYP3A4 sont par exemple l'éfavirenz, le bosentan, l'étravirine, le phénobarbital et la primidone.

Inducteurs faibles du CYP3A

L'administration concomitante de rufinamide (phase d'instauration du traitement à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 11 jours) et d'une dose unique de VANFLYTA chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la C_{max} et l' ASC_{inf} du quizartinib d'environ 1,24 fois et 1,52 fois, respectivement, et une diminution de la C_{max} et l' ASC_{inf} du métabolite actif AC886 d'environ 1,88 fois et 2,12 fois, respectivement. Aucune modification cliniquement significative de l'exposition au quizartinib n'a été observée lors de l'administration concomitante d'un inducteur faible du CYP3A. Aucune modification de la posologie n'est recommandée.

Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT

L'administration concomitante de VANFLYTA avec d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT peut augmenter l'incidence d'allongement de l'intervalle QT. Les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT sont par exemple, mais sans s'y limiter, les antifongiques azolés, l'ondansétron, le granisétron, l'azithromycine, la pentamidine, la doxycycline, la moxifloxacine, l'atovaquone, la prochlorpérazine et le tacrolimus. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT avec VANFLYTA (voir rubrique 4.4).

Agents réducteurs de l'acidité gastrique

Le lansoprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, a entraîné une diminution de 1,16 fois et 1,05 fois respectivement de la $C_{\max}$ et de l' $ASC_{\inf}$ du quizartinib. Cette diminution de l'absorption du quizartinib n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Aucune modification de la posologie n'est recommandée.

Effet de VANFLYTA sur d'autres médicaments

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

L'administration concomitante de quizartinib et de dabigatran éxilate (un substrat de la P-gp) a entraîné une augmentation de 1,12 fois et 1,13 fois respectivement de la $C_{\max}$ et de 1,13 fois et 1,11 fois respectivement de l' $ASC_{\inf}$ du dabigatran total et libre (voir rubrique 5.2). Le quizartinib est un inhibiteur faible de la P-gp et aucune modification de la posologie n'est recommandée en cas d'administration concomitante de substrats de la P-gp avec VANFLYTA.

Substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP)

Des données *in vitro* indiquent que le quizartinib est un inhibiteur de la BCRP. La pertinence clinique n'est pas connue actuellement. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de quizartinib avec des médicaments qui sont des substrats de la BCRP. Une réduction de la dose du médicament substrat de la BCRP doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec le quizartinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement par VANFLYTA.

VANFLYTA peut avoir des effets délétères sur l'embryon et le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir rubrique 5.3) ; par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 7 mois après la dernière dose.

Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du quizartinib chez la femme enceinte. Selon les données chez l'animal, le quizartinib peut provoquer une toxicité embryonnaire et fœtale lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

VANFLYTA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le quizartinib ou ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins cinq semaines après la dernière dose (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet du quizartinib sur la fertilité humaine. Selon les données chez l'animal, le traitement par VANFLYTA peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VANFLYTA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : alanine aminotransférase augmentée (58,9 %), thrombopénie (40,0 %), anémie (37,4 %), diarrhée (37,0 %), nausées (34,0 %), douleur abdominale (29,4 %), céphalée (27,5 %), vomissements (24,5 %) et neutropénie (21,9 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient : thrombopénie (40 %), anémie (35,5 %), neutropénie (21,5 %), alanine aminotransférase augmentée (12,1 %), bactériémie (7,2 %) et infections fongiques (5,7 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents dans le bras VANFLYTA étaient : neutropénie (3,0 %), infections fongiques (2,3 %) et infections herpétiques (2,3 %). Les effets indésirables d'issue fatale ont été : infections fongiques (0,8 %) et arrêt cardiaque (0,4 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement par VANFLYTA étaient : neutropénie (10,6 %), thrombopénie (4,5 %) et intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme (2,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose étaient : neutropénie (9,1 %), thrombopénie (4,5 %) et intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme (3,8 %).

L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par VANFLYTA était la thrombopénie (1,1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de VANFLYTA a été évaluée dans l'étude QuANTUM-First, une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients adultes atteints de LAM avec mutation FLT3-ITD non préalablement traitée.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables

Effet indésirable	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %	Catégorie de fréquence (tous grades)
Infections et infestations			
Infections des voies aériennes supérieures ^a	18,1	1,9	Très fréquent
Infections fongiques ^b	15,1	5,7	Très fréquent
Infections herpétiques ^c	14,0	3,0	Très fréquent

Effet indésirable	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %	Catégorie de fréquence (tous grades)
Bactériémie ^d	11,3	7,2	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie ^e	40,0	40,0	Très fréquent
Anémie ^e	37,4	35,5	Très fréquent
Neutropénie ^e	21,9	21,5	Très fréquent
Pancytopénie	2,6	2,3	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Appétit diminué	17,4	4,9	Très fréquent
Affections du système nerveux			
Céphalée ^f	27,5	0	Très fréquent
Affections cardiaques			
Arrêt cardiaque ^g	0,8	0,4	Peu fréquent
Fibrillation ventriculaire ^g	0,4	0,4	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Épistaxis	15,1	1,1	Très fréquent
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée ^h	37,0	3,8	Très fréquent
Nausées	34,0	1,5	Très fréquent
Douleur abdominale ⁱ	29,4	2,3	Très fréquent
Vomissements	24,5	0	Très fréquent
Dyspepsie	11,3	0,4	Très fréquent
Affections hépatobiliaires			
ALAT augmentée ^e	58,9	12,1	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème ^j	18,9	0,4	Très fréquent
Investigations			
Intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme ^k	14,0	3,0	Très fréquent

Chimiothérapie standard = cytarabine (cytosine arabinoside) et anthracycline (daunorubicine ou idarubicine).

^a Le terme « infection des voies aériennes supérieures » inclut : infection des voies aériennes supérieures, rhinopharyngite, sinusite, rhinite, angine, laryngopharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngoamygdalite, pharyngite virale et sinusite aiguë.

