

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película
VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 17,7 mg de quizartinib (sob a forma de dicloridrato).

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 26,5 mg de quizartinib (sob a forma de dicloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película redondos, brancos, com 8,9 mm de diâmetro e a gravação 'DSC 511' num dos lados.

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película redondos, amarelos, com 10,2 mm de diâmetro e a gravação 'DSC 512' num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VANFLYTA é indicado em associação com quimioterapia de indução padrão com citarabina e antraciclina e com quimioterapia de consolidação padrão com citarabina, seguidas de terapêutica de manutenção com VANFLYTA como agente único em doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada que é FLT3-ITD positiva.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com VANFLYTA deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Antes de tomarem VANFLYTA, os doentes com LMA têm de ter a confirmação de LMA FLT3-ITD positiva utilizando um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com a marcação CE para a finalidade pretendida correspondente. Se não estiver disponível um DIV com a marcação CE, a confirmação de LMA FLT3-ITD positiva deve ser avaliada por um teste alternativo validado.

Devem efetuar-se ECGs e corrigir-se as anomalias eletrolíticas antes do início do tratamento (ver secção 4.4).

Posologia

VANFLYTA deve ser administrado em associação com quimioterapia padrão numa dose de 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg), uma vez por dia, durante duas semanas, em cada ciclo de indução. Em doentes que atingem a remissão completa (RC) ou uma remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi), VANFLYTA deve ser administrado na dose de 35,4 mg, uma vez por dia, durante duas semanas, em cada ciclo de quimioterapia de consolidação, seguido de terapêutica de manutenção com VANFLYTA, como agente único, iniciado na dose de 26,5 mg uma vez por dia. Após duas semanas, a dose de manutenção deve ser aumentada para 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) uma vez por dia, se o intervalo QT, corrigido pela fórmula de Fridericia (QTcF), for ≤ 450 ms (ver a Tabela 2 e secção 4.4). A terapêutica de manutenção com o agente único pode continuar até 36 ciclos.

No que respeita à informação posológica adicional, ver as Tabelas 1 a 3.

Tabela 1: Regime posológico

Início de VANFLYTA	Indução ^a	Consolidação ^b	Manutenção
	Com início no dia 8 (Para o regime de 7 + 3) ^c	Com início no dia 6	Primeiro dia de terapêutica de manutenção
Dose	35,4 mg uma vez por dia	35,4 mg uma vez por dia	- Dose inicial de 26,5 mg, uma vez por dia, durante duas semanas se o QTcF for ≤ 450 ms. - Após duas semanas, se o QTcF for ≤ 450 ms, a dose deve ser aumentada para 53 mg uma vez por dia.
Duração (ciclos de 28 dias)	Duas semanas em cada ciclo	Duas semanas em cada ciclo	Uma vez por dia sem qualquer interrupção entre ciclos até 36 ciclos.

^a Os doentes podem receber até 2 ciclos de indução.

^b Os doentes podem receber até 4 ciclos de consolidação.

^c Para o regime de 5 + 2, como segundo ciclo de indução, VANFLYTA será iniciado no dia 6.

Transplante de células estaminais hematopoiéticas

Em doentes que serão submetidos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), VANFLYTA deve ser suspenso 7 dias antes do início de um regime de condicionamento. Pode ser reiniciado após conclusão do transplante, com base na contagem de leucócitos e no critério do médico assistente, em doentes com suficiente recuperação hematológica e com doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) $\leq$ Grau 2, que não necessitam de iniciar nova terapêutica sistémica para a DEcH num período de 21 dias, seguindo as recomendações posológicas acima descritas.

Modificações posológicas

VANFLYTA deve ser iniciado apenas se o QTcF for ≤ 450 ms (ver secção 4.4).

No que respeita a modificações posológicas recomendadas devido a reações adversas, ver a Tabela 2. No que respeita a ajustes da dose devido a reações adversas e/ou à utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A, ver a Tabela 3.

Tabela 2: Modificações posológicas recomendadas em caso de reações adversas

Reação adversa	Ação recomendada
QTcF de 450-480 ms (Grau 1)	Continuar com a dose de VANFLYTA.
QTcF de 481-500 ms (Grau 2)	- Reduzir a dose de VANFLYTA (ver a Tabela 3) sem interrupção. - Reiniciar VANFLYTA na dose anterior no ciclo seguinte, se o QTcF tiver diminuído para < 450 ms. Monitorizar regularmente o doente quanto ao prolongamento de QT no primeiro ciclo da dose aumentada.
QTcF $\geq$ 501 ms (Grau 3)	- Interromper VANFLYTA. - Reiniciar VANFLYTA numa dose reduzida (ver a Tabela 3) quando o QTcF voltar para < 450 ms. - Não aumentar para 53 mg, uma vez por dia, durante a manutenção, caso se observar um QTcF > 500 ms durante a indução e/ou a consolidação, e se suspeitar da sua associação com VANFLYTA. Manter a dose de 26,5 mg uma vez por dia.
Recorrência de um QTcF >501 ms (Grau 3)	Descontinuar permanentemente VANFLYTA em caso de recorrência do QTcF > 500 ms, apesar de uma redução apropriada da dose e correção/eliminação de outros fatores de risco (p. ex., anomalias dos eletrólitos séricos, medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT).
<i>Torsade de pointes</i> ; taquicardia ventricular polimórfica; sinais/sintomas de arritmia potencialmente fatal (Grau 4)	Descontinuar permanentemente VANFLYTA.
Reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou 4	- Interromper VANFLYTA. - Reiniciar o tratamento na dose anterior se a reação adversa melhorar para $\leq$ Grau 1. - Reiniciar o tratamento numa dose reduzida (ver a Tabela 3) se a reação adversa melhorar para < Grau 3. - Descontinuar permanentemente se a reação adversa de Grau 3 ou 4 persistir para além de 28 dias e no caso de se suspeitar de que está associada a VANFLYTA.
Neutropenia ou trombocitopenia persistentes de Grau 4 sem doença ativa da medula óssea	Reduzir a dose (ver a Tabela 3).

Os graus de toxicidade são definidos em conformidade com os critérios de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro) versão 4.03 (NCI CTCAE v.4.03).

Ajustes da dose devido a reações adversas e/ou à utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A

Tabela 3: Ajustes da dose por fase devido a reações adversas e/ou à utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A durante o tratamento com VANFLYTA

Fase do tratamento	Dose total	Reduções da dose		
		Reação adversa	Inibidores potentes da CYP3A concomitantes	Reação adversa e inibidores potentes da CYP3A concomitantes
Indução ou Consolidação	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Interromper
Manutenção (primeiras duas semanas)	26,5 mg	Interromper	17,7 mg	Interromper
Manutenção (após duas semanas)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Omissão de uma dose ou vômitos

No caso de esquecimento de uma dose de VANFLYTA ou se a mesma não for tomada à hora habitual, o doente deve tomar a dose logo que for possível no mesmo dia, e voltar ao esquema habitual no dia seguinte. O doente não deve tomar duas doses no mesmo dia.

Se o doente vomitar após tomar VANFLYTA, o doente não deve tomar uma dose adicional nesse dia, devendo tomar a dose seguinte no dia seguinte à hora habitual.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos nos idosos.

Compromisso hepático

Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

VANFLYTA não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), dado que a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Compromisso renal

Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

VANFLYTA não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min, estimada por Cockcroft-Gault), dado que a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

População pediátrica

A segurança e eficácia de VANFLYTA em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

VANFLYTA é para administração por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados aproximadamente à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Síndrome de QT longo congénito (ver secção 4.4).
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prolongamento do intervalo QT

O quizartinib está associado com o prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.8). O prolongamento do intervalo QT pode aumentar o risco de arritmias ventriculares ou de *torsade de pointes*. Os doentes com síndrome de QT longo congénito e/ou com história prévia de *torsade de pointes* foram excluídos do programa de desenvolvimento do quizartinib. VANFLYTA não pode ser utilizado em doentes com síndrome de QT longo congénito.

