BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten
VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 17,7 mg quizartinib (als dihydrochloride).

VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 26,5 mg quizartinib (als dihydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, filmomhulde tabletten met een diameter van 8,9 mm en ‘DSC 511’ gegraveerd aan één zijde.

VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, filmomhulde tabletten met een diameter van 10,2 mm en ‘DSC 512’ gegraveerd aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VANFLYTA is geïndiceerd in combinatie met reguliere inductie met cytarabine en antracycline en reguliere consolidatiechemotherapie met cytarabine, gevolgd door onderhoudstherapie met VANFLYTA als monotherapie voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) die positief is voor FLT3-ITD.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met VANFLYTA moet worden ingesteld door een arts met ervaring in het gebruik van antikankertherapieën.

Alvorens VANFLYTA te gaan gebruiken, moeten patiënten met AML bevestiging hebben dat zij FLT3-ITD-positieve AML hebben door middel van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) overeenkomstig het beoogde doel, dat is voorzien van een CE-markering. Indien er geen IVD

met CE-markering beschikbaar is, dient de bevestiging van FLT3-ITD-positieve AML door middel van een andere gevalideerde test te worden gedaan.
Er moeten ECG's worden uitgevoerd en afwijkingen in elektrolyten moeten worden gecorrigeerd alvorens een behandeling in te stellen (zie rubriek 4.4).

Dosering

VANFLYTA moet worden toegediend in combinatie met standaardchemotherapie in een dosis van 35,4 mg (2 × 17,7 mg) eenmaal daags gedurende twee weken tijdens elke inductiecyclus. Bij patiënten die complete remissie (CR) of complete remissie met incompleet hematologisch herstel (CRi) bereiken, dient VANFLYTA te worden toegediend in een dosis van 35,4 mg eenmaal daags gedurende twee weken tijdens elke cyclus van consolidatiechemotherapie, gevolgd door onderhoudstherapie met VANFLYTA als monotherapie, te beginnen bij 26,5 mg eenmaal daags. Na twee weken dient de onderhoudsdosis verhoogd te worden tot 53 mg (2 × 26,5 mg) eenmaal daags indien het QT-interval gecorrigeerd volgens de formule van Fridericia (QTcF) ≤ 450 ms is (zie tabel 2 en rubriek 4.4). De monotherapie als onderhoudstherapie mag maximaal 36 cycli worden voortgezet.

Zie tabel 1 tot en met 3 voor aanvullende informatie over de dosering.

Tabel 1: Doseringsschema

Instelling van de behandeling met VANFLYTA	**Inductie**[a]	**Consolidatie**[b]	**Onderhoud**
	Beginnend op dag 8 (voor 7 + 3-regime)[c]	**Beginnend op dag 6**	**Eerste dag van onderhoudstherapie**
Dosis	35,4 mg eenmaal daags	35,4 mg eenmaal daags	• Aanvangsdosis van 26,5 mg eenmaal daags gedurende twee weken indien QTcF ≤ 450 ms is. • Na twee weken, indien QTcF ≤ 450 ms is, dient de dosis te worden verhoogd tot 53 mg eenmaal daags.
Duur (cycli van 28 dagen)	Twee weken in elke cyclus	Twee weken in elke cyclus	Eenmaal daags zonder onderbreking tussen de cycli gedurende maximaal 36 cycli.

[a] Patiënten kunnen maximaal 2 cycli inductietherapie krijgen.
[b] Patiënten kunnen maximaal 4 cycli consolidatietherapie krijgen.
[c] Bij een 5 + 2-regime als tweede inductiecyclus begint de behandeling met VANFLYTA op dag 6.

Hematopoëtische stamceltransplantatie
Voor patiënten die overgaan op hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), moet de behandeling met VANFLYTA 7 dagen vóór het begin van een conditioneringsschema worden gestaakt. Deze kan na afloop van de transplantatie worden hervat, afhankelijk van het aantal witte bloedcellen en naar het oordeel van de behandelend arts, voor patiënten die hematologisch voldoende hersteld zijn en met *graft-versus-host*ziekte (GVHD) ≤ graad 2, bij wie niet binnen 21 dagen een nieuwe systemische GVHD-therapie moet worden gestart, overeenkomstig de hierboven vermelde doseringsaanbevelingen.