^b Le terme « infections fongiques » inclut : candidose orale, aspergillose bronchopulmonaire, infection fongique, candidose vulvovaginale, infection à *Aspergillus*, infection fongique des voies aériennes inférieures, mycose orale, infection à *Candida*, infection cutanée fongique, mucormycose, candidose oropharyngée, aspergillose orale, infection hépatique fongique, candidose hépatosplénique, onychomycose, fongémie, candidose systémique et mycose systémique.

^c Le terme « infections herpétiques » inclut : herpès buccal, zona, infections à herpèsvirus, herpès, infection à herpèsvirus humain 6, herpès génital et dermatite herpétique.

^d Le terme « bactériémie » inclut : bactériémie, bactériémie à *Klebsiella*, bactériémie à staphylocoque, bactériémie à entérocoque, bactériémie à streptocoque, bactériémie liée au dispositif, bactériémie à *Escherichia*, bactériémie à *Corynebacterium* et bactériémie à *Pseudomonas*.

^e Termes basés sur les données de laboratoire.

^f Le terme « céphalée » inclut : céphalée, céphalée de tension et migraine.

^g Un patient a présenté deux événements (fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque).

^h Le terme « diarrhée » inclut : diarrhée et diarrhée hémorragique.

ⁱ Le terme « douleur abdominale » inclut : douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse et douleur gastro-intestinale.

^j Le terme « œdème » inclut : œdèmes périphériques, œdème de la face, œdème, surcharge liquidienne, œdème généralisé, gonflement périphérique, œdème localisé et gonflement du visage.

^k Le terme « intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme » inclut : intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme et intervalle QT anormal sur l'électrocardiogramme

Description de certains effets indésirables

Affections cardiaques

Le quizartinib entraîne un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. Des effets indésirables apparus sous traitement d'allongement de l'intervalle QT de tout grade ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par VANFLYTA et 3,0 % des patients ont présenté des effets indésirables de grade ≥ 3 . L'allongement de l'intervalle QT a entraîné une réduction de la dose chez 10 patients (3,8 %), une interruption du traitement chez 7 patients (2,6 %) et l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,8 %). Selon une revue centralisée des données ECG, un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms est survenu chez 2,3 % des patients. Deux patients (0,8 %) traités par VANFLYTA ont présenté un arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire documentée, d'issue fatale chez un patient, les deux cas étant survenus dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Des électrocardiogrammes doivent être réalisés, les taux de potassium et de magnésium doivent être contrôlés et l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant et pendant le traitement par VANFLYTA. Pour les modifications de la posologie chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT, voir la rubrique 4.2.

Autres populations particulières

Sujets âgés

Des infections d'issue fatale sont survenues plus fréquemment lors du traitement par le quizartinib chez les patients âgés (de plus de 65 ans) que chez les patients plus jeunes (13 % *versus* 5,7 %), en particulier en début de traitement.

Les patients âgés de plus de 65 ans doivent être étroitement surveillés afin que l'apparition d'infections sévères pendant la phase d'induction puisse être détectée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu pour un surdosage de VANFLYTA. En cas de surdosage important, des mesures de soutien doivent être mises en place comme nécessaire, avec interruption du traitement, hémogramme et surveillance ECG, contrôle de l'ionogramme et prise en compte des médicaments concomitants susceptibles de prédisposer les patients à un allongement de l'intervalle QT et/ou à des torsades de pointes. Les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et de support (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres inhibiteurs de protéines kinases, code ATC : L01EX11

Mécanisme d'action

Le quizartinib est un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase FLT3. Le quizartinib et son principal métabolite AC886 se lient compétitivement à la poche de liaison adénosine triphosphate (ATP) du récepteur FLT3 avec une affinité élevée. Le quizartinib et l'AC886 inhibent l'activité kinase du récepteur FLT3, empêchant l'autophosphorylation du récepteur, ce qui inhibe ensuite la signalisation en aval par le récepteur FLT3 et bloque la prolifération cellulaire dépendante du récepteur muté FLT3-ITD.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Selon l'analyse exposition-réponse de l'étude QuANTUM-First, il est prédit un allongement de l'intervalle QTcF dépendant de la concentration de 24,1 ms [limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % bilatéral : 26,6 ms] à la $C_{\max}$ du quizartinib à l'état d'équilibre (dose de 53 mg) pendant le traitement d'entretien.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du quizartinib *versus* placebo ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, l'étude QuANTUM-First. Dans l'étude ont été inclus 539 patients adultes âgés de 18 à 75 ans (25 % étaient âgés de 65 ans et plus) présentant une LAM avec mutation FLT3-ITD non préalablement traitée ; le statut mutationnel FLT3-ITD était déterminé prospectivement à l'aide d'un test spécifique à l'étude clinique. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir VANFLYTA 35,4 mg une fois par jour (n = 268) ou le placebo (n = 271) pendant deux semaines lors de chaque cycle, en association avec une chimiothérapie standard (traitement d'induction suivi d'un traitement de consolidation chez les patients répondeurs), puis un traitement d'entretien par VANFLYTA en monothérapie (26,5 mg une fois par jour pendant deux semaines et 53 mg une fois par jour ensuite) ou le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 cycles (cycles de 28 jours).

