

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film  
VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 17,7 mg di quizartinib (come dicloridrato).

VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 26,5 mg di quizartinib (come dicloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore bianco, di forma rotonda, con diametro di 8,9 mm e "DSC 511" impresso su un lato.

VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore giallo, di forma rotonda, con diametro di 10,2 mm e "DSC 512" impresso su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

VANFLYTA è indicato in associazione a chemioterapia di induzione standard a base di citarabina e antraciclina e chemioterapia di consolidamento standard a base di citarabina, seguite da VANFLYTA come monoterapia di mantenimento, per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) FLT3-ITD-positiva di nuova diagnosi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con VANFLYTA deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche.

Prima di assumere VANFLYTA, i pazienti affetti da LMA devono avere conferma di LMA FLT3-ITD-positiva mediante un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE con destinazione d'uso corrispondente. Qualora non sia disponibile un dispositivo medico-diagnostico

*in vitro* dotato di marcatura CE, la conferma di LMA FLT3-ITD-positiva deve essere valutata con un test validato alternativo.

Devono essere eseguiti ECG e devono essere corrette le anomalie elettrolitiche prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Posologia

VANFLYTA deve essere somministrato in associazione a chemioterapia standard a una dose di 35,4 mg (2 × 17,7 mg) una volta al giorno per due settimane in ogni ciclo di induzione. Per i pazienti che raggiungono la remissione completa (CR) o la remissione completa con recupero ematologico incompleto (CRi), VANFLYTA deve essere somministrato a una dose di 35,4 mg una volta al giorno per due settimane in ogni ciclo di chemioterapia di consolidamento, seguito da VANFLYTA come monoterapia di mantenimento a una dose iniziale di 26,5 mg una volta al giorno. Dopo due settimane, la dose di mantenimento deve essere aumentata a 53 mg (2 × 26,5 mg) una volta al giorno se l'intervallo QT corretto secondo la formula di Fridericia (QTcF) è  $\leq 450$  ms (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.4). La monoterapia di mantenimento può essere proseguita per un massimo di 36 cicli.

Per ulteriori informazioni posologiche, vedere le Tabelle da 1 a 3.

**Tabella 1: Regime posologico**

Inizio di VANFLYTA	Induzione <sup>a</sup>	Consolidamento <sup>b</sup>	Mantenimento
	A partire dal giorno 8 (Per il regime 7 + 3) <sup>c</sup>	A partire dal giorno 6	Primo giorno della terapia di mantenimento
<b>Dose</b>	35,4 mg una volta al giorno	35,4 mg una volta al giorno	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dose iniziale di 26,5 mg una volta al giorno per due settimane se il QTcF è <math>\leq 450</math> ms.</li><li>• Dopo due settimane, se il QTcF è <math>\leq 450</math> ms la dose deve essere aumentata a 53 mg una volta al giorno.</li></ul>
<b>Durata (cicli di 28 giorni)</b>	Due settimane in ogni ciclo	Due settimane in ogni ciclo	Una volta al giorno senza interruzione tra i cicli per un massimo di 36 cicli.

<sup>a</sup> I pazienti possono ricevere fino a 2 cicli di induzione.

<sup>b</sup> I pazienti possono ricevere fino a 4 cicli di consolidamento.

<sup>c</sup> Per il regime 5 + 2 come secondo ciclo di induzione, VANFLYTA sarà iniziato il giorno 6.

### *Trapianto di cellule staminali ematopoietiche*

Nei pazienti che si sottopongono a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), il trattamento con VANFLYTA deve essere interrotto 7 giorni prima dell'inizio di un regime di condizionamento. Il trattamento può essere ripreso dopo il trapianto sulla base della conta leucocitaria (*white blood cell count*, WBC) e a discrezione del medico curante, per i pazienti con sufficiente recupero ematologico e con malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVHD) di grado  $\leq 2$  che non richiedono l'inizio di una nuova terapia sistemica per la GVHD entro 21 giorni, seguendo le raccomandazioni posologiche sopra descritte.

### *Modifiche della dose*

Il trattamento con VANFLYTA deve essere iniziato solo se il QTcF è  $\leq 450$  ms (vedere paragrafo 4.4).

Per le modifiche della dose raccomandata a causa di reazioni avverse, vedere Tabella 2. Per gli adeguamenti della dose dovuti a reazioni avverse e/o all'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A, vedere Tabella 3.

**Tabella 2: Modifiche della dose raccomandata per reazioni avverse**

Reazione avversa	Azione raccomandata
QTcF 450-480 ms (Grado 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proseguire con la dose di VANFLYTA.</li> </ul>
QTcF 481-500 ms (Grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridurre la dose di VANFLYTA (vedere Tabella 3) senza interruzione.</li> <li>• Riprendere VANFLYTA alla dose precedente nel ciclo successivo se il QTcF è sceso a <math>&lt; 450</math> ms. Il paziente deve essere monitorato attentamente per rilevare un eventuale prolungamento del QT per il primo ciclo alla dose aumentata.</li> </ul>
QTcF $\geq 501$ ms (Grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere VANFLYTA.</li> <li>• Riprendere VANFLYTA a una dose ridotta (vedere Tabella 3) quando il QTcF ritorna a <math>&lt; 450</math> ms.</li> <li>• Non aumentare la dose a 53 mg una volta al giorno durante la fase di mantenimento se è stato osservato un QTcF <math>&gt; 500</math> ms durante la fase di induzione e/o consolidamento e si sospetta che sia associato a VANFLYTA. Mantenere la dose di 26,5 mg una volta al giorno.</li> </ul>
QTcF $\geq 501$ ms ricorrente (Grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente VANFLYTA se un QTcF <math>&gt; 500</math> ms si ripresenta nonostante un'appropriata riduzione della dose e la correzione/eliminazione di altri fattori di rischio (ad esempio, anomalie degli elettroliti sierici, medicinali concomitanti che prolungano il QT).</li> </ul>
Torsione di punta; tachicardia ventricolare polimorfa; segni/sintomi di aritmia potenzialmente letale (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente VANFLYTA.</li> </ul>
Reazioni avverse non ematologiche di grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere VANFLYTA.</li> <li>• Riprendere il trattamento alla dose precedente se la tossicità migliora a grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Riprendere il trattamento a una dose ridotta (vedere Tabella 3) se la reazione avversa migliora a grado <math>&lt; 3</math>.</li> <li>• Interrompere definitivamente il trattamento se la reazione avversa di grado 3 o 4 persiste per oltre 28 giorni e si sospetta sia associata a VANFLYTA.</li> </ul>
Neutropenia o trombocitopenia di grado 4 persistenti senza malattia del midollo osseo attiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridurre la dose (vedere Tabella 3).</li> </ul>

I gradi sono conformi ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute versione 4.03 (NCI-CTCAE v.4.03).

*Adeguamenti della dose per reazioni avverse e/o uso concomitante con inibitori forti del CYP3A*

**Tabella 3: Adeguamenti della dose per fase in caso di reazioni avverse e/o uso concomitante con inibitori forti del CYP3A durante il trattamento con VANFLYTA**

<b>Fase di trattamento</b>	<b>Dose completa</b>	<b>Riduzioni della dose</b>		
		<b>Reazione avversa</b>	<b>Uso concomitante con inibitori forti del CYP3A</b>	<b>Reazione avversa e uso concomitante con inibitori forti del CYP3A</b>
Induzione o consolidamento	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Sospendere
Mantenimento (prime due settimane)	26,5 mg	Sospendere	17,7 mg	Sospendere
Mantenimento (dopo due settimane)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

*Dose saltata o vomito*

Se il paziente salta una dose di VANFLYTA o non la prende alla solita ora, deve assumere la dose lo stesso giorno non appena possibile e riprendere lo schema abituale il giorno successivo. Il paziente non deve prendere due dosi nello stesso giorno.

Se il paziente vomita dopo avere assunto VANFLYTA, non deve prendere una dose supplementare lo stesso giorno ma assumere quella successiva il giorno dopo, alla solita ora.