VANFLYTA deve ser utilizado com precaução em doentes que têm um risco significativo de desenvolverem prolongamento do intervalo QT. Estes incluem doentes com doença cardiovascular significativa ou não controlada (p. ex., antecedentes de bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau [sem pacemaker], enfarte do miocárdio no período de 6 meses, angina de peito não controlada, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, antecedentes de arritmias ventriculares ou de *torsade de pointes* clinicamente relevantes), e doentes submetidos a tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Os eletrólitos devem ser mantidos no intervalo de valores normais (ver secção 4.2).

Não iniciar o tratamento com VANFLYTA se o intervalo QTcF for superior a 450 ms.

Durante a indução e a consolidação, deverão efetuar-se ECGs antes do início e depois, uma vez por semana durante o tratamento com quizartinib, ou mais frequentemente, como clinicamente indicado.

Durante a manutenção, deverão efetuar-se ECGs antes do início e depois, uma vez por semana durante o primeiro mês após o início da dose e aumento da mesma e, em seguida, como clinicamente indicado. A dose inicial de manutenção não deve ser aumentada se o intervalo QTcF for superior a 450 ms (ver a Tabela 1).

Descontinuar permanentemente VANFLYTA em doentes que desenvolvam prolongamento do intervalo QT com sinais ou sintomas de arritmia potencialmente fatal (ver secção 4.2).

A monitorização eletrocardiográfica do intervalo QT deve ser efetuada mais frequentemente em doentes que têm um risco significativo de desenvolverem prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*.

A monitorização e a correção da hipocaliemia e da hipomagnesemia devem ser efetuadas antes e durante o tratamento com VANFLYTA. Deve efetuar-se uma monitorização mais frequente dos eletrólitos e dos ECGs em doentes com diarreia ou vômitos.

Monitorização eletrocardiográfica com medicamentos que prolongam o intervalo QT

Os doentes devem ser monitorizados mais frequentemente com ECG se for necessária a coadministração de VANFLYTA com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5).

Coadministração com inibidores potentes da CYP3A

Deve reduzir-se a dose de VANFLYTA quando este é utilizado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A, dado que estes podem aumentar a exposição do quizartinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções em doentes idosos

Ocorreram infeções fatais com maior frequência com o quizartinib em doentes idosos (i.e., com mais de 65 anos), em comparação com doentes mais jovens, especialmente no período de tratamento inicial. Os doentes com mais de 65 anos de idade devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar a ocorrência de infeções graves durante a indução.

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Com base em observações em animais, o quizartinib pode causar lesão embriofetal quando administrado a uma mulher grávida. As mulheres com potencial para engravidar devem ser submetidas a testes de gravidez no período de 7 dias antes de iniciarem o tratamento com VANFLYTA. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VANFLYTA e, pelo menos, durante 7 meses após a última dose. Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VANFLYTA e, pelo menos, durante 4 meses após a última dose (ver secção 4.6).

Cartão do doente

O prescritor tem de discutir com o doente os riscos da terapêutica com VANFLYTA. Será dado ao doente um cartão do doente com cada prescrição (incluído na embalagem do medicamento).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

In vitro, o quizartinib e o seu metabolito ativo AC886 são metabolizados principalmente pela CYP3A.

Efeito de outros medicamentos sobre VANFLYTA

Inibidores potentes da CYP3A/glicoproteína-P (gp-P)

A coadministração de cetoconazol (200 mg duas vezes por dia durante 28 dias), um inibidor potente da CYP3A/gp-P, com uma dose única de VANFLYTA aumentou, respetivamente, em 1,17 vezes e 1,94 vezes a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a área sob a curva (AUC_{inf}) do quizartinib, e diminuiu, respetivamente, em 2,5 vezes e 1,18 vezes a C_{max} e a AUC_{inf} do AC886, em comparação com VANFLYTA isolado. No estado de equilíbrio, estimou-se um aumento, respetivamente, de 1,86 vezes e 1,96 vezes da exposição do quizartinib (C_{max} e AUC_{0-24h}) e uma diminuição de, respetivamente, 1,22 vezes e 1,17 vezes da exposição do AC886 (C_{max} e AUC_{0-24h}). Um aumento da exposição ao quizartinib pode aumentar o risco de toxicidade.

A dose de VANFLYTA deve ser reduzida, como indicado na tabela abaixo, se não se puder evitar a utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A. Para mais informações sobre ajustes da dose, ver a Tabela 3 na secção 4.2.

Dose total	Reduções da dose para a utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Exemplos de inibidores potentes da CYP3A/gp-P incluem o itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina e medicamentos antiretrovirais (certos medicamentos utilizados para tratar o VIH poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis [p.ex., ritonavir] ou reduzir a eficácia [p.ex., efavirenz ou etravirina] de VANFLYTA).

Inibidores moderados da CYP3A

A coadministração de fluconazol (200 mg, duas vezes por dia, durante 28 dias), um inibidor moderado da CYP3A, com uma dose única de VANFLYTA aumentou em 1,11 vezes e 1,02 vezes a C_{max} e em

1,20 vezes e 1,14 vezes a AUC_{inf} , respetivamente, do quizartinib e do AC886. Esta alteração não é considerada clinicamente relevante. Não se recomendam modificações da dose.

Indutores potentes ou moderados da CYP3A

A coadministração do efavirenz (tratamento inicial de 600 mg, uma vez por dia, durante 14 dias), um indutor moderado da CYP3A, com uma dose única de VANFLYTA diminuiu, respetivamente, aproximadamente em 1,81 vezes e 9,7 vezes a C_{max} e a AUC_{inf} do quizartinib, em comparação com VANFLYTA isolado. A C_{max} e a AUC_{inf} do AC886 diminuíram, aproximadamente, em 3,1 vezes e 26 vezes, respetivamente (ver secção 5.2).

A diminuição da exposição ao quizartinib poderá causar uma redução da eficácia. A coadministração de VANFLYTA com indutores potentes ou moderados da CYP3A deve ser evitada.

Exemplos de indutores potentes da CYP3A4 incluem a apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina e certos medicamentos à base de plantas como o hipericão (também conhecido por *Hypericum perforatum*). Exemplos de indutores moderados da CYP3A4 incluem o efavirenz, bosentano, etravirina, fenobarbital e primidona.

Indutores fracos da CYP3A

A coadministração de rufinamida (tratamento inicial de 400 mg, duas vezes por dia, durante 11 dias) com a administração de uma dose única de VANFLYTA em participantes saudáveis diminuiu, respetivamente, aproximadamente 1,24 vezes e 1,52 vezes a C_{max} e a AUC_{inf} do quizartinib, e diminuiu, respetivamente, 1,88 vezes e 2,12 vezes a C_{max} e a AUC_{inf} do metabolito ativo AC886. Não se registaram alterações clinicamente significativas na exposição ao quizartinib com a coadministração do indutor fraco da CYP3A. Não se recomenda a modificação da dose.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A coadministração de VANFLYTA com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT pode aumentar ainda mais a incidência de prolongamento do intervalo QT. Exemplos de medicamentos que prolongam o intervalo QT incluem, mas não se limitam a azóis antifúngicos, ondansetrom, granisetrom, azitromicina, pentamidina, doxiciclina, moxifloxacina, atovaquona, proclorperazina e tacrolimus. Devem tomar-se precauções quando se coadministram medicamentos que prolongam o intervalo QT com VANFLYTA (ver secção 4.4).