Dosisaanpassingen
VANFLYTA mag alleen worden ingesteld indien QTcF ≤ 450 ms is (zie rubriek 4.4).

Zie tabel 2 voor aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen. Zie tabel 3 voor dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen en/of gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Bijwerking	Aanbevolen maatregel
QTcF 450-480 ms (graad 1)	• Dosis VANFLYTA voortzetten.
QTcF 481-500 ms (graad 2)	• Dosis VANFLYTA verlagen (zie tabel 3), zonder onderbreking. • Behandeling met VANFLYTA in de volgende cyclus hervatten met de eerdere dosis indien QTcF is afgenomen tot < 450 ms. De patiënt gedurende de eerste cyclus met de verhoogde dosis nauwgezet controleren op verlenging van het QT-interval.
QTcF ≥ 501 ms (graad 3)	• Behandeling met VANFLYTA onderbreken. • De behandeling met VANFLYTA hervatten met een verlaagde dosis (zie tabel 3) wanneer QTcF weer < 450 ms is. • De dosis niet verhogen tot 53 mg eenmaal daags tijdens onderhoudstherapie indien QTcF > 500 ms werd waargenomen tijdens de inductie en/of de consolidatie, en vermoed wordt dat dit verband houdt met VANFLYTA. De dosis van 26,5 mg eenmaal daags blijven aanhouden.
Recidief van QTcF ≥ 501 ms (graad 3)	• Behandeling met VANFLYTA definitief staken indien QTcF > 500 ms opnieuw optreedt ondanks de passende dosisverlaging en correctie/eliminatie van andere risicofactoren (bijv. afwijkingen in serumelektrolyten, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen).
Torsade de pointes; polymorfe ventriculaire tachycardie; tekenen/symptomen van levensbedreigende aritmie (graad 4)	• Behandeling met VANFLYTA definitief staken.
Niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of 4	• Behandeling met VANFLYTA onderbreken. • Behandeling hervatten met de eerdere dosis indien de bijwerking verbetert tot ≤ graad 1. • Behandeling hervatten met een verlaagde dosis (zie tabel 3) indien de bijwerking verbetert tot < graad 3. • Behandeling definitief staken indien de bijwerking van graad 3 of 4 langer dan 28 dagen aanhoudt en vermoed wordt dat deze verband houdt met VANFLYTA.
Aanhoudende neutropenie of trombocytopenie van graad 4 zonder actieve beenmergziekte	• De dosis verlagen (zie tabel 3).

De gradering is overeenkomstig de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* van het *National Cancer Institute*; versie 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen en/of gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers.

Tabel 3: Dosisaanpassingen per fase vanwege bijwerkingen en/of gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers tijdens behandeling met VANFLYTA

Fase van de behandeling	Volledige dosis	Dosisverlagingen		
		Bijwerking	Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers	Bijwerking en gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers
Inductie of consolidatie	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Onderbreken
Onderhoud (eerste twee weken)	26,5 mg	Onderbreken	17,7 mg	Onderbreken
Onderhoud (na twee weken)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Dosis vergeten of braken
Als een dosis VANFLYTA vergeten is of niet op het gebruikelijke tijdstip ingenomen is, moet de patiënt de dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag innemen en de volgende dag het gebruikelijke schema hervatten. De patiënt mag geen twee doses op dezelfde dag innemen.

Als de patiënt na inname van VANFLYTA moet braken, mag de patiënt die dag geen aanvullende dosis innemen, maar moet de patiënt de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Speciale populaties

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Leverfunctiestoornis
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

VANFLYTA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C), omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze populatie.

Nierfunctiestoornis
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis.