Popolazioni speciali

*Anziani*

Non è necessario alcun adeguamento della dose negli anziani.

*Compromissione epatica*

Non è raccomandato un adeguamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

L'uso di VANFLYTA non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C), poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state valutate in questa popolazione.

*Compromissione renale*

Non è raccomandato un adeguamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

L'uso di VANFLYTA non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale severa (CLcr < 30 mL/min, stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault), poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questa popolazione.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di VANFLYTA nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

VANFLYTA è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, con o senza cibo.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome congenita del QT lungo (vedere paragrafo 4.4).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Prolungamento dell'intervallo QT

Quizartinib è associato a un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.8). Il prolungamento dell'intervallo QT può aumentare il rischio di aritmie ventricolari o torsione di punta. I pazienti con sindrome congenita del QT lungo e/o anamnesi positiva per torsione di punta sono stati esclusi dal programma di sviluppo di quizartinib. VANFLYTA non deve essere usato in pazienti con sindrome congenita del QT lungo.

VANFLYTA deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano un rischio significativo di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Questi comprendono pazienti con malattia cardiovascolare non controllata o significativa [ad esempio, anamnesi positiva per blocco cardiaco di secondo o terzo grado (senza pacemaker), infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina pectoris non controllata, ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi positiva per aritmie ventricolari clinicamente rilevanti o torsione di punta], e pazienti in trattamento concomitante con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT. Gli elettroliti devono essere mantenuti nella norma (vedere paragrafo 4.2).

Non iniziare il trattamento con VANFLYTA se l'intervallo QTcF è superiore a 450 ms.

Durante la fase di induzione e consolidamento, gli ECG devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e poi una volta alla settimana durante il trattamento con quizartinib, o con maggiore frequenza come clinicamente indicato.

Durante la fase di mantenimento, gli ECG devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e poi una volta alla settimana per il primo mese dopo l'inizio e l'aumento della dose, e successivamente come clinicamente indicato. La dose iniziale di mantenimento non deve essere aumentata se l'intervallo QTcF è superiore a 450 ms (vedere Tabella 1).

Interrompere definitivamente VANFLYTA nei pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo QT con segni o sintomi di aritmia potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.2).

Il monitoraggio elettrocardiografico dell'intervallo QT deve essere eseguito con maggiore frequenza nei pazienti che presentano un rischio significativo di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta.

Il monitoraggio e la correzione dell'ipokaliemia e dell'ipomagnesiemia devono essere eseguiti prima e durante il trattamento con VANFLYTA. Il monitoraggio degli elettroliti e gli ECG devono essere eseguiti con maggiore frequenza nei pazienti che manifestano diarrea o vomito.

*Monitoraggio con ECG in caso di somministrazione di medicinali che prolungano l'intervallo QT*  
I pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio mediante ECG più frequente qualora sia richiesta la somministrazione concomitante di VANFLYTA con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

##### *Somministrazione concomitante con inibitori forti del CYP3A*

La dose di VANFLYTA deve essere ridotta in caso di uso concomitante con inibitori forti del CYP3A, perché questi possono aumentare l'esposizione a quizartinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

## Infezioni nei pazienti anziani

Infezioni letali si sono verificate più frequentemente con quizartinib in pazienti anziani (ossia di età superiore a 65 anni) rispetto a pazienti più giovani, soprattutto nel periodo di trattamento iniziale. I pazienti di età superiore a 65 anni devono essere attentamente monitorati per rilevare la comparsa di infezioni severe durante la fase di induzione.

## Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Sulla base dei risultati osservati negli animali, quizartinib può causare danno embriofetale se somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento con VANFLYTA. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose. I pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

## Scheda per il paziente

Il medico prescrittore deve discutere con il paziente dei rischi della terapia con VANFLYTA. Con ogni prescrizione, al paziente deve essere fornita la scheda per il paziente (inclusa nella confezione del medicinale).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Quizartinib e il suo metabolita attivo AC886 sono metabolizzati principalmente dal CYP3A *in vitro*.

### Effetto di altri medicinali su VANFLYTA

#### *Inibitori forti del CYP3A/della P-glicoproteina (P-gp)*

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 28 giorni), un inibitore forte del CYP3A/della P-gp, con una dose singola di VANFLYTA ha aumentato la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) e l'area sotto la curva ( $AUC_{inf}$ ) di quizartinib rispettivamente di 1,17 volte e 1,94 volte, e ha ridotto la  $C_{max}$  e l' $AUC_{inf}$  di AC886 rispettivamente di 2,5 volte e 1,18 volte, rispetto a VANFLYTA da solo. Allo stato stazionario (*steady state*), è stato stimato un aumento dell'esposizione a quizartinib ( $C_{max}$  e  $AUC_{0-24h}$ ) pari rispettivamente a 1,86 volte e 1,96 volte, mentre l'esposizione ad AC886 ( $C_{max}$  e  $AUC_{0-24h}$ ) è diminuita rispettivamente di 1,22 volte e 1,17 volte. L'aumento dell'esposizione a quizartinib può aumentare il rischio di tossicità.

La dose di VANFLYTA deve essere ridotta come indicato nella tabella seguente se l'uso concomitante di inibitori forti del CYP3A non può essere evitato. Per maggiori dettagli riguardo agli adeguamenti della dose, vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2.

<b>Dose completa</b>	<b>Riduzioni della dose per l'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A</b>
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Esempi di inibitori forti del CYP3A/della P-gp comprendono itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, nefazodone, telitromicina e medicinali antiretrovirali. Alcuni medicinali usati per il trattamento dell'HIV possono aumentare il rischio di effetti indesiderati (ad esempio, ritonavir) o ridurre l'efficacia (ad esempio, efavirenz o etravirina) di VANFLYTA.

#### *Inibitori moderati del CYP3A*

La somministrazione concomitante di fluconazolo (200 mg due volte al giorno per 28 giorni), un inibitore moderato del CYP3A, con una dose singola di VANFLYTA ha aumentato la  $C_{max}$  di quizartinib e AC886 rispettivamente di 1,11 volte e 1,02 volte, e l'AUC<sub>inf</sub> rispettivamente di 1,20 volte e 1,14 volte. Questa variazione non è stata considerata clinicamente rilevante. Non è raccomandata alcuna modifica della dose.

#### *Induttori forti o moderati del CYP3A*

La somministrazione concomitante di efavirenz (trattamento di *lead-in* a una dose di 600 mg una volta al giorno per 14 giorni), un induttore moderato del CYP3A, con una dose singola di VANFLYTA ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC<sub>inf</sub> di quizartinib rispettivamente di circa 1,18 volte e 9,7 volte, rispetto a VANFLYTA da solo. La  $C_{max}$  e l'AUC<sub>inf</sub> di AC886 sono diminuite rispettivamente di circa 3,1 volte e 26 volte (vedere paragrafo 5.2).

La ridotta esposizione a quizartinib può comportare una riduzione dell'efficacia. La somministrazione concomitante di VANFLYTA con induttori forti o moderati del CYP3A deve essere evitata.

Esempi di induttori forti del CYP3A4 comprendono apalutamide, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina, rifampicina e alcuni medicinali fitoterapici, quali iperico (noto anche come *Hypericum perforatum* o erba di san Giovanni). Esempi di induttori moderati del CYP3A4 comprendono efavirenz, bosentan, etravirina, fenobarbital e primidone.

#### *Medicinali che prolungano l'intervallo QT*

La somministrazione concomitante di VANFLYTA e di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT può aumentare ulteriormente l'incidenza di prolungamento del QT. Esempi di medicinali che prolungano l'intervallo QT comprendono, tra gli altri, antimicotici azolici, ondansetron, granisetron, azitromicina, pentamidina, doxiciclina, moxifloxacina, atovaquone, procorperazina e tacrolimus. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT e VANFLYTA (vedere paragrafo 4.4).