Les patients recevaient jusqu'à deux cycles de chimiothérapie d'induction consistant en daunorubicine ou idarubicine administrée les jours 1, 2 et 3 et cytarabine administrée pendant 7 jours, suivie après la rémission d'un traitement comprenant jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie de consolidation et/ou une greffe de CSH. La chimiothérapie de consolidation consistait en cytarabine administrée les jours 1, 3 et 5. Chez les patients devant recevoir une greffe de CSH, le traitement expérimental était arrêté 7 jours avant le début d'un protocole de conditionnement. Pour les recommandations posologiques concernant la daunorubicine, l'idarubicine et la cytarabine, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Les deux groupes de traitement randomisé étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques et cliniques et de facteurs de stratification initiaux. Chez les 539 patients, l'âge médian était de 56 ans (plage : 20 à 75 ans), 26,1 % des patients du bras quizartinib et 24 % des patients du bras placebo étaient âgés de 65 ans et plus, 54,5 % étaient des femmes et 45,5 % étaient des hommes, 59,7 % étaient blancs, 29,3 % étaient asiatiques, 1,3 % étaient noirs ou afro-américains et 9,7 % appartenaient à d'autres groupes ethniques. Quatre-vingt-quatre pour cent des patients avaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 lors de l'inclusion. La majorité des patients (72,4 %) avaient un statut cytogénétique de risque intermédiaire lors de l'inclusion. La fréquence allélique de la mutation FLT3-ITD était de 3 à 25 % chez 35,6 % des patients, supérieure à 25-50 % chez 52,1 % des patients et supérieure à 50 % chez 12,1 % des patients.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès de toute cause.

L'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SG dans le bras quizartinib (voir tableau 5 et figure 1). La durée médiane de suivi dans l'étude était de 39,2 mois.

Une différence des estimations des taux de survie (IC à 95 %) entre le bras quizartinib et le bras placebo a été observée aux temps d'évaluation principaux des mois 12, 24, 36 et 48 (voir tableau 5).

Le taux de rémission complète (RC) [IC à 95 %] était de 54,9 % (147/268) [48,7 ; 60,9] avec le quizartinib contre 55,4 % (150/271) [49,2 ; 61,4] avec le placebo.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude QuANTUM-First (population en intention de traiter)

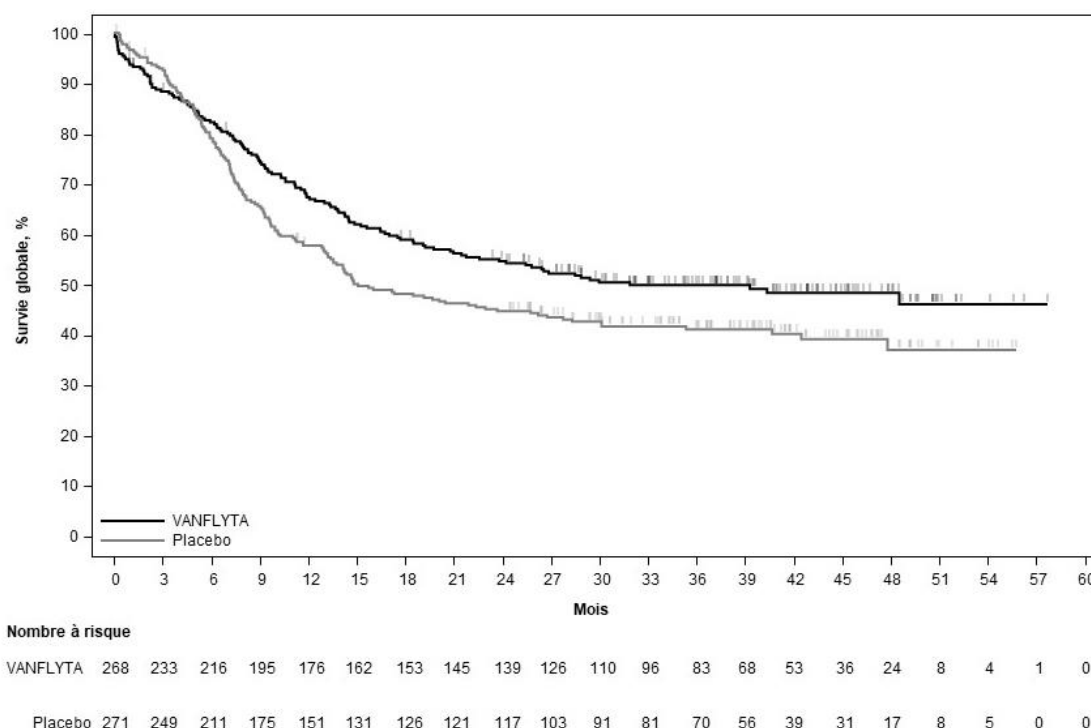
	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
SG (mois)		
Médiane (IC à 95 %) ^a	31,9 (21,0 ; NE)	15,1 (13,2 ; 26,2)
HR ^b par rapport au placebo (IC à 95 %)	0,776 (0,615 ; 0,979)	
Valeur p (test du log-rank stratifié bilatéral)	0,0324	
Taux de SG (%) (IC à 95 %) ^a		
Mois 12	67,4 (61,3 ; 72,7)	57,7 (51,6 ; 63,4)
Mois 24	54,7 (48,4 ; 60,5)	44,7 (38,7 ; 50,6)
Mois 36	49,9 (43,7 ; 55,9)	41,1 (35,0 ; 47,0)
Mois 48	48,4 (41,9 ; 54,5)	37,0 (29,8, 44,2)

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable.

^a Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.

^b Hazard ratio (HR) déterminé à l'aide d'un modèle de régression de Cox stratifié.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude QuANTUM-First



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VANFLYTA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du quizartinib et de son métabolite actif AC886 a été évaluée chez des adultes volontaires sains (dose unique) et chez des patients atteints de LAM non préalablement traitée (à l'état d'équilibre).

Absorption

La biodisponibilité absolue du quizartinib administré sous forme de comprimé était de 71 %. Après administration par voie orale à jeun chez des volontaires sains, le temps jusqu'à la concentration maximale ($t_{\max}$) médian du quizartinib et de l'AC886 mesuré post-dose était respectivement de 4 heures (plage : 2 à 8 heures) et de 5 à 6 heures (plage : 4 à 120 heures).