VANFLYTA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min, geschat aan de hand van de formule van Cockcroft-Gault), omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze populatie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van VANFLYTA bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

VANFLYTA is bestemd voor oraal gebruik.
De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

- Congenitaal lang-QT-syndroom (zie rubriek 4.4).
- Geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlenging van het QT-interval

Quizartinib is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.8). Verlenging van het QT-interval kan leiden tot een groter risico op ventrikelaritmieën of torsade de pointes. Patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom en/of een voorgeschiedenis van torsade de pointes werden uitgesloten van het ontwikkelingsprogramma van quizartinib. VANFLYTA mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom.

VANFLYTA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een significant risico lopen op het ontwikkelen van verlenging van het QT-interval. Dit zijn onder andere patiënten met een ongecontroleerde of significante cardiovasculaire aandoening (bijv. een voorgeschiedenis van tweede- of derdegraads hartblok [zonder pacemaker], myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, ongecontroleerde angina pectoris, ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, voorgeschiedenis van klinisch relevante ventrikelaritmieën of torsade de pointes), en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Elektrolyten moeten binnen het normale bereik worden gehouden (zie rubriek 4.2).

Een behandeling met VANFLYTA mag niet worden gestart als het QTcF-interval langer is dan 450 ms.

Tijdens inductie en consolidatie moeten ECG's worden uitgevoerd alvorens de behandeling in te stellen en vervolgens eenmaal per week tijdens de behandeling met quizartinib of vaker wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Tijdens de onderhoudsbehandeling moeten ECG's worden uitgevoerd alvorens de behandeling in te stellen en vervolgens eenmaal per week gedurende de eerste maand na het instellen en verhogen van de dosis, en daarna wanneer dit klinisch geïndiceerd is. De aanvangsdosis voor de onderhoudsbehandeling mag niet worden verhoogd indien het QTcF-interval langer is dan 450 ms (zie tabel 1).

Behandeling met VANFLYTA moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een verlenging van het QT-interval ontwikkelen met tekenen of symptomen van levensbedreigende aritmie (zie rubriek 4.2).

ECG-monitoring van het QT-interval moet vaker worden uitgevoerd bij patiënten die een significant risico lopen op het ontwikkelen van een verlenging van het QT-interval en torsade de pointes.

Monitoring en correctie van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten plaatsvinden vóór en tijdens behandeling met VANFLYTA. Monitoring van elektrolyten en ECG's moeten vaker plaatsvinden bij patiënten met diarree of braken.

ECG-monitoring bij geneesmiddelen die het QT-interval verlengen
Monitoring van patiënten middels ECG moet vaker plaatsvinden als het noodzakelijk is VANFLYTA gelijktijdig toe te dienen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers
De dosis VANFLYTA moet worden verlaagd bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers, omdat die kunnen leiden tot een hogere blootstelling aan quizartinib (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Infecties bij oudere patiënten

Fatale infecties zijn vaker voorgekomen met quizartinib bij oudere patiënten (d.w.z. ouder dan 65 jaar) dan bij jongere patiënten, met name in de vroege behandelingsperiode. Patiënten ouder dan 65 jaar moeten nauwgezet worden gemonitord op het optreden van ernstige infecties tijdens inductie.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Op basis van bevindingen bij dieren kan quizartinib embryofoetale schade veroorzaken bij toediening aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest ondergaan binnen 7 dagen voordat een behandeling met VANFLYTA wordt gestart. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis. Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Patiëntenkaart

De voorschrijver moet de risico's van behandeling met VANFLYTA met de patiënt bespreken. De patiënt krijgt bij elk voorschrift de patiëntenkaart (aanwezig in de verpakking van het geneesmiddel).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Quizartinib en zijn actieve metaboliet AC886 worden *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A.