#### *Agenti che riducono la secrezione acida*

Lansoprazolo, un inibitore della pompa protonica, ha ridotto di 1,16 volte la  $C_{max}$  e di 1,05 volte l'AUC<sub>inf</sub> di quizartinib. Questa riduzione dell'assorbimento di quizartinib non è stata considerata clinicamente rilevante. Non è raccomandata alcuna modifica della dose.

#### Effetto di VANFLYTA su altri medicinali

##### *Substrati della P-glicoproteina (P-gp)*

La somministrazione concomitante di quizartinib e dabigatran etexilato (un substrato della P-gp) ha aumentato la  $C_{max}$  di dabigatran totale e libero rispettivamente 1,12 volte e 1,13 volte, e ha aumentato l'AUC<sub>inf</sub> di dabigatran totale e libero rispettivamente di 1,13 volte e 1,11 volte (vedere paragrafo 5.2). Quizartinib è un inibitore debole della P-gp e non è raccomandato alcun adeguamento della dose in caso di somministrazione concomitante di substrati della P-gp con VANFLYTA.

##### *Substrati della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP)*

I dati *in vitro* indicano che quizartinib è un inibitore della BCRP. Non è attualmente nota la rilevanza clinica. Si raccomanda cautela quando quizartinib è somministrato in concomitanza con medicinali che sono substrati della BCRP.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento con VANFLYTA.

Quizartinib può causare danno embriofetale quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3); pertanto, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose.

I pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di quizartinib in donne in gravidanza non esistono. Sulla base dei risultati osservati negli animali, quizartinib può causare tossicità embriofetale quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

VANFLYTA non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento. Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se quizartinib o i suoi metaboliti attivi siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 5 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani riguardo all'effetto di quizartinib sulla fertilità. Sulla base dei risultati osservati negli animali, la fertilità femminile e maschile può essere compromessa durante il trattamento con VANFLYTA (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

VANFLYTA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state alanina aminotransferasi aumentata (58,9%), conta delle piastrine diminuita (40,0%), emoglobina ridotta (37,4%), diarrea (37,0%), nausea (34,0%), dolore addominale (29,4%), cefalea (27,5%), vomito (24,5%) e conta dei neutrofili diminuita (21,9%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni sono state conta delle piastrine diminuita (40%), emoglobina ridotta (35,5%), conta dei neutrofili diminuita (21,5%), alanina aminotransferasi aumentata (12,1%), batteriemia (7,2%) e infezioni micotiche (5,7%). Le reazioni avverse gravi più comuni nel braccio trattato con VANFLYTA sono state neutropenia (3,0%), infezioni micotiche (2,3%) e infezioni erpetiche (2,3%). Le reazioni avverse con esito letale sono state infezioni micotiche (0,8%) e arresto cardiaco (0,4%).

Le reazioni avverse più comuni associate alla sospensione della dose di VANFLYTA sono state neutropenia (10,6%), trombocitopenia (4,5%) e intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato (2,6%). Le reazioni avverse più comuni associate alla riduzione della dose sono state neutropenia (9,1%), trombocitopenia (4,5%) e intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato (3,8%).

La reazione avversa più comune associata all'interruzione definitiva di VANFLYTA è stata trombocitopenia (1,1%).

## Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di VANFLYTA è stata valutata in QuANTUM-First, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti adulti affetti da LMA FLT3-ITD-positiva di nuova diagnosi.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono ordinate per frequenza, partendo dalle reazioni più frequenti, in base alla convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 4: Reazioni avverse**

Reazione avversa	Tutti i gradi %	Grado 3 o 4 %	Categoria di frequenza (Tutti i gradi)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Infezione delle vie respiratorie superiori <sup>a</sup>	18,1	1,9	Molto comune
Infezioni micotiche <sup>b</sup>	15,1	5,7	Molto comune
Infezioni erpetiche <sup>c</sup>	14,0	3,0	Molto comune
Batteriemia <sup>d</sup>	11,3	7,2	Molto comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Trombocitopenia <sup>e</sup>	40,0	40,0	Molto comune
Anemia <sup>e</sup>	37,4	35,5	Molto comune
Neutropenia <sup>e</sup>	21,9	21,5	Molto comune
Pancitopenia	2,6	2,3	Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Appetito ridotto	17,4	4,9	Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Cefalea <sup>f</sup>	27,5	0	Molto comune
<b>Patologie cardiache</b>			
Arresto cardiaco <sup>g</sup>	0,8	0,4	Non comune
Fibrillazione ventricolare <sup>g</sup>	0,4	0,4	Non comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Epistassi	15,1	1,1	Molto comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Diarrea <sup>h</sup>	37,0	3,8	Molto comune
Nausea	34,0	1,5	Molto comune
Dolore addominale <sup>i</sup>	29,4	2,3	Molto comune
Vomito	24,5	0	Molto comune
Dispepsia	11,3	0,4	Molto comune
<b>Patologie epatobiliari</b>			
ALT aumentata <sup>e</sup>	58,9	12,1	Molto comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Edema <sup>j</sup>	18,9	0,4	Molto comune
<b>Esami diagnostici</b>			
QT dell'elettrocardiogramma prolungato <sup>k</sup>	14,0	3,0	Molto comune

Chemioterapia standard = citarabina (citosina arabinoside) e antraciclinina (daunorubicina o idarubicina).

<sup>a</sup> Infezioni delle vie respiratorie superiori comprendono infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite, rinite, tonsillite, laringofaringite, faringite batterica, faringotonsillite, faringite virale e sinusite acuta.

<sup>b</sup> Infezioni micotiche comprendono candidiasi orale, aspergillosi broncopolmonare, infezione micotica, candidiasi vulvovaginale, infezione da Aspergillus, infezione micotica delle vie respiratorie inferiori, infezione micotica della bocca, infezione da Candida, micosi cutanea, mucormicosi, candidiasi orofaringea, aspergillosi orale, infezione epatica micotica, candidiasi epatosplenica, onicomicosi, fungemia, candida sistemica e micosi sistemica.

<sup>c</sup> Infezioni erpetiche comprendono herpes orale, herpes zoster, infezioni da Herpes virus, herpes simplex, infezione da Herpes virus umano 6, herpes genitale, dermatite erpetica.

<sup>d</sup> Batteriemia comprende batteriemia, batteriemia da Klebsiella, batteriemia stafilococcica, batteriemia enterococcica, batteriemia streptococcica, batteriemia correlata a dispositivo, batteriemia da Escherichia, batteriemia da *Corynebacterium*, batteriemia da *Pseudomonas*.

<sup>e</sup> Termini basati su dati di laboratorio.

<sup>f</sup> Cefalea comprende cefalea, cefalea muscolotensiva ed emicrania.

<sup>g</sup> In un soggetto si sono verificati due eventi (fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco).

<sup>h</sup> Diarrea comprende diarrea e diarrea emorragica.

<sup>i</sup> Dolore addominale comprende dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore addominale inferiore e dolore gastrointestinale.

<sup>j</sup> Edema comprende edema periferico, edema della faccia, edema, sovraccarico di liquidi, edema generalizzato, tumefazione periferica, edema localizzato e tumefazione del viso.

<sup>k</sup> QT dell'elettrocardiogramma prolungato comprende QT dell'elettrocardiogramma prolungato e intervallo elettrocardiografico QT anormale.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Patologie cardiache*

Quizartinib prolunga l'intervallo QT all'ECG. Reazioni avverse emergenti dal trattamento di prolungamento dell'intervallo QT di qualsiasi grado sono state segnalate nel 14,0% dei pazienti trattati con VANLYTA; il 3,0% dei pazienti ha manifestato reazioni di grado 3 o di severità superiore.

Prolungamento del QT è stato associato a riduzione della dose in 10 (3,8%) pazienti, a sospensione della dose in 7 (2,6%) pazienti e a interruzione della dose in 2 (0,8%) pazienti. QTcF > 500 ms si è verificato nel 2,3% dei pazienti, sulla base di una revisione centrale dei dati dell'ECG. In due (0,8%) pazienti trattati con VANLYTA si è manifestato arresto cardiaco con fibrillazione ventricolare registrata, uno con esito letale, entrambi nel contesto di ipokaliemia severa.