Après administration de quizartinib avec des aliments chez des volontaires sains, la $C_{\max}$ du quizartinib était diminuée de 1,09 fois, l' $ASC_{\inf}$ était augmentée de 1,08 fois et le $t_{\max}$ était prolongé de deux heures. Ces modifications de l'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. VANFLYTA peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Selon un modèle de pharmacocinétique de population chez des patients atteints de LAM non préalablement traitée, pendant le traitement d'induction à la dose de 35,4 mg par jour, à l'état d'équilibre, les moyennes géométriques (coefficient de variation [%CV]) des $C_{\max}$ du quizartinib et de l'AC886 estimées étaient respectivement de 140 ng/mL (71 %) et 163 ng/mL (52 %) et les moyennes géométriques (%CV) des $ASC_{0-24\text{ h}}$ étaient respectivement de 2 680 ng•h/mL (85 %) et 3 590 ng•h/mL (51 %).

Pendant le traitement de consolidation à la dose de 35,4 mg par jour, à l'état d'équilibre, les moyennes géométriques (%CV) des $C_{\max}$ du quizartinib et de l'AC886 estimées étaient respectivement de 204 ng/mL (64 %) et 172 ng/mL (47 %) et les moyennes géométriques (%CV) des $ASC_{0-24\text{ h}}$ étaient respectivement de 3 930 ng•h/mL (78 %) et 3 800 ng•h/mL (46 %).

Pendant le traitement d'entretien à la dose de 53 mg par jour, à l'état d'équilibre, les moyennes géométriques (coefficient de variation [%CV]) des $C_{\max}$ du quizartinib et de l'AC886 estimées étaient respectivement de 529 ng/mL (60 %) et 262 ng/mL (48 %) et les moyennes géométriques (%CV) des $ASC_{0-24\text{ h}}$ étaient respectivement de 10 200 ng•h/mL (75 %) et 5 790 ng•h/mL (46 %).

Distribution

In vitro, la liaison du quizartinib et de l'AC886 aux protéines plasmatiques humaines est $\geq 99\%$.

Les rapports sang/plasma du quizartinib et de l'AC886 dépendent de la concentration, ce qui indique une saturation de la distribution dans les érythrocytes. Aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes, le rapport sang/plasma est d'environ 1,3 pour le quizartinib et d'environ 2,8 pour l'AC886. Le rapport sang/plasma de l'AC886 dépend également de l'hématocrite, avec une tendance à l'augmentation à des taux d'hématocrite élevés.

Chez les volontaires sains, la moyenne géométrique (%CV) du volume de distribution du quizartinib était estimée à 275 L (17 %).

Biotransformation

In vitro, le quizartinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5 par des voies oxydatives pour former le métabolite actif AC886, qui est ensuite métabolisé par les mêmes isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5. Le rapport des $ASC_{0-24\text{ h}}$ AC886/quizartinib à l'état d'équilibre pendant le traitement d'entretien était de 0,57.

Élimination

Les demi-vies ($t_{1/2}$) effectives moyennes (écart-type [ET]) du quizartinib et de l'AC886 sont respectivement de 81 heures (73) et 136 heures (113) chez les patients atteints de LAM non préalablement traitée. Les rapports d'accumulation moyens (ET) ($ASC_{0-24\text{ h}}$) du quizartinib et de l'AC886 étaient respectivement de 5,4 (4,4) et 8,7 (6,8).

Le quizartinib et ses métabolites sont éliminés principalement par voie hépatobiliaire, avec une excrétion essentiellement dans les fèces (76,3 % de la dose radioactive administrée par voie orale). Dans les fèces, le quizartinib sous forme inchangée représentait environ 4 % de la dose radioactive administrée par voie orale. L'excrétion rénale était une voie d'élimination mineure du quizartinib radiomarké (moins de 2 % de la dose administrée).

Chez les volontaires sains, la moyenne géométrique (%CV) de la clairance corporelle totale du quizartinib était estimée à 2,23 L/heure (29 %).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du quizartinib et de l'AC886 est linéaire dans l'intervalle de doses de 26,5 mg à 79,5 mg chez les volontaires sains et de 17,7 mg à 53 mg chez les patients atteints de LAM.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (18 à 91 ans), le groupe ethnique, le sexe, le poids ou l'insuffisance rénale (ClCr de 30 à 89 mL/min estimée selon la formule de Cockcroft-Gault) n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au quizartinib et à l'AC886.

Études d'interactions avec d'autres médicaments

Transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que le quizartinib est un substrat de la P-gp, mais pas de la BCRP, d'OATP1B1, d'OATP1B3, d'OCT1, d'OAT2, de MATE1 ni de la MRP2. L'AC886 est un substrat de la BCRP, mais pas d'OATP1B1, d'OATP1B3, de MATE1 ni de la MRP2. Cependant l'administration d'une dose unique de quizartinib avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une augmentation d'environ 1,17 fois de la C_{max} du quizartinib, ce qui semble indiquer que l'effet de la P-gp est minime. Un ajustement de la posologie étant nécessaire en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, dont de nombreux sont également des inhibiteurs de la P-gp, aucun ajustement de la posologie spécifique n'est nécessaire en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp.

Substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP)

Le quizartinib est un inhibiteur de la BCRP, avec une CI_{50} estimée de 0,813 μM *in vitro*. En l'absence de données cliniques, il ne peut être exclu qu'aux doses recommandées, le quizartinib puisse être un inhibiteur de ce transporteur.

Substrats de l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT) 1A1

Le quizartinib est un inhibiteur de l'UGT1A1, avec un K_i estimé de 0,78 μM *in vitro*. Selon l'analyse d'un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK), il est prédit que le quizartinib entraîne une augmentation de 1,03 fois de la C_{max} et de l' ASC_{inf} du raltégravir (un substrat de l'UGT1A1), qui n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Dans une étude de phase I à dose unique (26,5 mg), la pharmacocinétique du quizartinib et de l'AC886 a été évaluée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et comparée à la pharmacocinétique chez des sujets ayant une fonction hépatique normale. L'exposition (C_{max} et ASC_{inf}) au quizartinib et à l'AC886 était similaire (différence ≤ 30 %) dans tous les groupes. L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur la liaison aux protéines du quizartinib et de l'AC886. Par conséquent, l'insuffisance hépatique n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au quizartinib et à l'AC886.