Effect van andere geneesmiddelen op VANFLYTA

Sterke CYP3A/P-glycoproteïne (P-gp)-remmers
Na gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen), een sterke CYP3A/P-gp-remmer, met een enkele dosis VANFLYTA waren de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en het oppervlak onder de curve (AUC_{inf}) van quizartinib verhoogd met respectievelijk een factor 1,17 en een factor 1,94, en waren de C_{max} en AUC_{inf} van AC886 verlaagd met respectievelijk een factor 2,5 en een factor 1,18 in vergelijking met alleen VANFLYTA. Bij *steady state* was de blootstelling aan quizartinib (C_{max} en AUC_{0-24u}) naar schatting verhoogd met respectievelijk een factor 1,86 en een factor 1,96, en was de blootstelling aan AC886 (C_{max} en AUC_{0-24u}) verlaagd met respectievelijk een factor 1,22 en een factor 1,17. Een verhoogde blootstelling aan quizartinib kan het risico op toxiciteit vergroten.

De dosis VANFLYTA dient te worden verlaagd zoals weergegeven in de onderstaande tabel als gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers niet te vermijden is. Zie voor nadere bijzonderheden over dosisaanpassingen tabel 3 in rubriek 4.2.

Volledige dosis	**Dosisverlagingen vanwege gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers**
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Voorbeelden van sterke CYP3A/P-gp-remmers zijn onder andere itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, nefazodon, telitromycine en antiretrovirale geneesmiddelen. (Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hiv kunnen het risico op bijwerkingen verhogen [bijvoorbeeld ritonavir] of kunnen de werkzaamheid van VANFLYTA verlagen [bijvoorbeeld efavirenz of etravirine]).

Matige CYP3A-remmers
Na gelijktijdige toediening van fluconazol (200 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen), een matige CYP3A-remmer, met een enkele dosis VANFLYTA was de C_{max} van quizartinib en AC886 verhoogd met respectievelijk een factor 1,11 en een factor 1,02, en was de AUC_{inf} verhoogd met respectievelijk een factor 1,20 en een factor 1,14. Deze verandering werd niet beschouwd als klinisch relevant. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen.

Sterke of matige CYP3A-inductoren
Na gelijktijdige toediening van efavirenz (lead-in-behandeling van 600 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen), een matige CYP3A-inductor, met een enkele dosis VANFLYTA waren de C_{max} en AUC_{inf} van quizartinib verlaagd met respectievelijk ongeveer een factor 1,18 en een factor 9,7 in vergelijking met alleen VANFLYTA. De C_{max} en AUC_{inf} van AC886 waren verlaagd met respectievelijk ongeveer een factor 3,1 en een factor 26 (zie rubriek 5.2).

Een verlaagde blootstelling aan quizartinib kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Gelijktijdige toediening van VANFLYTA met sterke of matige CYP3A-inductoren dient te worden vermeden.

Voorbeelden van sterke CYP3A4-inductoren zijn onder andere apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne, rifampicine en bepaalde kruidenmiddelen zoals sint-janskruid (ook wel bekend als *Hypericum perforatum*). Voorbeelden van matige CYP3A4-inductoren zijn onder andere efavirenz, bosentan, etravirine, fenobarbital en primidon.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen
Gelijktijdige toediening van VANFLYTA met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, kan leiden tot een verdere toename van de incidentie van verlenging van het QT-interval. Voorbeelden van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen zijn onder andere, maar niet beperkt tot azool-antimycotica, ondansetron, granisetron, azitromycine, pentamidine, doxycycline, moxifloxacine, atovaquon, prochloorperazine en tacrolimus. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van VANFLYTA met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

Maagzuurverlagende middelen
De protonpompremmer lansoprazol leidde tot een afname van de C_{max} van quizartinib met een factor 1,16 en van de AUC_{inf} van quizartinib met een factor 1,05. Deze afname in absorptie van quizartinib werd niet beschouwd als klinisch relevant. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen.

Effect van VANFLYTA op andere geneesmiddelen

Substraten van P-glycoproteïne (P-gp)
Na gelijktijdige toediening van quizartinib en dabigatran-etexilaat (een substraat van P-gp) steeg de C_{max} van totaal en ongebonden dabigatran met respectievelijk een factor 1,12 en een factor 1,13, en steeg de AUC_{inf} van totaal en ongebonden dabigatran met respectievelijk een factor 1,13 en een factor 1,11 (zie rubriek 5.2). Quizartinib is een zwakke P-gp-remmer; er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij gelijktijdige toediening van substraten van P-gp en VANFLYTA.