Elettrocardiogrammi, monitoraggio e correzione dell'ipokaliemia e dell'ipomagnesemia devono essere eseguiti prima e durante il trattamento con VANLYTA. Per la modifica della dose in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, vedere paragrafo 4.2.

#### Altre popolazioni speciali

##### *Anziani*

Infezioni letali si sono verificate più frequentemente con quizartinib in pazienti anziani (ossia di età superiore a 65 anni), rispetto a pazienti più giovani (13% vs 5,7%), soprattutto nel periodo di trattamento iniziale.

I pazienti di età superiore a 65 anni devono essere attentamente monitorati per rilevare la comparsa di infezioni severe durante la fase di induzione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non è noto alcun antidoto per il sovradosaggio di VANLYTA. In caso di sovradosaggio sostanziale, devono essere fornite le misure di supporto necessarie, con sospensione del trattamento, valutazione dei parametri ematologici e monitoraggio dell'ECG, oltre a prestare attenzione agli elettroliti sierici e ai medicinali concomitanti che possono predisporre i pazienti a prolungamento dell'intervallo QT e/o

torsione di punta. I pazienti devono essere gestiti con trattamento sintomatico e di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01EX11

#### Meccanismo d'azione

Quizartinib è un inibitore del recettore tirosin-chinasico FLT3. Quizartinib e il suo metabolita principale AC886 si legano in modo competitivo alla tasca di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di FLT3 con elevata affinità. Quizartinib e AC886 inibiscono l'attività della chinasi FLT3, impedendo l'autofosforilazione del recettore, inibendo così l'ulteriore segnalazione a valle del recettore FLT3 e bloccando la proliferazione cellulare dipendente da FLT3-ITD.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Elettrofisiologia cardiaca*

L'analisi esposizione-risposta dello studio QuANTUM-First ha previsto un prolungamento dell'intervallo QTcF concentrazione-dipendente di 24,1 ms [limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) a due code al 90%: 26,6 ms] alla  $C_{max}$  di quizartinib allo *steady state* (53 mg) durante la terapia di mantenimento.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di quizartinib rispetto al placebo sono state valutate in uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, QuANTUM-First. Lo studio ha arruolato 539 pazienti adulti di età compresa tra 18 e 75 anni (il 25% aveva un'età pari o superiore a 65 anni), con LMA FLT3-ITD-positiva di nuova diagnosi, come determinato prospetticamente mediante un saggio dello studio clinico. I pazienti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) a ricevere VANFLYTA 35,4 mg una volta al giorno ( $n = 268$ ) o placebo ( $n = 271$ ) per due settimane in ciascun ciclo, in associazione a chemioterapia standard (induzione seguita da consolidamento per i pazienti responder), seguita da monoterapia di mantenimento con VANFLYTA (26,5 mg una volta al giorno per due settimane e 53 mg una volta al giorno successivamente) o placebo per un massimo di 36 cicli (28 giorni/ciclo).

I pazienti hanno ricevuto un massimo di 2 cicli di chemioterapia di induzione, con daunorubicina i giorni 1, 2 e 3 o idarubicina i giorni 1, 2 e 3 e citarabina per 7 giorni, seguiti da terapia post-remissione che consisteva in un massimo di 4 cicli di chemioterapia di consolidamento e/o HSCT. La chemioterapia di consolidamento consisteva in citarabina i giorni 1, 3 e 5. I pazienti che si sono sottoposti a HSCT hanno interrotto il trattamento dello studio 7 giorni prima di iniziare un regime di condizionamento. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per le raccomandazioni posologiche per daunorubicina, idarubicina e citarabina.

I due gruppi di trattamento randomizzati erano ben equilibrati rispetto alle caratteristiche demografiche, alle caratteristiche della malattia e ai fattori di stratificazione al basale. Tra i 539 pazienti, l'età mediana era di 56 anni (intervallo 20-75 anni), il 26,1% dei pazienti nel braccio quizartinib e il 24% dei pazienti nel braccio placebo avevano un'età pari o superiore a 65 anni; il 54,5% era costituito da donne e il 45,5% da uomini; il 59,7% era caucasico, il 29,3% asiatico, l'1,3% nero o afroamericano e il 9,7% di altri gruppi etnici. L'ottantaquattro percento dei pazienti aveva un *performance status* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) al basale pari a 0 o 1. La maggior parte dei pazienti (72,4%) presentava uno stato di rischio citogenetico intermedio al basale. La

frequenza allelica della variante (*variant allele frequency*, VAF) FLT3-ITD era del 3-25% nel 35,6% dei pazienti, superiore al 25-50% nel 52,1% dei pazienti e superiore al 50% nel 12,1% dei pazienti.

La misura di efficacia primaria era la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), definita come il tempo dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per il braccio quizartinib (vedere Tabella 5 e Figura 1). Il tempo mediano di follow-up dello studio è stato di 39,2 mesi.

È stata osservata una differenza tra il braccio quizartinib e il braccio placebo nelle stime dei tassi di sopravvivenza (IC al 95%) ai punti temporali di riferimento di 12, 24, 36 e 48 mesi (vedere Tabella 5).

Il tasso di remissione completa (CR) [IC al 95%] per quizartinib è stato del 54,9% (147/268) [48,7; 60,9] rispetto al 55,4% (150/271) [49,2; 61,4] per il placebo.

**Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio QUANTUM-First (popolazione intent-to-treat)**

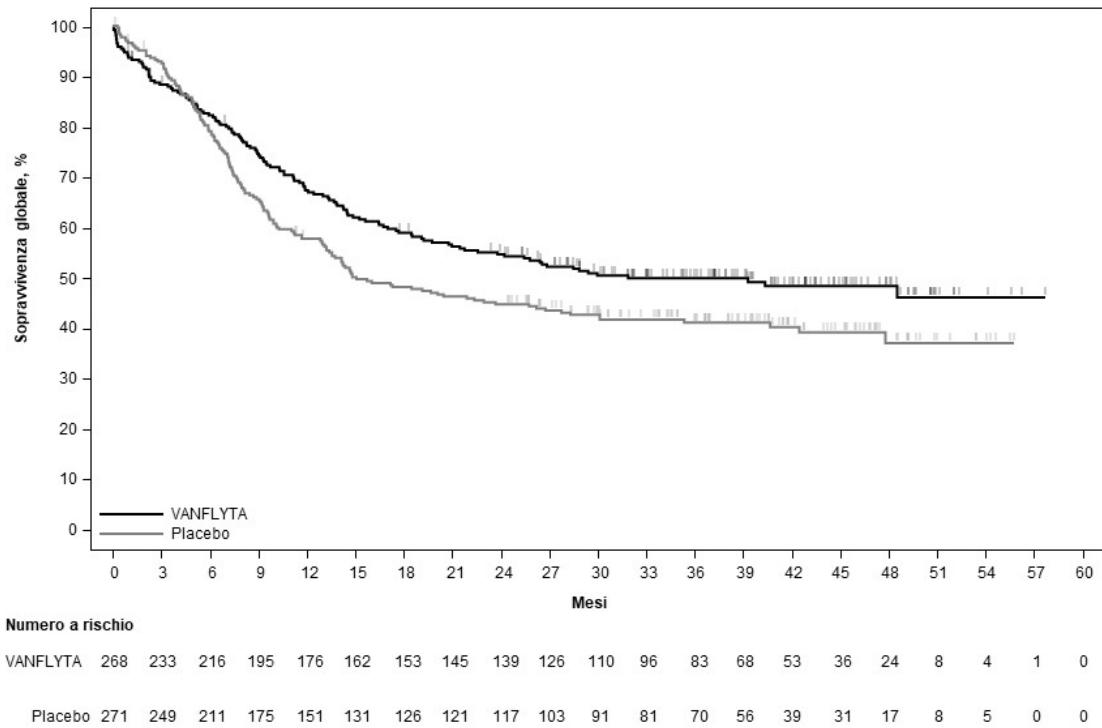
	<b>Quizartinib N = 268</b>	<b>Placebo N = 271</b>
<b>OS (mesi)</b>		
Mediana (IC al 95%) <sup>a</sup>	31,9 (21,0; NS)	15,1 (13,2; 26,2)
HR <sup>b</sup> rispetto al placebo (IC al 95%)		0,776 (0,615; 0,979)
Valore p (log rank test stratificato a due code)		0,0324
<b>Tasso di OS (%) (IC al 95%)<sup>a</sup></b>		
12 mesi	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 mesi	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 mesi	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 mesi	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile

<sup>a</sup> Stima di Kaplan-Meier

<sup>b</sup> L'hazard ratio (HR) si basava sul modello di regressione di Cox stratificato.