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Il n'était pas inclus de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) dans les études cliniques ; par conséquent, VANFLYTA n'est pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance rénale

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la fonction rénale n'a pas d'influence sur la clairance du quizartinib et de l'AC886 chez les patients atteints de LAM présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr de 30 à 89 mL/min). Par conséquent, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au quizartinib et à l'AC886. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) étaient exclus des études cliniques ; par conséquent, VANFLYTA n'est pas recommandé chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de génotoxicité, le quizartinib a été mutagène dans un essai de mutation réverse sur bactéries, mais pas dans un essai de mutation sur cellules de mammifère (test du lymphome de souris utilisant le gène de la thymidine kinase) ni dans un essai de mutations de cellules de rongeurs transgéniques *in vivo*. Le quizartinib n'a pas été clastogène et n'a pas induit de polyploïdie dans un essai d'aberration chromosomique et n'a pas été clastogène ni aneugène dans le test des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse à dose unique chez le rat. Le résultat d'un test des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse *in vivo* chez le rat a été équivoque après administration répétée pendant 28 jours. Après administration d'une dose unique plus élevée, le résultat a été négatif.

Il n'a pas été réalisé d'études de la fertilité chez l'animal avec le quizartinib. Cependant, des effets nocifs sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle ont été observés dans les études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat et le singe. Chez la rate, des kystes ovariens et des modifications de la muqueuse vaginale ont été constatés aux doses représentant environ 10 fois la dose recommandée chez l'homme (DRH) sur la base de l'ASC. Les anomalies chez le singe femelle consistaient en une atrophie de l'utérus, des ovaires et du vagin, observée aux doses représentant environ 0,3 fois la DRH sur la base de l'ASC. Pour ces anomalies, les doses sans effet nocif observé (DSENO) correspondantes représentaient 1,5 fois et 0,1 fois respectivement la DRH sur la base de l'ASC. Chez le rat mâle, une dégénérescence des tubes séminifères et l'absence de libération de spermatozoïdes ont été observées aux doses représentant environ 8 fois la DRH sur la base de l'ASC. Les anomalies chez le singe mâle consistaient en une déplétion en cellules germinales dans les testicules, constatée aux doses représentant environ 0,5 fois la DRH sur la base de l'ASC. Pour ces anomalies, les DSENO correspondantes représentaient 1,4 fois et 0,1 fois respectivement la DRH sur la base de l'ASC. Après une période de récupération de quatre semaines, toutes ces anomalies ont été réversibles, à l'exception des modifications de la muqueuse vaginale chez la rate.

Dans les études de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal, une mortalité embryonnaire et fœtale et une augmentation des pertes post-implantation ont été observées aux doses maternotoxiques. Une fœtotoxicité (poids faible des fœtus, effets sur l'ossification du squelette) et une tératogénicité (anomalies fœtales incluant des œdèmes) ont été constatées aux doses représentant environ 3 fois la DRH sur la base de l'ASC. La DSENO représentait 0,5 fois la DRH sur la base de l'ASC. Le quizartinib est considéré comme potentiellement tératogène.

Études de toxicologie chez l'animal

Dans les études de toxicologie en administration répétée, il a été observé une toxicité sur les organes hématopoïétiques et lymphoïdes consistant en une diminution des taux de cellules sanguines dans le sang périphérique et une hypocellularité médullaire, une toxicité hépatique consistant en une augmentation des transaminases, une nécrose hépatocellulaire et un dépôt de cristaux biréfringents (chez le chien) et une toxicité rénale consistant en une basophilie tubulaire et un dépôt de cristaux biréfringents (chez le rat mâle). Ces anomalies ont été constatées aux doses représentant environ

0,4 fois, 0,4 fois et 9 fois respectivement la DRH sur la base de l'ASC. Les DSENO correspondantes représentaient environ 0,1 fois, 0,1 fois et 1,5 fois respectivement la DRH sur la base de l'ASC.

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le quizartinib peut présenter un risque pour le compartiment aquatique.

Études de pharmacologie de sécurité *in vitro* et chez l'animal

Dans les études de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire effectuées chez le singe cynomolgus, le quizartinib a entraîné un allongement de l'intervalle QT aux doses représentant environ 2 fois la DRH de 53 mg par jour sur la base de la C_{max} . La DSENO représentait environ 0,4 fois la DRH sur la base de la C_{max} . Le quizartinib a inhibé principalement le courant I_{Ks} , avec une inhibition maximale de 67,5 % à la concentration de 2,9 μM . L'inhibition maximale du courant I_{Ks} par l'AC886 était de 26,9 % à la concentration de 2,9 μM . À la concentration de 3 μM , le quizartinib et l'AC886 ont induit une inhibition statistiquement significative de 16,4 % et 12,0 % respectivement des courants hERG. Ni le quizartinib ni l'AC886 n'ont inhibé les courants I_{Na} , I_{Na-L} et I_{Ca-L} à l'une des concentrations testées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Hydroxypropylbetadex

Cellulose microcristalline (E 460)

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E 464)

Talc (E 553b)

Triacétine (E 1518)

Dioxyde de titane (E 171)

VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Hydroxypropylbetadex

Cellulose microcristalline (E 460)

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E 464)

Talc (E 553b)

Triacétine (E 1518)

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes prédécoupées unitaires en aluminium/aluminium.

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 14 × 1 ou 28 × 1 comprimé pelliculé.

VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 14 × 1, 28 × 1 ou 56 × 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce produit peut présenter un risque pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1768/001-005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 novembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de VANFLYTA dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du programme d'éducation, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

L'objectif du programme d'éducation est de sensibiliser les prescripteurs et les patients et/ou leurs aidants au risque d'effets indésirables graves liés à l'allongement de l'intervalle QTc et de les informer des mesures à prendre pour réduire ce risque chez les patients recevant VANFLYTA.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel VANFLYTA est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients/aidants susceptibles de prescrire, de dispenser ou d'utiliser VANFLYTA reçoivent le dossier d'information suivant ou y ont accès :

- Documents d'information destinés au médecin.
- Dossier d'information destiné au patient.