Agentes redutores do ácido gástrico

O inibidor da bomba de prótons lansoprazol diminuiu em 1,16 vezes a C_{max} e em 1,05 vezes a AUC_{inf} do quizartinib. Esta diminuição na absorção do quizartinib não foi considerada clinicamente relevante. Não se recomendam modificações da dose.

Efeito de VANFLYTA sobre outros medicamentos

Substratos da glicoproteína-P (gp-P)

A coadministração de quizartinib e de dabigatrano etexilato (um substrato da gp-P) aumentou, respetivamente, em 1,12 vezes e 1,13 vezes a C_{max} do dabigatrano total e do dabigatrano livre e aumentou, respetivamente, em 1,13 vezes e 1,11 vezes a AUC_{inf} do dabigatrano total e do dabigatrano livre (ver secção 5.2). O quizartinib é um inibidor fraco da gp-P, e não se recomendam modificações da dose quando os substratos da gp-P são coadministrados com VANFLYTA.

Substratos da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

Dados *in vitro* indicam que o quizartinib é um inibidor da BCRP. A relevância clínica é, à data, desconhecida. Deve proceder-se com cuidado quando o quizartinib é coadministrado com medicamentos que são substratos da BCRP. Deve ser considerada uma redução de dose do medicamento substrato da BCRP quando utilizado concomitantemente com quizartinib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser submetidas a testes de gravidez no período de 7 dias antes de iniciarem o tratamento com VANFLYTA.

VANFLYTA pode causar lesão embriofetal quando é administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3) e, portanto, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VANFLYTA e, pelo menos, durante 7 meses após a última dose.

Os homens com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VANFLYTA e, pelo menos, durante 4 meses após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de quizartinib em mulheres grávidas é inexistente. Com base em observações em animais, o quizartinib pode causar toxicidade embriofetal quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3).

VANFLYTA não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o quizartinib ou os seus metabolitos ativos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Devido ao potencial para reações adversas graves nos lactentes, as mulheres não podem amamentar durante o tratamento com VANFLYTA e, pelo menos, durante 5 semanas após a última dose (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de quizartinib na fertilidade. Com base em observações em animais, a fertilidade feminina e masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com VANFLYTA (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VANFLYTA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram aumento da alanina aminotransferase (58,9%), diminuição da contagem de plaquetas (40,0%), diminuição da hemoglobina (37,4%), diarreia (37,0%), náuseas (34,0%), dor abdominal (29,4%), cefaleia (27,5%), vômitos (24,5%) e diminuição da contagem de neutrófilos (21,9%).

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou 4 foram diminuição da contagem de plaquetas (40%), diminuição da hemoglobina (35,5%), diminuição da contagem de neutrófilos (21,5%), aumento da alanina aminotransferase (12,1%), bacteriemia (7,2%) e infeções fúngicas (5,7%). As reações adversas graves mais frequentes no braço de VANFLYTA foram neutropenia (3,0%), infeções

fúngicas (2,3%) e infecções herpéticas (2,3%). As reações adversas com evolução fatal foram infecções fúngicas (0,8%) e paragem cardíaca (0,4%).

As reações adversas mais frequentes associadas com a interrupção da dose de VANFLYTA foram neutropenia (10,6%), trombocitopenia (4,5%) e intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (2,6%). As reações adversas mais frequentes associadas com a redução da dose de VANFLYTA foram neutropenia (9,1%), trombocitopenia (4,5%) e intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (3,8%).

A reação adversa mais frequente associada com a descontinuação permanente de VANFLYTA foi trombocitopenia (1,1%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de VANFLYTA foi investigada em QuANTUM-First, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em doentes adultos com LMA FLT3-ITD positiva recentemente diagnosticada.

As reações adversas estão indicadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) do MedDRA. Dentro de cada CSO, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4: Reações adversas

Reação adversa	Todos os graus %	Grau 3 ou 4 %	Categoria de frequência (Todos os graus)
Infeções e infestações			
Infeções das vias respiratórias superiores ^a	18,1	1,9	Muito frequentes
Infeções fúngicas ^b	15,1	5,7	Muito frequentes
Infeções herpéticas ^c	14,0	3,0	Muito frequentes
Bacteriemia ^d	11,3	7,2	Muito frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Trombocitopenia ^e	40,0	40,0	Muito frequentes
Anemia ^e	37,4	35,5	Muito frequentes
Neutropenia ^e	21,9	21,5	Muito frequentes
Pancitopenia	2,6	2,3	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Apetite diminuído	17,4	4,9	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia ^f	27,5	0	Muito frequentes
Cardiopatias			
Paragem cardíaca ^g	0,8	0,4	Pouco frequentes
Fibrilhação ventricular ^g	0,4	0,4	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Epistaxe	15,1	1,1	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais			
Diarreia ^h	37,0	3,8	Muito frequentes
Náuseas	34,0	1,5	Muito frequentes
Dor abdominal ⁱ	29,4	2,3	Muito frequentes
Vómitos	24,5	0	Muito frequentes
Dispepsia	11,3	0,4	Muito frequentes

Reação adversa	Todos os graus %	Grau 3 ou 4 %	Categoria de frequência (Todos os graus)
Afeções hepatobiliares			
Aumento da ALT ^e	58,9	12,1	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema ^j	18,9	0,4	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico			
Prolongamento de QT no eletrocardiograma ^k	14,0	3,0	Muito frequentes

Quimioterapia padrão = citarabina (citosina arabinósido) e antraciclina (daunorrubicina ou idarrubicina).

^a As infecções das vias respiratórias superiores incluem infecção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite, rinite, amigdalite, faringolaringite, faringite bacteriana, amigdalofaringite, faringite viral e sinusite aguda.

^b As infecções fúngicas incluem candidíase oral, aspergilose broncopulmonar, infecção fúngica, candidíase vulvovaginal, infecção por *Aspergillus*, infecção fúngica das vias respiratórias inferiores, infecção fúngica oral, infecção por *Candida*, infecção fúngica cutânea, mucormicose, candidíase orofaríngea, aspergilose oral, infecção fúngica hepática, candidíase hepatoplénica, oncomomicose, fungemia, candidíase sistêmica e micose sistêmica.

^c As infecções herpéticas incluem herpes oral, *Herpes zoster*, infecções por vírus *Herpes*, *Herpes simplex*, infecção pelo herpesvirus humano 6, herpes genital e dermatite herpética.

^d A bacteriemia inclui bacteriemia, bacteriemia por *Klebsiella*, bacteriemia estafilocócica, bacteriemia enterocócica, bacteriemia estreptocócica, bacteriemia relacionada com dispositivos médicos, bacteriemia por *Escherichia*, bacteriemia por *Corynebacterium* e bacteriemia por *Pseudomonas*.

^e Termos baseados em dados laboratoriais.

^f Cefaleia inclui cefaleia, cefaleia de tensão e enxaqueca.

^g Um indivíduo teve dois acontecimentos (fibrilhação ventricular e paragem cardíaca).

^h Diarreia inclui diarreia e diarreia hemorrágica.

ⁱ Dor abdominal inclui dor abdominal, dor na região superior do abdómen, desconforto abdominal, dor na região inferior do abdómen e dor gastrointestinal.

^j Edema inclui edema periférico, edema da face, edema, sobrecarga hídrica, edema generalizado, tumefação periférica, edema localizado e tumefação da face.

^k QT prolongado no eletrocardiograma inclui QT prolongado no eletrocardiograma e intervalo QT anormal no eletrocardiograma.