**Figura 1: Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio QuANTUM-First**



### Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con VANFLYTA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di quizartinib e del suo metabolita attivo AC886 è stata valutata in soggetti adulti sani (dose singola) e in pazienti con LMA di nuova diagnosi (*steady state*).

#### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di quizartinib dalla formulazione in compressa è stata del 71%. Dopo la somministrazione orale a digiuno in soggetti sani, il tempo al picco di concentrazione ( $t_{max}$  mediano) di quizartinib e AC886 misurato post-dose è stato raggiunto rispettivamente a circa 4 ore (intervallo da 2 a 8 ore) e a 5-6 ore (intervallo da 4 a 120 ore).

La somministrazione di quizartinib con il cibo, in soggetti sani, ha ridotto la  $C_{max}$  di quizartinib di 1,09 volte, ha aumentato l’ $AUC_{inf}$  di 1,08 volte e il  $t_{max}$  è risultato ritardato di due ore. Queste variazioni dell’esposizione non sono considerate clinicamente rilevanti. VANFLYTA può essere somministrato con o senza cibo.

Sulla base di modelli di farmacocinetica di popolazione in pazienti con LMA di nuova diagnosi, a una dose di 35,4 mg/die allo *steady state* durante la terapia di induzione, la media geometrica (%CV) della  $C_{max}$  di quizartinib e AC886 è stata stimata rispettivamente a 140 ng/mL (71%) e 163 ng/mL (52%), mentre la media geometrica (%CV) dell’ $AUC_{0-24h}$  era rispettivamente di 2 680 ng•h/mL (85%) e 3 590 ng•h/mL (51%).

Durante la terapia di consolidamento, a una dose di 35,4 mg/die allo *steady state*, la media geometrica (%CV) della  $C_{max}$  di quizartinib e AC886 è stata stimata rispettivamente a 204 ng/mL (64%) e

172 ng/mL (47%), mentre la media geometrica (%CV) dell'AUC<sub>0-24h</sub> era rispettivamente di 3 930 ng•h/mL (78%) e 3 800 ng•h/mL (46%).

Durante la terapia di mantenimento a una dose di 53 mg/die, allo *steady state*, la media geometrica (%CV) della C<sub>max</sub> di quizartinib e AC886 è stata stimata rispettivamente a 529 ng/mL (60%) e 262 ng/mL (48%), mentre la media geometrica (%CV) dell'AUC<sub>0-24h</sub> era rispettivamente di 10 200 ng•h/mL (75%) e 5 790 ng•h/mL (46%).

### Distribuzione

*In vitro* il legame di quizartinib e AC886 alle proteine plasmatiche umane è uguale o superiore al 99%.

Il rapporto sangue-plasma di quizartinib e AC886 è dipendente dalla concentrazione, il che indica una saturazione della distribuzione agli eritrociti. A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, il rapporto sangue-plasma è circa 1,3 per quizartinib e circa 2,8 per AC886. Il rapporto sangue-plasma di AC886 è dipendente anche dall'ematocrito e tende ad aumentare in presenza di livelli di ematocrito più elevati.

La media geometrica (%CV) del volume di distribuzione di quizartinib in soggetti sani è stata stimata in 275 L (17%).

### Biotrasformazione

Quizartinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e dal CYP3A5 *in vitro* attraverso vie ossidative con formazione del metabolita attivo AC886, poi ulteriormente metabolizzato dal CYP3A4 e dal CYP3A5. Il rapporto dell'AUC<sub>0-24h</sub> AC886-quizartinib allo *steady state* durante la terapia di mantenimento era 0,57.

### Eliminazione

Le emivite effettive (t<sub>1/2</sub>) medie (DS) per quizartinib e AC886 sono rispettivamente di 81 ore (73) e 136 ore (113), nei pazienti con LMA di nuova diagnosi. Il rapporto di accumulo (AUC<sub>0-24h</sub>) medio (DS) per quizartinib e AC886 era rispettivamente di 5,4 (4,4) e 8,7 (6,8).

Quizartinib e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via epatobiliare, con escrezione per lo più attraverso le feci (76,3% della dose radioattiva somministrata per via orale). Quizartinib immodificato rappresentava nelle feci circa il 4% della dose radioattiva somministrata per via orale. L'escrezione renale rappresenta una via secondaria di eliminazione della dose radioattiva somministrata (< 2%).

La media geometrica (%CV) della clearance corporea totale (CL) di quizartinib in soggetti sani è stata stimata in 2,23 L/ora (29%).

### Linearità/Non linearità

Quizartinib e AC886 hanno dimostrato una cinetica lineare nell'intervallo di dose da 26,5 mg a 79,5 mg in soggetti sani, e da 17,7 mg a 53 mg in pazienti con LMA.

### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

L'età (da 18 a 91 anni), l'origine etnica, il sesso, il peso corporeo o la compromissione renale (CLcr da 30 a 89 mL/min, stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault) non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a quizartinib e AC886, sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione.

## Studi d'interazione con altri medicinali

### *Trasportatori*

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che quizartinib è un substrato per la P-gp ma non per BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 o MRP2. AC886 è un substrato per la BCRP, ma non per OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MRP2. Tuttavia, la somministrazione di una dose singola di quizartinib con ketoconazolo, un inibitore forte sia del CYP3A sia della P-gp, ha aumentato la  $C_{max}$  di quizartinib di circa 1,17 volte, suggerendo che l'effetto della P-gp è minimo. Poiché è necessario un adeguamento della dose per l'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A, molti dei quali inibiscono anche la P-gp, non è richiesto un adeguamento della dose specifico per gli inibitori della P-gp.

### *Substrati della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP)*

Quizartinib inibisce la BCRP con una  $IC_{50}$  *in vitro* stimata di 0,813  $\mu$ M. Poiché non sono disponibili dati clinici, non è possibile escludere che quizartinib possa inibire questo trasportatore alle dosi raccomandate.

### *Substrati dell'uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1*

Quizartinib inibisce l'UGT1A1 con una  $Ki$  *in vitro* stimata di 0,78  $\mu$ M. Secondo un'analisi di farmacocinetica su base fisiologica (PBPK), è previsto che quizartinib aumenti la  $C_{max}$  e l' $AUC_{inf}$  di raltegravir (un substrato dell'UGT1A1) di 1,03 volte, un dato non considerato clinicamente rilevante.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione epatica*

In uno studio di fase 1 a dose singola (26,5 mg), la farmacocinetica di quizartinib e AC886 è stata valutata in soggetti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B) e confrontata con soggetti con funzionalità epatica nella norma. L'esposizione ( $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$ ) a quizartinib e AC886 è risultata simile (differenza  $\leq 30\%$ ) fra tutti i gruppi. Il legame proteico di quizartinib e AC886 non è influenzato dalla compromissione della funzionalità epatica. Pertanto, la compromissione epatica non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a quizartinib e AC886.

Non è raccomandato un adeguamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

I pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) non sono stati inclusi negli studi clinici; pertanto l'uso di VANFLYTA non è raccomandato in tali pazienti.