Documents d'information destinés au médecin :

- Résumé des Caractéristiques du Produit.
- Guide pour les professionnels de santé :

Le guide pour les professionnels de santé contiendra les éléments clés suivants :

- o description des effets indésirables graves liés à un allongement de l'intervalle QTc survenus lors du traitement par le quizartinib ;
- o description détaillée du schéma posologique de VANFLYTA recommandé : dose initiale et critères d'augmentation de la dose ;
- o description détaillée des critères d'interruption du traitement par VANFLYTA, de réduction de la dose et d'arrêt du traitement en fonction de la durée de l'intervalle QTc ;
- o modification de la dose de VANFLYTA en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ;
- o gestion des autres traitements connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT co-administrés ;
- o fréquence des contrôles ECG ;
- o surveillance de l'ionogramme et prise en charge des anomalies.

Dossier d'information destiné au patient :

- Notice.
- Carte patient.

La carte patient contiendra les éléments clés suivants :

- o message de mise en garde à l'attention des professionnels de santé indiquant que le traitement par VANFLYTA peut augmenter le risque d'effets indésirables graves liés à un allongement de l'intervalle QTc ;
- o informations importantes destinées aux professionnels de santé qui ne sont pas impliqués dans les soins réguliers du patient à propos de la prise en charge du patient relativement à l'allongement de l'intervalle QTc ;
- o informations importantes destinées aux patients/aidants à propos des signes ou symptômes d'effets indésirables graves liés à un allongement de l'intervalle QTc et des circonstances dans lesquelles ils doivent consulter un médecin ;
- o coordonnées du médecin ayant prescrit VANFLYTA.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés
quizartinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 17,7 mg de quizartinib (sous forme de dichlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 × 1 comprimé pelliculé

28 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1768/001 14 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/23/1768/002 28 × 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

vanflyta 17,7 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VANFLYTA 17,7 mg comprimés
quizartinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés
quizartinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 26,5 mg de quizartinib (sous forme de dichlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 × 1 comprimé pelliculé

28 × 1 comprimé pelliculé

56 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1768/003 14 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/23/1768/004 28 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/23/1768/005 56 × 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

vanflyta 26,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VANFLYTA 26,5 mg comprimés
quizartinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

CARTE PATIENT

CARTE PATIENT**VANFLYTA****quizartinib**

- Veuillez porter cette carte sur vous en permanence.
- Cette carte contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant de prendre VANFLYTA et pendant le traitement par VANFLYTA.
- Montrez cette carte au médecin, pharmacien ou chirurgien avant tout traitement médical ou toute intervention chirurgicale.

Informations sur le/la patient(e)

Nom du/de la patient(e) :

Date de naissance :

En cas d'urgence, veuillez contacter :

Nom :

Numéro de téléphone :

Informations sur le traitement

(À remplir par le médecin ou par le/la patient(e))

VANFLYTA a été prescrit à la dose de : mg une fois par jour

Début du traitement le : /(MM/AA)

Informations sur le prescripteur

(À remplir par le médecin ou par le/la patient(e))

Pour plus d'informations ou en cas d'urgence, veuillez contacter :

Nom du médecin :

Numéro de téléphone :

Informations importantes destinées aux patients

VANFLYTA peut provoquer une anomalie de l'activité électrique du cœur appelée « allongement de l'intervalle QT », ce qui peut entraîner des troubles du rythme cardiaque engageant le pronostic vital. Par conséquent, il est très important que des contrôles de l'activité électrique de votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG) soient réalisés à intervalles réguliers.

Contactez immédiatement votre médecin :

- si vous ressentez des sensations vertigineuses, des étourdissements ou si vous avez l'impression d'être sur le point de vous évanouir ;
- si vous remarquez une modification de votre rythme cardiaque, par exemple des palpitations ou un pouls anormal. Vous pourriez sentir que votre cœur bat trop vite, mais également remarquer une modification plus vague ou moins spécifique ;
- si vous vous êtes évanoui(e) ou avez perdu conscience, même pendant très peu de temps seulement, par exemple quelques secondes ;
- en cas de diarrhée ou de vomissements ou si vous ne pouvez pas consommer suffisamment d'aliments ou de liquides ;
- si vous remarquez tout autre changement soudain de votre état général ;
- si votre traitement est modifié par un médecin autre que celui ayant prescrit VANFLYTA.

Consultez votre médecin avant de prendre tout autre médicament avec VANFLYTA, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance ou des suppléments nutritionnels, car ces autres médicaments peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Pour plus d'informations, veuillez lire la notice.

Informations importantes destinées aux professionnels de santé

VANFLYTA entraîne un allongement de l'intervalle QTc, ce qui peut augmenter le risque d'arythmies ventriculaires ou de torsades de pointes.

- Le traitement par VANFLYTA doit être interrompu si l'intervalle QTcF est ≥ 501 ms et arrêté définitivement en cas de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire polymorphe ou de signes/symptômes d'arythmies engageant le pronostic vital. VANFLYTA est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital.
- Pendant le traitement par VANFLYTA, les valeurs de l'ionogramme doivent être surveillées et l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées si nécessaire.
- Éviter l'utilisation de médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT non essentiels. Si elle ne peut être évitée, les paramètres ECG doivent être contrôlés fréquemment.
- La dose de VANFLYTA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la notice pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. NOTICE

Notice : Information du patient

VANFLYTA 17,7 mg comprimés pelliculés **VANFLYTA 26,5 mg comprimés pelliculés** quizartinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VANFLYTA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VANFLYTA
3. Comment prendre VANFLYTA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VANFLYTA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que VANFLYTA et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que VANFLYTA

VANFLYTA contient la substance active quizartinib. C'est un type de médicament anticancéreux appelé « inhibiteur de protéine kinase ». Le médicament est utilisé en association avec une chimiothérapie pour le traitement des adultes qui présentent une leucémie aiguë myéloïde (LAM, un type de cancer du sang), avec une mutation (modification) du gène *FLT3* appelée mutation « FLT3-ITD ». Chez les patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse, le traitement par VANFLYTA peut également être poursuivi après que les patients ont suffisamment récupéré à la suite de la greffe.