Descrição de reações adversas selecionadas

Cardiopatias

O quizartinib prolonga o intervalo QT no ECG. As reações adversas emergentes do tratamento com prolongamento do intervalo QT de qualquer grau foram notificadas em 14,0% dos doentes tratados com VANFLYTA e 3,0% dos doentes tiveram reações de Grau 3 ou de maior gravidade. O prolongamento de QT foi associado com a redução da dose em 10 (3,8%) doentes, com a interrupção da dose em 7 (2,6%) doentes e com descontinuação em 2 (0,8%) doentes. Ocorreu QTcF > 500 ms em 2,3% dos doentes, com base numa revisão central de dados eletrocardiográficos. Dois (0,8%) doentes tratados com VANFLYTA tiveram paragem cardíaca com fibrilhação ventricular registada, um com evolução fatal, ambos no enquadramento de hipocaliemia grave. Devem realizar-se eletrocardiogramas, monitorização e correção da hipocaliemia e da hipomagnesemia, antes e durante o tratamento com VANFLYTA. Para a modificação da dose em doentes com prolongamento do intervalo QT, ver secção 4.2.

Outras populações especiais

Idosos

Ocorreram infecções fatais mais frequentemente com quizartinib em doentes idosos (ou seja, com mais de 65 anos), em comparação com doentes mais jovens (13% vs. 5,7%), especialmente no período inicial de tratamento.

Os doentes com mais de 65 anos de idade devem ser monitorizados cuidadosamente para despistar a ocorrência de infecções graves durante a indução.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto conhecido para sobredosagens com VANFLYTA. No caso de uma sobredosagem substancial, devem ser implementadas medidas de suporte conforme necessárias, com interrupção do tratamento, avaliação da hematologia e monitorização eletrocardiográfica, além de atenção aos eletrólitos séricos e medicamentos concomitantes que possam predispor os doentes a prolongamento do intervalo QT e/ou a *torsade de pointes*. Os doentes devem ser controlados com cuidados sintomáticos e de suporte (ver secções 4.2 e 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros inibidores das proteínas cinases, código ATC: L01EX11

Mecanismo de ação

O quizartinib é um inibidor do recetor tirosina cinase FLT3. O quizartinib e o seu principal metabolito, AC886, ligam-se competitivamente à bolsa de ligação da adenosina trifosfato (ATP) do FLT3 com elevada afinidade. O quizartinib e o AC886 inibem a atividade da cinase FLT3, prevenindo a autofosforilação do recetor, inibindo assim, a subsequente sinalização a jusante do recetor FLT3 e bloqueando a proliferação celular dependente da FLT3-ITD.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

A análise da exposição-resposta do QuANTUM-First previu um prolongamento do intervalo QTcF, dependente da concentração, de 24,1 ms [limite superior do intervalo de confiança (IC) bilateral de 90%: 26,6 ms] na C_{max} no estado de equilíbrio do quizartinib (53 mg), durante a terapêutica de manutenção.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do quizartinib vs. placebo foram investigadas num estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, o QuANTUM-First. O estudo incluiu 539 doentes adultos, entre os 18 e os 75 anos de idade (25% tinham 65 anos ou mais), que tinham sido recentemente diagnosticados com LMA FLT3-ITD positiva, determinada prospetivamente por um ensaio num estudo clínico. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber VANFLYTA 35,4 mg uma vez por dia (n = 268) ou placebo (n = 271), durante duas semanas, em cada ciclo, em associação com quimioterapia padrão (indução seguida de consolidação para os doentes respondedores), seguida de terapêutica de manutenção com VANFLYTA como agente único (26,5 mg uma vez por dia, durante duas semanas, e 53 mg uma vez por dia, daí em diante) ou com placebo durante um máximo de 36 ciclos (28 dias/ciclo).

Os doentes receberam até 2 ciclos de quimioterapia de indução com daunorrubicina nos dias 1, 2 e 3 ou idarrubicina nos dias 1, 2 e 3 e citarabina durante 7 dias, seguidos de terapêutica pós-remissão que consistiu num máximo de 4 ciclos de quimioterapia de consolidação e/ou de TCEH. A quimioterapia de consolidação consistiu em citarabina nos dias 1, 3 e 5. Os doentes que foram submetidos a TCEH

pararam de receber o tratamento em estudo 7 dias antes do início de um regime de condicionamento. Queira consultar o Resumo das Características do Medicamento da daunorrubicina, da idarrubicina e da citarabina para ver as recomendações sobre a posologia.

Os dois grupos de tratamento aleatorizado estavam bem equilibrados relativamente às características demográficas, características da doença e fatores de estratificação no início do estudo. A idade mediana dos 539 doentes era de 56 anos (intervalo 20-75 anos), tendo 26,1% dos doentes no braço do quizartinib e 24% dos doentes no braço do placebo 65 anos ou mais; 54,5% eram do sexo feminino e 45,5% eram do sexo masculino; 59,7% eram de raça branca, 29,3% eram de raça asiática, 1,3% eram de raça negra ou afro-americana e 9,7% eram de outras raças. Oitenta e quatro por cento dos doentes tinham um estado de desempenho inicial segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. A maioria dos doentes (72,4%) tinha um estado de risco citogenético intermédio no início do estudo. A frequência de alelos de variantes (FAV) do FLT3-ITD era de 3-25% em 35,6% dos doentes, superior a 25-50% em 52,1% dos doentes e superior a 50% em 12,1% dos doentes.

O parâmetro primário da eficácia foi a sobrevida global (*overall survival* - OS) definida como o período de tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS no braço do quizartinib (ver a Tabela 5 e Figura 1). O período de tempo de seguimento mediano do estudo foi de 39,2 meses.

Observou-se uma diferença entre o braço do quizartinib vs. o braço do placebo nas estimativas das taxas de sobrevida (IC 95%) nos pontos de referência temporais de 12, 24, 36 e 48 meses (ver a Tabela 5).

A taxa de remissão completa (RC) [IC 95%] para o quizartinib foi de 54,9% (147/268) [48,7; 60,9] vs. 55,4% (150/271) [49,2; 61,4] para o placebo.

Tabela 5: Resultados da eficácia do QuANTUM-First (população com intenção de tratar)

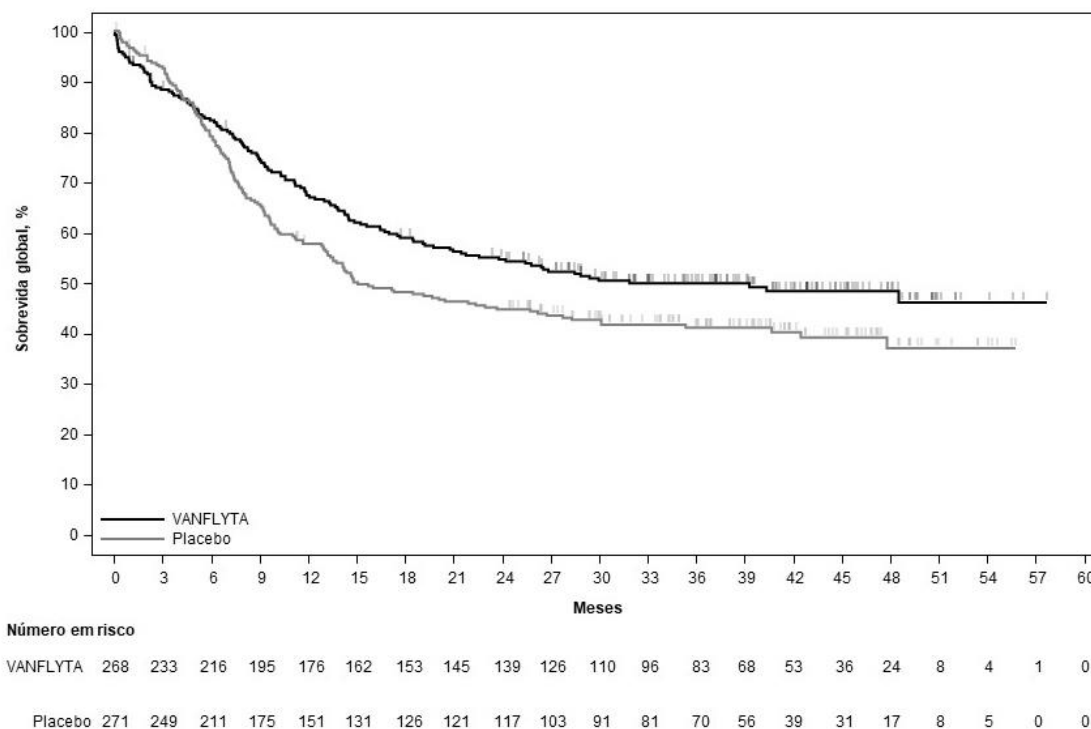
	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
OS (meses)		
Mediana (IC 95%) ^a	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR ^b relativa ao placebo (IC 95%)	0,776 (0,615; 0,979)	
valor de <i>p</i> (teste de <i>log-rank</i> estratificado bilateral)	0,0324	
Taxa de OS (%) (IC 95%) ^a		
12 meses	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 meses	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 meses	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 meses	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