### *Compromissione renale*

Un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti affetti da LMA con compromissione renale da lieve a moderata (CLcr da 30 a 89 mL/min) ha evidenziato che la funzionalità renale non influisce sulla clearance di quizartinib e di AC886. Pertanto, la compromissione renale lieve e moderata non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a quizartinib e AC886. Non è raccomandato un adeguamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

I pazienti con compromissione renale severa (CLcr  $< 30$  mL/min) non sono stati inclusi negli studi clinici; pertanto l'uso di VANFLYTA non è raccomandato in tali pazienti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di genotossicità, quizartinib è risultato mutageno in un test di retromutazione batterica, ma non in un test di mutazione in cellule di mammifero (timidina chinasi nel linfoma di topo) o in un test di mutazione su roditori transgenici *in vivo*. Quizartinib non è risultato clastogeno e non ha indotto poliploidia in un test di aberrazione cromosomica e non è risultato clastogeno o aneugenico in un test del micronucleo nel midollo osseo nel ratto trattato con dose singola. Un test del micronucleo nel

midollo osseo *in vivo* nel ratto ha prodotto un risultato equivoco dopo somministrazioni ripetute di 28 giorni. Dopo una dose singola più elevata, il risultato è stato negativo.

Non sono stati effettuati studi di fertilità sugli animali con quizartinib. Tuttavia, risultati avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e femminile sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie. Nelle femmine di ratto, sono state osservate cisti ovariche e modificazioni della mucosa vaginale a dosi pari a circa 10 volte la dose umana raccomandata (RHD) sulla base dell'AUC. I riscontri nelle femmine di scimmia comprendevano atrofia dell'utero, delle ovaie e della vagina, osservata a dosi pari a circa 0,3 volte l'RHD sulla base dell'AUC. Le corrispondenti dosi senza effetti avversi osservabili (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) per tali alterazioni erano rispettivamente 1,5 volte e 0,1 volte l'RHD, sulla base dell'AUC. Nei maschi di ratto, sono stati osservati degenerazione dei tubuli seminiferi testicolari e mancato rilascio spermatico a dosi pari a circa 8 volte l'RHD sulla base dell'AUC. I riscontri nei maschi di scimmia comprendevano deplezione delle cellule germinali nei testicoli, osservata a dosi pari a circa 0,5 volte l'RHD sulla base dell'AUC. Le NOAEL corrispondenti per tali alterazioni erano rispettivamente 1,4 volte e 0,1 volte l'RHD, sulla base dell'AUC. Dopo un periodo di recupero di quattro settimane, tutti questi effetti, tranne le modifiche della mucosa vaginale nelle femmine di ratto, sono stati reversibili.

In studi di tossicità riproduttiva embriofetale, sono stati osservati letalità embriofetale e aumento della perdita post-impianto a dosi tossiche per la madre. Fetotossicità (riduzione del peso fetale, effetti sull'ossificazione scheletrica) e teratogenicità (anomalie fetali, incluso edema) sono state osservate a dosi pari a circa 3 volte l'RHD sulla base dell'AUC. La NOAEL era 0,5 volte l'RHD sulla base dell'AUC. Quizartinib è considerato potenzialmente teratogeno.

#### Studi di tossicologia sugli animali

In studi di tossicità a dosi ripetute, è stata osservata tossicità a carico degli organi emopoietici e linfoidi, incluse diminuzione delle cellule del sangue periferico e ipocellularità del midollo osseo; tossicità epatica, inclusi aminotransferasi elevate, necrosi epatocellulare e deposito di cristalli birifrangenti (cani) e tossicità renale, inclusi basofilia tubulare e deposito di cristalli birifrangenti (maschi di ratto). Queste alterazioni sono state osservate rispettivamente a circa 0,4 volte, 0,4 volte e 9 volte l'RHD, sulla base dell'AUC. Le NOAEL corrispondenti erano rispettivamente circa 0,1 volte, 0,1 volte e 1,5 volte l'RHD, sulla base dell'AUC.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che quizartinib può costituire un rischio per il comparto acquatico.

#### Studi di farmacologia di sicurezza *in vitro* e negli animali

In studi di farmacologia di sicurezza cardiovascolare condotti in scimmie cynomolgus, quizartinib ha determinato un prolungamento del QT a dosi pari a circa 2 volte l'RHD di 53 mg/die, sulla base della  $C_{max}$ . La NOAEL era circa 0,4 volte l'RHD, sulla base della  $C_{max}$ . Quizartinib ha inibito principalmente  $I_{Ks}$  con un'inibizione massima del 67,5% a 2,9  $\mu$ M. L'inibizione massima di  $I_{Ks}$  da parte dell'AC886 è stata del 26,9% a 2,9  $\mu$ M. Quizartinib e AC886 a 3  $\mu$ M hanno inibito in misura statisticamente significativa le correnti hERG rispettivamente del 16,4% e del 12,0%. Quizartinib e AC886 non hanno inibito  $I_{Na}$ ,  $I_{Na-L}$  e  $I_{Ca-L}$  a nessuna delle concentrazioni testate.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film

*Nucleo della compressa*

Idrossipropilbetadex

Cellulosa microcristallina (E460)

Magnesio stearato

*Film di rivestimento*

Ipromellosa (E464)

Talco (E553b)

Triacetina (E1518)

Titanio biossido (E171)

#### VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film

*Nucleo della compressa*

Idrossipropilbetadex

Cellulosa microcristallina (E460)

Magnesio stearato

*Film di rivestimento*

Ipromellosa (E464)

Talco (E553b)

Triacetina (E1518)

Titanio biossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria in alluminio/alluminio.

#### VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 14 × 1 o 28 × 1 compresse rivestite con film.

#### VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 14 × 1, 28 × 1 o 56 × 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Questo medicinale può costituire un rischio per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Germania

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1768/001-005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06 novembre 2023

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di VANFLYTA in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educazionale è finalizzato a sensibilizzare il medico prescrittore e il paziente/la persona che lo assiste riguardo al rischio di reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reaction, ADR*) gravi

correlate al prolungamento dell'intervallo QTc e alle azioni da intraprendere per minimizzare la comparsa di tale rischio nei pazienti trattati con VANFLYTA.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui VANFLYTA è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/le persone che li assistono destinati a prescrivere, dispensare e utilizzare VANFLYTA abbiano accesso al/ricevano il pacchetto educazionale seguente:

- Materiale educazionale per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti

**Materiale educazionale per i medici:**

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari

La Guida per gli operatori sanitari conterrà gli elementi chiave seguenti:

- descrizione delle ADR gravi correlate al prolungamento dell'intervallo QTc verificatesi con quizartinib
- descrizione dettagliata del regime posologico raccomandato di VANFLYTA: dose iniziale e criteri per l'incremento della dose
- descrizione dettagliata della sospensione della dose, della riduzione della dose e dell'interruzione definitiva del trattamento con VANFLYTA, sulla base della durata dell'intervallo QTc
- modifica della dose di VANFLYTA per l'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A
- gestione di altre terapie farmacologiche concomitanti note per causare un prolungamento del QT
- frequenza del monitoraggio mediante ECG
- monitoraggio e gestione degli elettroliti sierici

**Pacchetto informativo per i pazienti:**

- Foglio illustrativo
- Scheda per il paziente

La Scheda per il paziente conterrà gli elementi chiave seguenti:

- un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari, indicante che il trattamento con VANFLYTA può aumentare il rischio di ADR gravi correlate al prolungamento dell'intervallo QTc
- informazioni importanti per gli operatori sanitari non coinvolti nell'assistenza regolare del paziente, riguardo alla gestione del paziente relativamente al prolungamento del QTc
- informazioni importanti per i pazienti/le persone che li assistono riguardo ai segni o sintomi di ADR gravi correlate a prolungamento dell'intervallo QTc e a quando rivolgersi a un operatore sanitario
- recapiti del medico prescrittore di VANFLYTA

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film  
quizartinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 17,7 mg di quizartinib (come dicloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film

14 × 1 compresse rivestite con film  
28 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich, Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1768/001 14 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/23/1768/002 28 × 1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

vanflyta 17,7 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VANFLYTA 17,7 mg compresse  
quizartinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
CONFEZIONE ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film  
quizartinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 26,5 mg di quizartinib (come dicloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film

14 × 1 compresse rivestite con film  
28 × 1 compresse rivestite con film  
56 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich, Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1768/003 14 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/23/1768/004 28 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/23/1768/005 56 × 1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

vanflyta 26,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VANFLYTA 26,5 mg compresse  
quizartinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## SCHEMA PER IL PAZIENTE

### SCHEMA PER IL PAZIENTE

#### VANFLYTA

##### quizartinib

- Porti sempre con sé questa scheda.
- Questa scheda contiene informazioni importanti per la sicurezza, di cui deve essere a conoscenza prima di prendere VANFLYTA e durante il trattamento con VANFLYTA.
- Mostri questa scheda al medico, al farmacista o al chirurgo prima di qualsiasi intervento o trattamento medico.