Avant que vous commenciez le traitement, votre médecin fera réaliser un examen de vos cellules cancéreuses visant à rechercher des modifications gène *FLT3* et la présence de la mutation FLT3-ITD pour vérifier que VANFLYTA est un médicament approprié pour vous.

Comment agit VANFLYTA

Dans la LAM, l'organisme fabrique une quantité importante de globules blancs anormaux qui ne deviennent pas des cellules matures saines. VANFLYTA agit en bloquant l'action de protéines appelées « tyrosine kinases » dans ces cellules anormales. Cela ralentit ou arrête la division et la croissance incontrôlables des cellules anormales et aide les cellules immatures à se développer en cellules normales.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VANFLYTA

Ne prenez jamais VANFLYTA

- si vous êtes allergique au quizartinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, demandez conseil à votre médecin ;
- si vous présentez une affection cardiaque congénitale appelée « syndrome du QT long » (anomalie de l'activité électrique du cœur entraînant un rythme cardiaque anormal) ;
- si vous allaitez (voir « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre VANFLYTA :

- si vous présentez ou avez présenté dans le passé des troubles cardiaques, y compris des arythmies (anomalies du rythme cardiaque), un infarctus du myocarde (crise cardiaque) au cours des six mois précédents, une insuffisance cardiaque congestive (puissance de pompage du cœur insuffisante), une angine de poitrine (angor, douleur thoracique) non contrôlée ou une hypertension (pression artérielle trop élevée) non contrôlée ;
- si vous savez que vous avez un taux sanguin faible de potassium ou de magnésium ;
- si vous prenez des médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT (se manifestant par un rythme cardiaque irrégulier ; voir « Autres médicaments et VANFLYTA ») ;
- si vous prenez des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir « Autres médicaments et VANFLYTA ») ;
- si vous présentez ou avez présenté dans le passé de la fièvre, une toux, une douleur thoracique, un essoufflement, une pâleur, une fatigue ou une douleur en urinant.

Surveillance pendant le traitement par VANFLYTA

Analyses de sang

Votre médecin demandera des analyses de sang à intervalles réguliers pendant le traitement par VANFLYTA afin de contrôler vos taux de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) et d'électrolytes (taux sanguins de sodium, potassium, magnésium, calcium, chlorures et bicarbonate). Votre médecin contrôlera vos taux d'électrolytes plus fréquemment si vous présentez des diarrhées ou des vomissements.

Électrocardiogramme

Avant et pendant le traitement, votre médecin contrôlera votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG) afin de vérifier que votre rythme cardiaque est normal. L'ECG sera réalisé une fois par semaine au début du traitement, puis moins souvent, à une fréquence déterminée par votre médecin. Votre médecin contrôlera votre cœur plus fréquemment si vous prenez d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT (voir « Autres médicaments et VANFLYTA »).

Infections chez les patients âgés de plus de 65 ans

Les patients âgés présentent un risque accru d'infections très graves par rapport aux patients plus jeunes, en particulier en début de traitement. Si vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans, vous serez étroitement surveillé(e) afin que l'apparition d'infections sévères pendant la phase d'induction puisse être détectée.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'existe pas suffisamment de données concernant son utilisation dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et VANFLYTA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, des vitamines, des antiacides (médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et diminuer l'acidité gastrique) et des suppléments à base de plantes, car certains médicaments peuvent modifier la façon dont VANFLYTA agit.

En particulier les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de VANFLYTA en augmentant la concentration de ce médicament dans le sang :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (« mycoses »), par exemple itraconazole, posaconazole ou voriconazole ;
- certains antibiotiques, par exemple clarithromycine ou télicycline ;
- néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression majeure.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'efficacité de VANFLYTA :

- certains médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, par exemple rifampicine ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives ou l'épilepsie, par exemple carbamazépine, primidone, phénobarbital ou phénytoïne ;
- certains médicaments utilisés pour traiter le cancer de la prostate, par exemple apalutamide et enzalutamide ;
- mitotane, un médicament utilisé pour traiter les symptômes des tumeurs des glandes surrénales ;
- bosentan, un médicament utilisé pour traiter la pression sanguine élevée dans les vaisseaux des poumons (hypertension artérielle pulmonaire) ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour traiter l'anxiété et la dépression légère.

Certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH peuvent augmenter le risque d'effets indésirables (par exemple ritonavir) ou diminuer l'efficacité (par exemple éfavirenz ou étravirine) de VANFLYTA.

Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT

L'administration concomitante de VANFLYTA avec d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT. Les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT sont par exemple, mais sans s'y limiter, les antifongiques azolés, l'ondansétron, le granisétron, l'azithromycine, la pentamidine, la doxycycline, la moxifloxacine, l'atovaquone, la prochlorpérazine et le tacrolimus.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Vous ne devez pas prendre VANFLYTA pendant la grossesse, car le médicament peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours précédant le début du traitement par ce médicament.

Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 7 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par VANFLYTA et pendant au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement, car on ne sait pas si VANFLYTA passe dans le lait maternel (voir « Ne prenez jamais VANFLYTA »).

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Fertilité

VANFLYTA peut diminuer la fertilité chez les femmes et les hommes. Vous devez en parler avec votre médecin avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que VANFLYTA ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre VANFLYTA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Votre médecin ou pharmacien vous dira exactement quelle est la dose de VANFLYTA à prendre. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre VANFLYTA sans l'avis de votre médecin.

