

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES
PROFESSIONNELS DE SANTE CONCERNANT
LES RISQUES GRAVES ASSOCIÉS À VANFLYTA®

VANFLYTA®

Quizartinib (sous forme de dichlorhydrate)
(Inhibiteur de protéine kinase)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM // Version 1 // Avril 2024

Cette brochure se concentre sur des effets indésirables spécifiques de VANFLYTA® : Effets indésirables graves liés à l'allongement de l'intervalle QTc.

- » VANFLYTA® est associé à un allongement de l'intervalle QT. L'allongement de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmie ventriculaire ou de torsade de pointes. Dans l'étude clinique pivot de phase 3, deux patients (0,8 %) traités par VANFLYTA® ont subi un arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire enregistrée, dont l'un a eu une issue fatale, dans les deux cas dans un contexte d'hypokaliémie sévère.
- » VANFLYTA® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital.
- » VANFLYTA® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque important d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou importante (par ex, antécédents de bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (sans stimulateur cardiaque), infarctus du myocarde dans les 6 mois, angine de poitrine non contrôlée, hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'arythmie ventriculaire cliniquement pertinente ou de torsade de pointes, et patients recevant des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QT).
- » Des ECG doivent être réalisés et les anomalies électrolytiques doivent être corrigées avant l'instauration du traitement.
- » Ne pas commencer le traitement par VANFLYTA® si l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) est supérieur à 450 ms.
- » Interrompre définitivement le traitement par VANFLYTA® chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT accompagné de signes ou de symptômes d'arythmie mettant en jeu le pronostic vital.

DÉBUT DU TRAITEMENT PAR VANFLYTA®

VANFLYTA® ne doit être instauré que si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms.

Tableau 1 : Schéma posologique

Instauration du traitement par VANFLYTA®	Induction ^a	Consolidation ^b	Entretien
	À partir du jour 8 (pour le schéma 7 + 3) ^c	A partir du jour 6	Premier jour de traitement d'entretien
Dose	35,4 mg une fois par jour	35,4 mg une fois par jour	<ul style="list-style-type: none">• Dose initiale de 26,5 mg une fois par jour pendant deux semaines si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms.• Après deux semaines, si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms, la dose doit être augmentée à 53 mg une fois par jour.
Durée du traitement (cycles de 28 jours)	Deux semaines lors de chaque cycle	Deux semaines lors de chaque cycle	Une fois par jour sans interruption entre les cycles jusqu'à 36 cycles.

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

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

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

Tableau 2 : Modifications de la dose recommandée en cas d'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG

Intervalle QTcF à l'ECG		Action recommandée
Grade 1	QTcF 450-480 ms	Maintenir la dose de VANFLYTA®.
Grade 2	QTcF 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Réduire la dose de VANFLYTA® (voir tableau 3) sans interrompre le traitement. Lors du cycle suivant, reprendre le traitement par VANFLYTA® à la dose précédente si l'intervalle QTcF a diminué à moins de 450 ms. Pendant le premier cycle à la dose augmentée, surveiller étroitement le patient pour détecter un allongement de l'intervalle QT.
Grade 3	QTcF ≥ 501 ms	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par VANFLYTA®. Reprendre le traitement par VANFLYTA® à une dose réduite (voir le tableau 3) après retour de l'intervalle QTcF à < 450 ms. Ne pas augmenter la dose à 53 mg une fois par jour pendant le traitement d'entretien si un intervalle QTcF > 500 ms a été observé pendant la phase d'induction et/ou de consolidation et qu'une relation avec VANFLYTA® est suspectée. Maintenir la dose de 26,5 mg une fois par jour.
	QTcF ≥ 501 ms récurrent	Arrêter définitivement le traitement par VANFLYTA® en cas de récurrence d'une valeur de l'intervalle QTcF > 500 ms malgré une réduction de la dose appropriée et la correction ou la suppression d'autres facteurs de risque (par exemple anomalies de l'ionogramme, traitement concomitant par des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT).
Grade 4	Torsade de pointes ; tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/symptômes d'arythmie engageant le pronostic vital	Arrêter définitivement le traitement par VANFLYTA®.

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

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

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

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

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A

- » L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) peut augmenter l'exposition au quizartinib.
- » Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable (comme le **kétoconazole**, l'**itraconazole**, le **posaconazole**, le **voriconazole**, la **clarithromycine**, la **néfazodone**, la **télithromycine**, le **jus de pamplemousse** et de nombreux médicaments **antirétroviraux**), la dose de VANFLYTA® doit être réduite comme indiqué dans le **tableau 3**.
- » Après l'arrêt de l'inhibiteur puissant du CYP3A, VANFLYTA® doit être repris à la dose initiale.

Anomalies électrolytiques

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être surveillées et corrigées avant et pendant le traitement par VANFLYTA®. Une surveillance plus fréquente des électrolytes et des ECG doit être effectuée chez les patients qui souffrent de diarrhée ou de vomissements.

Surveillance de l'ECG

- » Au cours de l'induction et de la consolidation, des ECG doivent être réalisés avant le début du traitement, puis une fois par semaine pendant le traitement par le quizartinib, ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué.
- » Pendant le traitement d'entretien, des ECG doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, puis une fois par semaine pendant le premier mois suivant l'instauration et l'augmentation de la dose, et par la suite si cela est cliniquement indiqué. La dose initiale d'entretien ne doit pas être augmentée si l'intervalle QTcF est supérieur à 450 ms (voir **tableau 1**).
- » La surveillance ECG de l'intervalle QT doit être effectuée plus fréquemment chez les patients présentant un risque important d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.
- » Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance ECG plus fréquente en cas d'administration concomitante de VANFLYTA® et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Les exemples de médicaments allongeant l'intervalle QT comprennent, sans s'y limiter, les azoles antifongiques, l'ondansétron, le granisétron, l'azithromycine, la pentamidine, la doxycycline, la moxifloxacine, l'atovaquone, la prochlorpérazine et le tacrolimus.



Veillez-vous assurer que chaque patient à qui VANFLYTA® a été prescrit a reçu et lu la carte patient fournie avec chaque boîte de VANFLYTA®. Complétez cette carte avec vos coordonnées et expliquez au patient les risques du traitement par VANFLYTA®.

Les effets indésirables doivent être signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

- » Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, erreur interceptée, ou erreur avérée sans effet auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.
- » Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

Information

- » Pour plus d'information consultez la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- » Pour toute demande d'information médicale et scientifique vous pouvez nous contacter au **0 800 00 87 85** ou à l'adresse mail suivante : infosmed@daiichi-sankyo.fr



LE TRI
+ FACILE



PROSPECTUS