Substraten van borstkankerresistentie-eiwit (breast cancer resistance protein, BCRP)
In-vitrogegevens tonen aan dat quizartinib een BCRP-remmer is. De klinische relevantie is momenteel niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van quizartinib met geneesmiddelen die substraten zijn van BCRP.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest ondergaan binnen 7 dagen voordat een behandeling met VANFLYTA wordt gestart.

Quizartinib kan embryofoetale schade veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3). Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis.

Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van quizartinib bij zwangere vrouwen. Op basis van bevindingen bij dieren kan quizartinib embryofoetale toxiciteit veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

VANFLYTA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of quizartinib of zijn actieve metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede kinderen kan niet worden uitgesloten. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede kinderen, mogen vrouwen geen borstvoeding geven tijdens behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 5 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens over het effect van quizartinib op de vruchtbaarheid. Op basis van bevindingen bij dieren kan de vruchtbaarheid bij de vrouw en de man verminderd zijn tijdens behandeling met VANFLYTA (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

VANFLYTA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren verhoogd alanine-aminotransferase (58,9%), verlaagde plaatjestelling (40,0%), verlaagde hemoglobine (37,4%), diarree (37,0%), nausea (34,0%), buikpijn (29,4%), hoofdpijn (27,5%), braken (24,5%) en verlaagde neutrofielentelling (21,9%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren verlaagde plaatjestelling (40%), verlaagde hemoglobine (35,5%), verlaagde neutrofielentelling (21,5%), verhoogd alanine-aminotransferase (12,1%), bacteriëmie (7,2%) en schimmelinfecties (5,7%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen in de VANFLYTA-groep waren neutropenie (3,0%), schimmelinfecties (2,3%) en herpesinfecties (2,3%). Bijwerkingen met fatale afloop waren schimmelinfecties (0,8%) en hartstilstand (0,4%).

De meest voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een onderbreking van de dosis VANFLYTA waren neutropenie (10,6%), trombocytopenie (4,5%) en verlengd QT-interval bij elektrocardiografie (2,6%). De meest voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een

dosisverlaging waren neutropenie (9,1%), trombocytopenie (4,5%) en verlengd QT-interval bij elektrocardiografie (3,8%).

De meest voorkomende bijwerking die gepaard ging met definitief staken van de behandeling met VANFLYTA was trombocytopenie (1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van VANFLYTA is onderzocht in QuANTUM-First, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde FLT3-ITD-positieve AML.

Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA. Binnen elke SOC zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, waarbij de meest frequente bijwerkingen eerst worden vermeld en waarbij de volgende afspraak wordt gehanteerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiecategorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen

Bijwerking	Alle graden %	Graad 3 of 4 %	Frequentiecategorie (alle graden)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Infecties van de bovenste luchtwegen[a]	18,1	1,9	Zeer vaak
Schimmelinfecties[b]	15,1	5,7	Zeer vaak
Herpesinfecties[c]	14,0	3,0	Zeer vaak
Bacteriëmie[d]	11,3	7,2	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Trombocytopenie[e]	40,0	40,0	Zeer vaak
Anemie[e]	37,4	35,5	Zeer vaak
Neutropenie[e]	21,9	21,5	Zeer vaak
Pancytopenie	2,6	2,3	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	17,4	4,9	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn[f]	27,5	0	Zeer vaak
Hartaandoeningen			
Hartstilstand[g]	0,8	0,4	Soms
Ventrikelfibrilleren[g]	0,4	0,4	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Bloedneus	15,1	1,1	Zeer vaak
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree[h]	37,0	3,8	Zeer vaak
Nausea	34,0	1,5	Zeer vaak
Buikpijn[i]	29,4	2,3	Zeer vaak
Braken	24,5	0	Zeer vaak
Dyspepsie	11,3	0,4	Zeer vaak
Lever- en galaandoeningen			
ALAT verhoogd[e]	58,9	12,1	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem[j]	18,9	0,4	Zeer vaak
Onderzoeken			
Elektrocardiogram QT verlengd[k]	14,0	3,0	Zeer vaak

Standaardchemotherapie = cytarabine (cytosine-arabinoside) en antracycline (daunorubicine of idarubicine).