En général, vous commencerez le traitement à la dose de 35,4 mg (deux comprimés de 17,7 mg) une fois par jour pendant deux semaines lors de chaque cycle de chimiothérapie. La dose maximale recommandée est de 53 mg une fois par jour.

Votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale plus faible d'un comprimé de 17,7 mg une fois par jour si vous prenez certains autres médicaments.

Lorsque votre chimiothérapie sera terminée, votre médecin pourra modifier votre dose à un comprimé de 26,5 mg une fois par jour pendant deux semaines, et augmenter ensuite la dose à 53 mg (deux comprimés de 26,5 mg) une fois par jour, en fonction de la façon dont vous répondez au traitement par VANFLYTA.

Votre médecin pourra interrompre temporairement le traitement ou modifier votre dose en fonction des résultats des analyses de sang, des effets indésirables que vous pourriez présenter ou des autres médicaments que vous pourriez prendre.

Votre médecin arrêtera votre traitement si vous recevez une greffe de cellules souches. Il vous dira quand vous devez arrêter de prendre votre médicament et quand vous devez commencer à le reprendre.

Comment prendre ce médicament

- Prenez VANFLYTA par voie orale, au cours ou en dehors des repas.
- Prenez VANFLYTA à peu près à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous rappeler de prendre votre médicament.
- Si vous vomissez après avoir pris le médicament, ne prenez pas d'autres comprimés avant votre prochaine dose planifiée.

Durée du traitement par VANFLYTA

Vous devez continuer à prendre VANFLYTA aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Votre médecin contrôlera régulièrement votre état de santé afin de vérifier que le traitement continue à agir.

Pour toutes questions à propos de la durée du traitement par VANFLYTA, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez pris plus de VANFLYTA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus de comprimés que vous n'auriez dû, ou si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital et emportez cette notice. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre VANFLYTA

Si vous avez oublié de prendre VANFLYTA, prenez-le dès que possible le même jour. Prenez votre dose suivante au moment habituel le lendemain.

Ne prenez pas de dose supplémentaire (deux doses le même jour) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre VANFLYTA

Si vous arrêtez votre traitement par VANFLYTA, votre maladie peut s'aggraver. N'arrêtez pas de prendre votre médicament à moins que votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez les effets indésirables suivants :

- sensations vertigineuses, étourdissements ou impression d'être sur le point de s'évanouir. Cela peut être des signes d'une affection cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT » (anomalie de l'activité électrique du cœur entraînant un rythme cardiaque anormal) ;
- fièvre, toux, douleur thoracique, essoufflement, fatigue ou douleur en urinant. Cela peut être des signes d'infection ou de neutropénie fébrile (nombre faible de globules blancs accompagné de fièvre).

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- augmentation du taux d'alanine aminotransférase (résultat anormal du dosage d'une enzyme hépatique) ;
- thrombopénie (taux faible de plaquettes) ;
- anémie (taux faible de globules rouges) ;
- neutropénie (taux faible de neutrophiles, un type de globules blancs) ;
- diarrhée ;
- nausées (envie de vomir) ;
- douleur abdominale ;
- maux de tête ;
- vomissements ;
- œdème (gonflement du visage, des bras ou des jambes) ;
- infections des voies aériennes supérieures (infections du nez et de la gorge) ;

- diminution de l'appétit ;
- épistaxis (saignements de nez sévères) ;
- infections fongiques (« mycoses ») ;
- infections herpétiques ;
- dyspepsie (digestion difficile) ;
- bactériémie (présence de bactéries dans le sang).

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- pancytopenie (taux faibles de tous les types de cellules sanguines).

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- arrêt cardiaque (arrêt des battements de cœur) ;
- fibrillation ventriculaire (contractions non coordonnées, irrégulières et dangereuses des cavités inférieures du cœur).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VANFLYTA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VANFLYTA

- La substance active est le quizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg : chaque comprimé pelliculé contient 17,7 mg de quizartinib (sous forme de dichlorhydrate).
VANFLYTA 26,5 mg : chaque comprimé pelliculé contient 26,5 mg de quizartinib (sous forme de dichlorhydrate).
- Les autres composants sont :
VANFLYTA 17,7 mg :
Noyau du comprimé : hydroxypropylbetadex, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, talc, triacétine, dioxyde de titane.

VANFLYTA 26,5 mg :

Noyau du comprimé : hydroxypropylbetadex, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, talc, triacétine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

Comment se présente VANFLYTA et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) de VANFLYTA 17,7 mg sont ronds, de couleur blanche, et portent la mention « DSC 511 » sur une face ; ils sont présentés en boîtes contenant 14 × 1 comprimé pelliculé ou 28 × 1 comprimé pelliculé en plaquettes prédécoupées unitaires en aluminium/aluminium.

Les comprimés pelliculés (comprimés) de VANFLYTA 26,5 mg sont ronds, de couleur jaune, et portent la mention « DSC 512 » sur une face ; ils sont présentés en boîtes contenant 14 × 1 comprimé pelliculé, 28 × 1 comprimé pelliculé ou 56 × 1 comprimé pelliculé en plaquettes prédécoupées unitaires en aluminium/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Allemagne

Fabricant

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Luitpoldstrasse 1

85276 Pfaffenhofen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 969 3227

Česká republika

Genesis Biopharma Czech Republic S.R.O.

Tel: +357 22765715

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Tlf.: +45 80 83 12 11

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: +357 22765715

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Greece Single Member S.A

Τηλ: +30 2104448037

Lietuva

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: +357 22765715

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Genesis Biopharma Hungary kft

Tel.: +357 22765715

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: +357 22765715

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.

Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Tlf: +45 80 83 12 11

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Tel: +43-(0) 1 4858642 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

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715

Polska

Genesis Biopharma Poland sp. Z.O.O.
Tel.: +357 22765715

Portugal

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

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90

Slovenská republika

Genesis Biopharma Slovakia S.R.O.
Tel: +357 22765715

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +45 80 83 12 11

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +45 80 83 12 11

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.