#### Dati del paziente

Nome del paziente:

Data di nascita:

In caso di emergenza, si prega di contattare:

Nome:

Numero di telefono:

#### Informazioni sul trattamento

(da completare a cura del medico o del paziente)

VANFLYTA è stato prescritto a una dose di: mg una volta al giorno

Data di inizio del trattamento: /(mm/aa)

#### Informazioni sul medico prescrittore

(da completare a cura del medico o del paziente)

Per maggiori informazioni o in caso di emergenza, si prega di contattare:

Nome del medico:

Numero di telefono:

#### Informazioni importanti per il paziente

VANFLYTA può causare un'attività elettrica anomala nel cuore chiamata "prolungamento dell'intervallo QT", che può provocare disturbi potenzialmente letali del ritmo cardiaco. Pertanto, è molto importante eseguire controlli regolari dell'attività elettrica del cuore mediante un elettrocardiogramma (ECG).

#### Contatti immediatamente il medico se:

- avverte capogiro, ha la sensazione di testa vuota o di svenimento
- avverte un'alterazione del ritmo del cuore, ad esempio, palpazioni o polso anomalo. Può sentire il cuore battere troppo veloce, ma anche avvertire un senso di alterazione non specifico o vago
- ha avuto uno svenimento o ha perso conoscenza, anche solo per un periodo molto breve, ad esempio, alcuni secondi
- soffre di diarrea o vomito o non è in grado di mangiare o bere liquidi in quantità sufficiente
- avverte qualsiasi altro cambiamento improvviso nel suo stato di salute
- i medicinali che assume vengono modificati da un medico diverso dal medico che le prescrive VANFLYTA.

Consulti il medico prima di prendere VANFLYTA insieme a qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica, o integratori, perché questi possono aumentare il rischio di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT.

**Per maggiori informazioni, leggere il foglio illustrativo.**

### **Informazioni importanti destinate agli operatori sanitari**

VANFLYTA è associato a un prolungamento dell'intervallo QT, che può aumentare il rischio di aritmie ventricolari o torsione di punta.

- Sospendere VANFLYTA se il QTcF è  $\geq 501$  ms e interrompere definitivamente il trattamento in caso di associazione a torsione di punta, tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia potenzialmente letale. VANFLYTA è controindicato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo.
- Durante il trattamento con VANFLYTA, controllare gli elettroliti sierici e correggere le eventuali ipokaliemia e ipomagnesemia, se necessario.
- Evitare medicinali che prolungano l'intervallo QT non essenziali. Se inevitabili, l'ECG deve essere monitorato frequentemente.
- La dose di VANFLYTA deve essere ridotta in caso di uso concomitante con inibitori forti del CYP3A.

**Per maggiori informazioni, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il foglio illustrativo per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Daiichi-Sankyo (logo)

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film quizartinib**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è VANFLYTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere VANFLYTA
3. Come prendere VANFLYTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VANFLYTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è VANFLYTA e a cosa serve**

##### **Cos'è VANFLYTA**

VANFLYTA contiene il principio attivo quizartinib. È un tipo di medicinale antitumorale chiamato “inibitore delle protein-chinasi”. È usato insieme alla chemioterapia per il trattamento degli adulti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA), un tipo di tumore del sangue, con una mutazione (alterazione) nel gene FLT3 chiamata “FLT3-ITD”. Il trattamento con VANFLYTA può essere continuato anche dopo un trapianto di midollo osseo, quando i pazienti si sono sufficientemente ripresi.

Il medico eseguirà dei test sulle cellule tumorali per le alterazioni nel gene FLT3 al fine di rilevare anticipatamente le mutazioni FLT3-ITD e assicurarsi che VANFLYTA sia adatto per lei.

##### **Come agisce VANFLYTA**

Nella leucemia mieloide acuta l'organismo produce una grande quantità di globuli bianchi anomali che non maturano fino a diventare cellule sane. VANFLYTA agisce bloccando l'azione di proteine, chiamate “tirozin-chinasi”, in queste cellule anomale. Questo rallenta o interrompe la divisione e la crescita incontrollate delle cellule anomale e aiuta le cellule immature a trasformarsi in cellule normali.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere VANFLYTA

### Non prenda VANFLYTA

- se è allergico a quizartinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chieda consiglio al medico;
- se ha sin dalla nascita un problema al cuore chiamato “sindrome del QT lungo” (attività elettrica anomala del cuore che ne altera il ritmo);
- se sta allattando con latte materno (vedere “Gravidanza, allattamento e fertilità”).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere VANFLYTA:

- se ha o ha avuto in passato problemi al cuore, inclusa aritmia (anomalia del ritmo cardiaco), infarto miocardico (attacco di cuore) nei 6 mesi precedenti, insufficienza cardiaca congestizia (potenza di pompaggio del cuore insufficiente), angina pectoris non controllata (dolore al torace) o ipertensione non controllata (pressione del sangue troppo alta);
- se le sono stati diagnosticati bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue.
- se sta assumendo medicinali in grado di prolungare l'intervallo QT (ritmo del cuore irregolare; vedere “Altri medicinali e VANFLYTA”).
- se sta assumendo inibitori forti del CYP3A (vedere “Altri medicinali e VANFLYTA”);
- se ha o ha avuto in passato febbre, tosse, dolore al torace, respiro affannoso, stanchezza o dolore nell'urinare.

### Monitoraggio durante il trattamento con VANFLYTA

#### Esami del sangue

Il medico eseguirà esami del sangue regolari durante il trattamento con VANFLYTA, per controllare le cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) e gli elettroliti (sali come sodio, potassio, magnesio, calcio, cloruro e bicarbonato nel sangue). Il medico controllerà gli elettroliti più frequentemente se lei manifesta diarrea o vomito.

#### Elettrocardiogramma

Prima e durante il trattamento, il medico eseguirà controlli del cuore mediante un elettrocardiogramma (ECG) per assicurarsi che il cuore batta normalmente. Gli ECG saranno eseguiti inizialmente una volta alla settimana e in seguito con minore frequenza, secondo la decisione del medico. Il medico controllerà il cuore più spesso se lei sta assumendo altri medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere “Altri medicinali e VANFLYTA”).

#### Infezioni nei pazienti di età superiore a 65 anni

I pazienti anziani sono a maggior rischio di contrarre infezioni molto gravi, rispetto ai pazienti più giovani, soprattutto nel periodo di trattamento iniziale. Se lei ha più di 65 anni, verrà attentamente monitorato per rilevare la comparsa di infezioni severe durante la fase di induzione.

### Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché non vi sono informazioni sufficienti sul suo utilizzo in questa fascia d'età.

### Altri medicinali e VANFLYTA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica, vitamine, antiacidi (medicinali per il bruciore di stomaco e l'acidità di stomaco) e integratori erboristici. Questo perché alcuni medicinali possono influire sulla modalità d'azione di VANFLYTA.