^a Estimativa de Kaplan-Meier

^b A razão de risco (*Hazard Ratio* - HR) baseou-se no modelo de regressão de Cox estratificado.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier relativas à sobrevida global no QuANTUM-First



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com VANFLYTA em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da leucemia mieloide aguda (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do quizartinib e do seu metabolito ativo, AC886, foi avaliada em voluntários adultos saudáveis (dose única) e em doentes com LMA recentemente diagnosticada (estado de equilíbrio).

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do quizartinib da formulação em comprimidos foi de 71%. Após administração oral em condições de jejum em indivíduos saudáveis, o tempo até à concentração máxima (t_{max} mediano) do quizartinib e do AC886, determinado pós-dose, foi aproximadamente, de 4 horas (intervalo de 2 a 8 horas) e de 5 a 6 horas (intervalo de 4 a 120 horas), respetivamente.

A administração de quizartinib com alimentos em indivíduos saudáveis, diminuiu a C_{max} em 1,09 vezes, aumentou a AUC_{inf} em 1,08 vezes e atrasou o t_{max} do quizartinib em duas horas. Não se consideraram estas alterações na exposição clinicamente relevantes. VANFLYTA pode ser administrado com ou sem alimentos.

Com base em modelos farmacocinéticos populacionais em doentes recentemente diagnosticados com LMA, com 35,4 mg/dia, estimou-se que a média geométrica (CV%) da C_{max} do quizartinib e do AC886, no estado de equilíbrio durante a terapêutica de indução, foi de 140 ng/ml (71%) e de 163 ng/ml (52%), respetivamente, e a média geométrica (CV%) da AUC_{0-24h} foi de 2680 ng•h/ml (85%) e de 3590 ng•h/ml (51%), respetivamente.

Durante a terapêutica de consolidação com 35,4 mg/dia, estimou-se que a média geométrica (CV%) da C_{max} do quizartinib e do AC886, no estado de equilíbrio, foi de 204 ng/ml (64%) e de 172 ng/ml

(47%), respetivamente, e a média geométrica (CV%) da AUC_{0-24h} foi de 3930 ng•h/ml (78%) e de 3800 ng•h/ml (46%), respetivamente.

Durante a terapêutica de manutenção com 53 mg/dia, estimou-se que a média geométrica (CV%) da C_{max} do quizartinib e do AC886, no estado de equilíbrio, foi de 529 ng/ml (60%) e de 262 ng/ml (48%), respetivamente, e a média geométrica (CV%) da AUC_{0-24h} foi de 10 200 ng•h/ml (75%) e de 5790 ng•h/ml (46%), respetivamente.

Distribuição

A ligação *in vitro* do quizartinib e do AC886 às proteínas plasmáticas humanas foi superior ou igual a 99%.

A razão sangue-plasma do quizartinib e do AC886 é dependente da concentração, indicando saturação da distribuição nos eritrócitos. Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, a razão sangue-plasma é, aproximadamente, de 1,3 para o quizartinib e, aproximadamente, de 2,8 para o AC886. A razão sangue-plasma do AC886 também é dependente do hematócrito, com uma tendência para aumentar com níveis mais elevados do hematócrito.

A média geométrica (CV%) do volume de distribuição do quizartinib em indivíduos saudáveis, foi estimada como sendo de 275 l (17%).

Biotransformação

O quizartinib é metabolizado *in vitro* principalmente pela CYP3A4 e pela CYP3A5, através de vias oxidativas que produzem o metabolito ativo AC886, o qual é ulteriormente metabolizado pela CYP3A4 e pela CYP3A5. A razão da AUC_{0-24h} do AC886-quizartinib no estado de equilíbrio, durante a terapêutica de manutenção, foi de 0,57.

Eliminação

As semividas ($t_{1/2}$) médias (DP) efetivas do quizartinib e do AC886 são, respetivamente, de 81 horas (73) e de 136 horas (113), em doentes com LMA recentemente diagnosticada. As razões de acumulação médias (DP) (AUC_{0-24h}) do quizartinib e do AC886 foram, respetivamente, de 5,4 (4,4) e de 8,7 (6,8).

O quizartinib e os seus metabolitos são eliminados principalmente pela via hepatobiliar, sendo a excreção efetuada sobretudo através das fezes (76,3% da dose radioativa administrada por via oral). O quizartinib inalterado representou, aproximadamente, 4% da dose radioativa administrada por via oral nas fezes. A excreção renal é uma via menor de eliminação da dose radioativa administrada (< 2%).

A média geométrica (CV%) da depuração corporal total (CL) do quizartinib em indivíduos saudáveis foi estimada como sendo de 2,23 l/hora (29%).

Linearidade/não linearidade

O quizartinib e o AC886 apresentaram uma cinética linear no intervalo de doses de 26,5 mg a 79,5 mg, em indivíduos saudáveis, e de 17,7 mg a 53 mg em doentes com LMA.

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

A idade (18 a 91 anos), raça, sexo, peso corporal ou compromisso renal (CL_{cr} de 30 a 89 ml/min, estimada pelo método de Cockcroft-Gault) não tiveram um efeito clinicamente significativo sobre a exposição ao quizartinib e AC886, numa análise farmacocinética populacional.

Estudos de interação com outros medicamentos

Transportadores

Estudos *in vitro* demonstraram que o quizartinib é um substrato da gp-P, mas não da BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ou MRP2. O AC886 é um substrato da BCRP, mas não dos OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ou MRP2. Contudo, a administração de uma dose única de quizartinib com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A e da gp-P, aumentou aproximadamente em 1,17 vezes a $C_{\max}$ do quizartinib, sugerindo que o efeito da gp-P é mínimo. Como é necessário um ajuste posológico para os inibidores potentes da CYP3A concomitantes, muitos dos quais também inibem a gp-P, não é necessário um ajuste posológico específico para os inibidores da gp-P.

Substratos da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

O quizartinib inibe a BCRP com uma IC_{50} estimada de 0,813 μM , *in vitro*. Uma vez que não estão disponíveis dados clínicos, não se pode excluir a possibilidade de o quizartinib poder inibir este transportador com as doses recomendadas.

Substratos da uridina difosfato glucoronosiltransferases (UGT)1A1

O quizartinib inibe a UGT1A1 com um K_i *in vitro* estimado de 0,78 μM . De acordo com uma análise farmacocinética de base fisiológica (PBPK), previu-se que o quizartinib aumentou a $C_{\max}$ e a AUC_{inf} do raltegravir (um substrato da UGT1A1) em 1,03 vezes, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Populações especiais

Compromisso hepático

Num estudo de fase 1 de dose única (26,5 mg), avaliou-se a farmacocinética do quizartinib e do AC886 em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) e comparou-se com a farmacocinética em indivíduos com função hepática normal. A exposição ($C_{\max}$ e AUC_{inf}) do quizartinib e do AC886 foi semelhante (diferença $\leq 30\%$) em todos os grupos. A ligação das proteínas ao quizartinib e ao AC886 não é afetada pelo compromisso da função hepática. Por conseguinte, o compromisso hepático não teve um efeito clinicamente significativo sobre a exposição do quizartinib e do AC886.