In particolare, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con VANFLYTA aumentando i livelli di questo medicinale nel sangue:

- alcuni medicinali usati per il trattamento di infezioni da funghi – come itraconazolo, posaconazolo o voriconazolo;
- alcuni antibiotici – come claritromicina o telitromicina;
- nefaxodone, un medicinale usato per il trattamento della depressione maggiore.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di VANFLYTA:

- alcuni medicinali usati per il trattamento della tubercolosi – come rifampicina;
- alcuni medicinali usati per il trattamento delle crisi epilettiche o dell'epilessia – come carbamazepina, primidone, fenobarbital o fenitoina;
- alcuni medicinali per il trattamento del tumore della prostata – come apalutamide e enzalutamide;
- mitotano – un medicinale usato per il trattamento dei sintomi dei tumori del surrene;
- bosentan – un medicinale usato per il trattamento della pressione alta nei polmoni (ipertensione arteriosa polmonare);
- erba di S. Giovanni (iperico o *Hypericum perforatum*) – un prodotto erboristico usato per l'ansia e la depressione lieve.

Alcuni medicinali usati per il trattamento dell'HIV possono aumentare il rischio di effetti indesiderati (ad esempio, ritonavir) o ridurre l'efficacia (ad esempio, efavirenz o etravirina) di VANFLYTA.

#### Medicinali che prolungano l'intervallo QT

La somministrazione concomitante di VANFLYTA e di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT può aumentare ulteriormente il rischio di prolungamento del QT. Esempi di medicinali che prolungano l'intervallo QT comprendono, tra gli altri, antimicotici azolici, ondansetron, granisetron, azitromicina, pentamidina, doxiciclina, moxifloxacina, atovaquone, proclorperazina e tacrolimus.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

##### Gravidanza

Non deve prendere VANFLYTA durante la gravidanza, perché potrebbe essere dannoso per il nascituro. Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza entro 7 giorni prima di assumere questo medicinale.

Le donne devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

##### Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con VANFLYTA e per almeno 5 settimane dopo l'interruzione del trattamento, perché non è noto se VANFLYTA passi nel latte materno (vedere "Non prenda VANFLYTA").

Se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

##### Fertilità

VANFLYTA può ridurre la fertilità nelle donne e negli uomini. Parli con il medico prima di iniziare il trattamento.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che VANFLYTA alteri la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

### **3. Come prendere VANFLYTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dose di VANFLYTA da assumere**

Il medico o il farmacista le dirà la dose esatta di VANFLYTA da assumere. Non modifichi la dose e non interrompa VANFLYTA senza consultare prima il medico.

Di solito inizierà assumendo una compressa da 35,4 mg (due compresse da 17,7 mg) una volta al giorno per 2 settimane, durante ogni ciclo di chemioterapia. La dose raccomandata massima è di 53 mg una volta al giorno.

Il medico può prescrivere una dose iniziale inferiore di una compressa da 17,7 mg una volta al giorno, se lei sta assumendo altri medicinali particolari.

Una volta completata la chemioterapia, il medico può modificare la dose a una compressa da 26,5 mg una volta al giorno per 2 settimane e quindi aumentare la dose a 53 mg (due compresse da 26,5 mg) una volta al giorno successivamente, in base alla sua risposta al trattamento con VANFLYTA.

Il medico può sospendere temporaneamente il trattamento o modificare la dose in base agli esami del sangue, agli effetti indesiderati o agli altri medicinali da lei eventualmente assunti.

Il medico interromperà il trattamento se lei deve sottoporsi a un trapianto di cellule staminali. Il medico le dirà quando interrompere l'assunzione del medicinale e quando riprenderla.

#### **Assunzione del medicinale**

- Prenda VANFLYTA per bocca, con o senza cibo.
- Prenda VANFLYTA ogni giorno circa alla stessa ora: questo la aiuterà a ricordarsi di prendere il medicinale.
- Se vomita dopo avere preso il medicinale, non prenda altre compresse fino alla dose programmata successiva.

#### **Per quanto tempo prendere VANFLYTA**

Continui a prendere VANFLYTA per tutto il periodo indicato dal medico. Il medico monitorerà regolarmente le sue condizioni per controllare che il trattamento continui a essere efficace.

Se ha dubbi riguardo alla durata del trattamento con VANFLYTA, consulti il medico o il farmacista.

#### **Se prende più VANFLYTA di quanto deve**

Se prende accidentalmente più compresse di quanto deve, o se qualcun altro prende accidentalmente questo medicinale, consulti il medico immediatamente o si rechi in ospedale portando con sé questo foglio illustrativo. Può essere necessario un trattamento medico.

#### **Se dimentica di prendere VANFLYTA**

Se dimentica di prendere VANFLYTA, lo prenda non appena possibile nella stessa giornata. Prenda la dose successiva all'ora prevista il giorno dopo.

Non prenda una dose supplementare (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con VANFLYTA**

Interrompere il trattamento con VANFLYTA può causare un peggioramento della malattia. Non smetta di prendere il medicinale, se non dietro istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota i seguenti effetti indesiderati:

- capogiro, sensazione di testa vuota o svenimento. Potrebbero essere segni di un problema del cuore chiamato "prolungamento dell'intervallo QT" (anomala attività elettrica del cuore che ne altera il ritmo);
- febbre, tosse, dolore al torace, respiro affannoso, stanchezza o dolore nell'urinare. Potrebbero essere segni di un'infezione o di neutropenia febbile (basso numero di globuli bianchi con febbre).

### **Effetti indesiderati molto comuni**

(possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Aumento dell'alanina aminotransferasi (risultati anomali degli enzimi del fegato)
- Trombocitopenia (bassi livelli di piastrine nel sangue)
- Anemia (bassi livelli di globuli rossi)
- Neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi)
- Diarrea
- Nausea (sensazione di malessere)
- Dolore addominale (mal di stomaco)
- Mal di testa
- Vomito
- Edema (gonfiore del viso, delle braccia e delle gambe)
- Infezioni delle vie respiratorie superiori (infezioni del naso e della gola)
- Appetito ridotto
- Epistassi (sanguinamento nasale intenso)
- Infezioni da funghi
- Infezioni da Herpes virus
- Dispepsia (indigestione)
- Batteriemia (presenza di batteri nel sangue)

### **Effetti indesiderati comuni**

(possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Pancitopenia (bassi livelli di tutti i tipi di cellule del sangue)

### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Arresto cardiaco (cessazione del battito cardiaco)
- Fibrillazione ventricolare (contrazioni pericolose, irregolari e non coordinate delle camere inferiori del cuore)

## Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare VANFLYTA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o se vi sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene VANFLYTA

- Il principio attivo è quizartinib.  
VANFLYTA 17,7 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 17,7 mg di quizartinib (come dicloridrato).  
VANFLYTA 26,5 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 26,5 mg di quizartinib (come dicloridrato).
- Gli altri componenti sono:  
VANFLYTA 17,7 mg:  
Nucleo della compressa: idrossipropilbetadex, cellulosa microcristallina, magnesio stearato  
Film di rivestimento: ipromellosa, talco, triacetina, titanio biossido  
VANFLYTA 26,5 mg:  
Nucleo della compressa: idrossipropilbetadex, cellulosa microcristallina, magnesio stearato  
Film di rivestimento: ipromellosa, talco, triacetina, titanio biossido, ossido di ferro giallo

### Descrizione dell'aspetto di VANFLYTA e contenuto della confezione

VANFLYTA 17,7 mg compresse rivestite con film (compresse) sono compresse di colore bianco, di forma rotonda, con "DSC 511" impresso su un lato e disponibili in confezioni contenenti 14 × 1 o 28 × 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria in alluminio/alluminio.

VANFLYTA 26,5 mg compresse rivestite con film (compresse) sono compresse di colore giallo, di forma rotonda, con "DSC 512" impresso su un lato e disponibili in confezioni contenenti 14 × 1, 28 × 1 o 56 × 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria in alluminio/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Germania

**Produttore**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Sími: +354 5357000

**Italia**

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

**Kύπρος**

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

**Latvija**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato****Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.