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

Os doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) não foram incluídos nos estudos clínicos e, por conseguinte, não se recomenda a utilização de VANFLYTA nestes doentes.

Compromisso renal

Uma análise farmacocinética populacional em doentes com LMA, com compromisso renal ligeiro a moderado (CL_{Cr} de 30 a 89 ml/min), revelou que a função renal não afetou a depuração do quizartinib e do AC886. Por conseguinte, o compromisso renal ligeiro e moderado não teve um efeito clinicamente significativo sobre a exposição ao quizartinib e AC886. Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Os doentes com compromisso renal grave ($CL_{\text{Cr}} < 30$ ml/min) não foram incluídos nos estudos clínicos e, por conseguinte, não se recomenda a utilização de VANFLYTA nestes doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de genotoxicidade, o quizartinib foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana, mas não num ensaio de mutação de células de mamíferos (timidina cinase de linfoma de rato) ou num ensaio de mutação em roedores transgénicos *in vivo*. O quizartinib não foi clastogénico e não induziu poliploidia num ensaio de aberração cromossómica, e não foi clastogénico ou aneugénico num ensaio de micronúcleos de medula óssea de rato de dose única. Um ensaio de micronúcleos de

medula óssea *in vivo* em ratos foi equívoco após 28 dias de administração repetida da dose. Após uma dose única mais elevada, o resultado foi negativo.

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com o quizartinib. Contudo, observaram-se resultados adversos em sistemas reprodutivos de machos e fêmeas em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos. Em ratos fêmea, observaram-se quistos ovários e modificações da mucosa vaginal com doses, aproximadamente, 10 vezes superiores à dose humana recomendada (DHR), com base na AUC. Os resultados em macacos fêmea incluíram atrofia do útero, ovário e vagina, observada com doses, aproximadamente, 0,3 vezes superiores à DHR, com base na AUC. Os níveis sem efeitos adversos observáveis correspondentes (NOAELs) para estas alterações foram 1,5 vezes e 0,1 vezes superiores à DHR, respetivamente, com base na AUC. Em ratos macho, observou-se degenerescência dos túbulos seminíferos testiculares e incapacidade de libertação de esperma com doses, aproximadamente, 8 vezes superiores à DHR, com base na AUC. Os resultados em macacos macho incluíram depleção de células germinais nos testículos observada com doses, aproximadamente, 0,5 vezes superiores à DHR, com base na AUC. Os NOAELs correspondentes para estas alterações foram, respetivamente, 1,4 vezes e 0,1 vezes superiores à DHR, com base na AUC. Após um período de recuperação de quatro semanas, todas estas observações, exceto as modificações da mucosa vaginal em ratos fêmea, foram reversíveis.

Em estudos de toxicidade embriofetal, observou-se letalidade embriofetal e aumento das perdas pós-implantação com doses tóxicas para a mãe. Observou-se fetotoxicidade (pesos fetais mais baixos, efeitos na ossificação esquelética) e teratogenicidade (anomalias fetais incluindo edema) com doses, aproximadamente, 3 vezes superiores à DHR, com base na AUC. O NOAEL foi 0,5 vezes superior à DHR, com base na AUC. O quizartinib é considerado potencialmente teratogénico.

Estudos de toxicologia animal

Em estudos de toxicidade de dose repetida, observou-se toxicidade a nível dos órgãos hematopoiéticos e linfoides, incluindo hipocelularidade diminuída da medula óssea e das células do sangue periférico, toxicidade hepática incluindo elevação das aminotransferases, necrose hepatocelular e deposição de cristais birrefringentes (cães) e toxicidade renal, incluindo basofilia tubular e deposição de cristais birrefringentes (ratos macho). Estas alterações foram notificadas como sendo, aproximadamente, 0,4 vezes, 0,4 vezes e 9 vezes superiores à DHR com base na AUC, respetivamente. Os NOAELs correspondentes foram, aproximadamente, 0,1 vezes, 0,1 vezes e 1,5 vezes superiores à DHR, com base na AUC, respetivamente.

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o quizartinib pode constituir um risco para o compartimento aquático.

Estudos de farmacologia de segurança em animais e *in vitro*

Nos estudos de farmacologia de segurança cardiovascular conduzidos em macacos cinomolgos, o quizartinib causou prolongamento de QT em doses, aproximadamente, 2 vezes superiores à DHR de 53 mg/dia, com base na C_{max} . O NOAEL foi, aproximadamente, 0,4 vezes superior à DHR, com base na C_{max} . O quizartinib inibiu principalmente a I_{Ks} com uma inibição máxima de 67,5% a 2,9 μM . A inibição máxima da I_{Ks} pelo AC886 foi de 26,9% a 2,9 μM . O quizartinib e o AC886 a 3 μM inibiram de forma estatisticamente significativa as correntes de hERG, respetivamente, em 16,4% e 12,0%. Nem o quizartinib ou o AC866 inibiram as I_{Na} , I_{Na-L} e I_{Ca-L} em qualquer uma das concentrações testadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Hidroxiopropilbetadex
Celulose microcristalina (E460)
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose (E464)
Talco (E553b)
Triacetina (E1518)
Dióxido de titânio (E171)

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Hidroxiopropilbetadex
Celulose microcristalina (E460)
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose (E464)
Talco (E553b)
Triacetina (E1518)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados para dose unitária de alumínio/alumínio.

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens exteriores contendo 14 x 1 ou 28 x 1 comprimidos revestidos por película.

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens exteriores contendo 14 x 1, 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1768/001-005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de novembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de VANFLYTA em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educativo tem por objetivo reforçar a consciencialização do prescriptor e do doente/prestador de cuidados para o risco de RAMs graves relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc, assim como as ações a adotar para minimizar a ocorrência do risco em doentes a receber VANFLYTA.

O Titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado-Membro no qual VANFLYTA é comercializado, todos os profissionais e doentes/prestadores de cuidados que se prevê virem a

prescrever, dispensar e utilizar VANFLYTA têm acesso a/é-lhes fornecido o seguinte pacote educativo:

- Material educativo para o médico
- Pacote informativo para o doente

Material educativo para o médico:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para os profissionais de saúde

O guia para os profissionais de saúde irá conter os seguintes elementos chave:

- o Descrição de RAMs graves relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc que ocorreram com o quizartinib
- o Descrição detalhada do regime posológico recomendado para VANFLYTA: dose inicial e critérios para o escalonamento da dose
- o Descrição detalhada da interrupção da dose, redução da dose, e descontinuação do tratamento com VANFLYTA com base na duração do intervalo QTc
- o Modificação da dose de VANFLYTA para utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A
- o Gestão de outras comedicações conhecidas por causarem o prolongamento de QT
- o Frequência da monitorização do ECG
- o Monitorização e gestão dos eletrólitos séricos

Pacote informativo para o doente:

- Folheto informativo
- Cartão do doente

O cartão do doente irá conter os seguintes elementos chave:

- o Uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde de que o tratamento com VANFLYTA poderá aumentar o risco de RAMs graves relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc
- o Informação importante para os profissionais de saúde não envolvidos nos cuidados regulares do doente sobre a gestão do doente relacionada com o prolongamento de QTc
- o Informação importante para os doentes/prestadores de cuidados sobre os sinais ou sintomas de RAMs graves relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc e sobre quando procurar a assistência de um profissional de saúde
- o Informação de contacto do prescritor de VANFLYTA

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película
quizartinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 17,7 mg de quizartinib (sob a forma de dicloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 x 1 comprimidos revestidos por película

28 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/23/1768/001 14 x 1 comprimidos revestidos por película
EU1/23/1768/002 28 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

vanflyta 17,7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos
quizartinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi-Sankyo (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película
quizartinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 26,5 mg de quizartinib (sob a forma de dicloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 x 1 comprimidos revestidos por película

28 x 1 comprimidos revestidos por película

56 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich, Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/23/1768/003 14 x 1 comprimidos revestidos por película
EU1/23/1768/004 28 x 1 comprimidos revestidos por película
EU1/23/1768/005 56 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

vanflyta 26,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos
quizartinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi-Sankyo (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

CARTÃO DO DOENTE

CARTÃO DO DOENTE

VANFLYTA

quizartinib

- Mantenha este cartão sempre consigo.
- Este cartão contém informação de segurança importante que deve saber antes de tomar VANFLYTA e durante o tratamento com VANFLYTA.
- Mostre este cartão a qualquer médico, farmacêutico ou cirurgião antes de qualquer intervenção médica ou tratamento.

Informação sobre o doente

Nome do doente:

Data de nascimento:

Em caso de emergência, queira contactar:

Nome:

Número de telefone:

Informação sobre o tratamento

(A ser completado pelo médico ou pelo doente)

VANFLYTA foi prescrito numa dose de: mg, uma vez por dia

Iniciado em: /(mm/aa)

Informações sobre o prescritor

(A ser completado pelo médico ou pelo doente)

Para obter mais informações ou em caso de emergência, queira contactar:

Nome do médico:

Número de telefone:

Informação importante destinada ao doente

VANFLYTA pode causar uma atividade elétrica anormal no seu coração chamada ‘intervalo QT prolongado’, que pode dar origem a perturbações do ritmo do coração com risco de vida. Por conseguinte, é muito importante efetuar uma verificação regular da atividade elétrica do seu coração com um eletrocardiograma (ECG).

Contacte imediatamente o seu médico se:

- Tiver uma sensação de tonturas, atordoamento ou de que vai desmaiar.
- Sentir uma alteração no ritmo do coração, p. ex., palpitações ou uma anomalia na sua pulsação. Poderá sentir o seu coração a bater com demasiada rapidez, mas também poderá sentir uma alteração que não é muito específica ou que é vaga.
- Desmaiar ou perder a consciência, mesmo se tiver sido apenas durante um período de tempo muito curto, p. ex., segundos.
- Tiver diarreia ou vómitos, ou se for incapaz de comer ou beber líquidos em quantidades suficientes.
- Sentir qualquer outra alteração súbita no seu bem-estar.
- Os seus medicamentos foram alterados por um médico diferente do médico que receitou VANFLYTA.

Consulte primeiro o seu médico antes de tomar VANFLYTA com quaisquer outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou suplementos, já que estes poderão aumentar o risco de desenvolver um prolongamento do intervalo QT.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

Informação importante para os profissionais de saúde

VANFLYTA está associado ao prolongamento do intervalo QT, o qual poderá aumentar o risco de arritmias ventriculares ou de *torsade de pointes*.

- Interrompa VANFLYTA se o QTcF for ≥ 501 ms e descontinue permanentemente se estiver associado a *torsade de pointes*, taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia potencialmente fatal. VANFLYTA é contraindicado em doentes com síndrome de QT longo congénito.
- Durante o tratamento com VANFLYTA, verifique os eletrólitos séricos e corrija qualquer hipocaliemia e hipomagnesemia, se necessário.
- Evite medicamentos não essenciais que prolonguem o intervalo QT. Se não for possível evitá-los, monitore frequentemente o ECG.
- A dose de VANFLYTA deverá ser reduzida quando utilizado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A.

Para mais informações, ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM).

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o Folheto Informativo do Doente.

Daiichi-Sankyo (logótipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película quizartinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é VANFLYTA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VANFLYTA
3. Como tomar VANFLYTA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VANFLYTA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VANFLYTA e para que é utilizado

O que é VANFLYTA

VANFLYTA contém a substância ativa quizartinib. É um tipo de medicamento para o cancro chamado “inibidor das proteínas cinases”. O medicamento é utilizado juntamente com quimioterapia para tratar adultos com leucemia mieloide aguda (LMA, um tipo de cancro do sangue), com uma mutação (alteração) no gene FLT3 chamada “FLT3-ITD”. O tratamento com VANFLYTA também poderá ser continuado após um transplante de medula óssea quando os doentes estiverem suficientemente recuperados.

O seu médico irá analisar antecipadamente as suas células cancerígenas para ver se existem alterações no gene FLT3, para ver se encontram mutações FLT3-ITD, de modo a assegurar-se que VANFLYTA é adequado para si.

Como atua VANFLYTA

Na LMA, o organismo produz uma grande quantidade de glóbulos brancos anormais que não amadurecem para se transformarem em células saudáveis. VANFLYTA atua bloqueando a ação de proteínas chamadas “tirosina cinases” nestas células anormais. Isto abrandando a divisão e crescimento descontrolado das células anormais e ajuda as células imaturas a se desenvolverem em células normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar VANFLYTA

Não tome VANFLYTA

- se tem alergia ao quizartinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ter uma alergia, consulte o seu médico.
- se nasceu com um problema de coração chamado “síndrome de QT longo” (atividade elétrica anormal do coração que afeta o seu ritmo).
- se estiver a amamentar (ver “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar VANFLYTA:

- se tem ou teve qualquer problema de coração, incluindo arritmia (um ritmo anormal do coração), enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) nos últimos 6 meses, insuficiência cardíaca congestiva (o coração não consegue bombear suficientemente), angina de peito não controlada (dor no peito) ou hipertensão não controlada (tensão arterial demasiado elevada).
- se lhe foi dito que tem níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue.
- se estiver a tomar medicamentos que podem prolongar o intervalo QT (ritmo cardíaco irregular; ver “Outros medicamentos e VANFLYTA”).
- se estiver a tomar inibidores fortes da CYP3A (ver “Outros medicamentos e VANFLYTA”).
- se tem ou tiver tido febre, tosse, dor no peito, falta de ar, cansaço ou dor ao urinar.

Monitorização durante o tratamento com VANFLYTA

Análises ao sangue

O seu médico efetuará análises regulares ao sangue durante o tratamento com VANFLYTA para verificar as suas células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) e os eletrólitos (saís como o sódio, potássio, magnésio, cálcio, cloreto e bicarbonato no sangue). O seu médico irá verificar os seus eletrólitos com maior frequência se tiver diarreia ou vômitos.

Eletrocardiograma

Antes e durante o seu tratamento, o seu médico controlará o seu coração com um eletrocardiograma (ECG) para se assegurar que o seu coração está a funcionar normalmente. Os ECG serão efetuados semanalmente, no início, e com uma frequência menor daí em diante, conforme decidido pelo seu médico. O seu médico irá verificar o seu coração com maior frequência se estiver a tomar outros medicamentos que prolongam o intervalo QT (ver “Outros medicamentos e VANFLYTA”).

Infeções em doentes com idade superior a 65 anos

Os doentes idosos apresentam um risco aumentado de infeções muito graves, em comparação com doentes mais jovens, especialmente no período inicial de tratamento. Se tem mais de 65 anos de idade, será cuidadosamente monitorizado para despistar a ocorrência de infeções graves durante a indução.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não existe informação suficiente sobre a sua utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e VANFLYTA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, vitaminas, antiácidos (medicamentos para a azia e para a acidez do estômago) e suplementos à base de plantas. Isto porque alguns medicamentos podem afetar o modo como VANFLYTA atua.

Os seguintes medicamentos, em particular, poderão aumentar o risco de ter efeitos indesejáveis com VANFLYTA ao aumentar os níveis deste medicamento no sangue:

- certos medicamentos utilizados para tratar infeções por fungos - como o itraconazol, posaconazol ou voriconazol;
- certos antibióticos - como a claritromicina ou a telitromicina;
- nefazodona, um medicamento utilizado para tratar a depressão *major*.

Os seguintes medicamentos poderão reduzir a eficácia de VANFLYTA:

- certos medicamentos utilizados para tratar a tuberculose - como a rifampicina;
- certos medicamentos utilizados para tratar convulsões ou a epilepsia - como a carbamazepina, primidona, fenobarbital ou fenitoína;
- certos medicamentos para tratar o cancro da próstata – tais como a apalutamida e a enzalutamida;
- mitotano – um medicamento utilizado para o tratamento dos sintomas de tumores das glândulas suprarrenais;
- bosentano - um medicamento utilizado para tratar a pressão elevada do sangue nos pulmões (hipertensão arterial pulmonar);
- hipericão (*Hypericum perforatum*) – um produto à base de plantas utilizado para a ansiedade e a depressão ligeira.

Certos medicamentos usados para tratar o VIH podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis (p. ex., o ritonavir) ou reduzir a eficácia (p. ex., o efavirenz ou a etravirina) de VANFLYTA.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A coadministração de VANFLYTA com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT pode aumentar ainda mais o risco de prolongamento do intervalo QT. Exemplos de medicamentos que prolongam o intervalo QT incluem, mas não se limitam a azóis antifúngicos, ondansetrom, granisetrom, azitromicina, pentamidina, doxiciclina, moxifloxacina, atovaquona, proclorperazina e tacrolimus.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não deve tomar VANFLYTA durante a gravidez. Isto porque pode ser prejudicial para o feto. As mulheres com capacidade para engravidar devem fazer um teste de gravidez no período de 7 dias antes de tomar este medicamento.

As mulheres deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com VANFLYTA e durante, pelo menos, 7 meses depois de parar o tratamento. Os homens deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com VANFLYTA e durante, pelo menos, 4 meses depois de parar o tratamento.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com VANFLYTA e, pelo menos, durante 5 semanas após parar o tratamento. Isto porque não se sabe se VANFLYTA passa para o leite materno (ver “Não tome VANFLYTA”).

Se está a amamentar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Fertilidade

VANFLYTA pode diminuir a fertilidade em mulheres e homens. Fale sobre este assunto com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que VANFLYTA tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar VANFLYTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de VANFLYTA deve tomar

O seu médico ou farmacêutico dir-lhe-á exatamente que quantidade de VANFLYTA deve tomar. Não mude a sua dose nem pare de tomar VANFLYTA sem falar primeiro com o seu médico.

Normalmente, começará a tomar 35,4 mg (dois comprimidos de 17,7 mg), uma vez por dia, durante 2 semanas, durante cada ciclo de quimioterapia. A dose máxima recomendada é de 53 mg, uma vez por dia.

O seu médico pode iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de um comprimido de 17,7 mg, uma vez por dia, se estiver a tomar determinados medicamentos.

Após ter concluído a sua quimioterapia, o seu médico pode alterar a sua dose para um comprimido de 26,5 mg, uma vez por dia, durante 2 semanas, e depois aumentar a sua dose para 53 mg (dois comprimidos de 26,5 mg), uma vez por dia daí em diante, dependendo de como responde a VANFLYTA.

O seu médico pode interromper temporariamente o tratamento ou alterar a sua dose com base nas análises ao sangue, nos efeitos indesejáveis ou noutros medicamentos que possa estar a tomar.

O seu médico descontinuará o seu tratamento se for receber um transplante de células estaminais. O seu médico irá dizer-lhe quando deverá parar de tomar o seu medicamento e quando deverá reiniciá-lo.

Ao tomar este medicamento

- Tome VANFLYTA por via oral, com ou sem alimentos.
- Tome VANFLYTA, aproximadamente, à mesma hora todos os dias. Isto ajudará a lembrar-se de tomar o seu medicamento.
- Se vomitar depois de tomar este medicamento, não tome mais comprimidos até à dose programada seguinte.

Durante quanto tempo tem de tomar VANFLYTA

Continue a tomar VANFLYTA enquanto o seu médico lhe disser para o fazer. O seu médico monitorizará regularmente a sua doença para verificar se o tratamento continua a funcionar.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a duração do seu tratamento com VANFLYTA, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais VANFLYTA do que deveria

Se tomar acidentalmente mais comprimidos do que deveria, ou se alguém tomar acidentalmente o seu medicamento, fale com um médico imediatamente ou dirija-se a um hospital e leve este folheto informativo consigo. Pode ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar VANFLYTA

No caso de se ter esquecido de tomar VANFLYTA, tome-o o mais rapidamente possível no mesmo dia. Tome a sua dose seguinte à hora habitual no dia seguinte.

Não tome uma dose adicional (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar VANFLYTA

A interrupção do seu tratamento com VANFLYTA pode piorar a sua doença. Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar os seguintes efeitos indesejáveis:

- sensação de tonturas, atordoamento ou que vai desmaiar. Estes podem ser sinais de um problema no coração chamado “intervalo QT prolongado” (atividade elétrica anormal do coração que afeta o seu ritmo).
- febre, tosse, dor no peito, falta de ar, cansaço ou dor ao urinar. Estes podem ser sinais de uma infeção ou de neutropenia febril (contagens baixas de glóbulos brancos no sangue com febre).

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Aumento da alanina aminotransferase (resultados anormais das enzimas do fígado)
- Trombocitopenia (níveis baixos de plaquetas no sangue)
- Anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos)
- Neutropenia (níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos)
- Diarreia
- Náuseas (enjoo)
- Dor abdominal (de estômago)
- Dores de cabeça
- Vômitos
- Edema (inchaço da face, braços e pernas)
- Infeções das vias respiratórias superiores (infeções no nariz e garganta)
- Diminuição do apetite
- Epistaxe (hemorragias graves do nariz)
- Infeções por fungos
- Infeções por herpes
- Dispepsia (indigestão)
- Bacteriemia (bactérias presentes no sangue)

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Pancitopenia (níveis baixos de todos os tipos de células do sangue)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Paragem cardíaca (o coração para de bater)
- Fibrilhação ventricular (contrações descoordenadas, perigosas e irregulares das câmaras inferiores do coração)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VANFLYTA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou se observar sinais de manipulação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VANFLYTA

- A substância ativa é o quizartinib.
VANFLYTA 17,7 mg: Cada comprimido revestido por película contém 17,7 mg de quizartinib (sob a forma de dicloridrato).
VANFLYTA 26,5 mg: Cada comprimido revestido por película contém 26,5 mg de quizartinib (sob a forma de dicloridrato).
- Os outros componentes são:
VANFLYTA 17,7 mg:
Núcleo do comprimido: Hidroxipropilbetadex, celulose microcristalina, estearato de magnésio
Revestimento por película: Hipromelose, talco, triacetina, dióxido de titânio
VANFLYTA 26,5 mg:
Núcleo do comprimido: Hidroxipropilbetadex, celulose microcristalina, estearato de magnésio
Revestimento por película: Hipromelose, talco, triacetina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo

Qual o aspeto de VANFLYTA e conteúdo da embalagem

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são brancos, redondos, com 'DSC 511' num dos lados, e são apresentados em embalagens exteriores contendo 14 x 1 ou 28 x 1 comprimidos revestidos por película, em blisters perfurados para dose unitária de alumínio/alumínio.

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são amarelos, redondos, com ‘DSC 512’ num dos lados, e são apresentados em embalagens exteriores contendo 14 x 1, 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados para dose unitária de alumínio/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

Fabricante

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.