[a] Infecties van de bovenste luchtwegen omvatten bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, sinusitis, rhinitis, tonsillitis, laryngofaryngitis, faryngitis bacterieel, faryngotonsillitis, virale faryngitis en acute sinusitis.
[b] Schimmelinfecties omvatten orale candidiasis, bronchopulmonaire aspergillose, schimmelinfectie, vulvovaginale candidiasis, Aspergillus-infectie, infectie van onderste luchtwegen door schimmels, orale schimmelinfectie, Candida-infectie, huidinfectie door schimmels, mucormycose, orofaryngeale candidiasis, aspergillose oraal, leverinfectie door schimmels, lever-miltcandidiase, onychomycose, fungemie, systemische Candida en systemische mycose.
[c] Herpesinfecties omvatten orale herpes, herpes zoster, herpesvirusinfecties, herpes simplex, humaan herpesvirus-6-infectie, herpes genitalis en herpes dermatitis.
[d] Bacteriëmie omvat bacteriëmie, Klebsiella-bacteriëmie, stafylokokkenbacteriëmie, enterokokkenbacteriëmie, streptokokkenbacteriëmie, hulpmiddelgerelateerde bacteriëmie, Escherichia-bacteriëmie, Corynebacterium-bacteriëmie en Pseudomonas-bacteriëmie.
[e] Termen gebaseerd op laboratoriumgegevens.
[f] Hoofdpijn omvat hoofdpijn, spanningshoofdpijn en migraine.
[g] Bij één proefpersoon deden zich twee voorvallen voor (ventrikelfibrilleren en hartstilstand).
[h] Diarree omvat diarree en hemorragische diarree.
[i] Buikpijn omvat buikpijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak, pijn laag in de onderbuik en gastro-intestinale pijn.
[j] Oedeem omvat oedeem perifeer, gezichtsoedeem, oedeem, vochtopstapeling, gegeneraliseerd oedeem, perifere zwelling, gelokaliseerd oedeem en zwelling van aangezicht.
[k] Elektrocardiogram QT verlengd omvat elektrocardiogram QT verlengd en elektrocardiogram QT-interval abnormaal.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartaandoeningen
Quizartinib verlengt het QT-interval op het ECG. Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen in de vorm van verlenging van het QT-interval van welke graad dan ook werden gemeld bij 14,0% van de met VANFLYTA behandelde patiënten en 3,0% van de patiënten kreeg bijwerkingen van graad 3 of ernstiger. Verlenging van het QT-interval ging gepaard met dosisverlaging bij 10 patiënten (3,8%), dosisonderbreking bij 7 patiënten (2,6%) en staking van de behandeling bij 2 patiënten (0,8%). Op basis van een centrale beoordeling van ECG-gegevens kwam QTcF > 500 ms voor bij 2,3% van de patiënten. Bij 2 patiënten (0,8%) die met VANFLYTA werden behandeld, trad hartstilstand op met geregistreerd ventrikelfibrilleren; in één van deze gevallen was de afloop fataal en beide voorvallen deden zich voor in aanwezigheid van ernstige hypokaliëmie. Er dient elektrocardiografie en monitoring en correctie van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie plaats te vinden vóór en tijdens behandeling met VANFLYTA. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassing voor patiënten met verlenging van het QT-interval.

Andere speciale populaties

Ouderen
Fatale infecties zijn vaker voorgekomen met quizartinib bij oudere patiënten (d.w.z. ouder dan 65 jaar) dan bij jongere patiënten (13% vs. 5,7%), met name in de vroege behandelingsperiode.

Patiënten ouder dan 65 jaar moeten nauwgezet worden gemonitord op het optreden van ernstige infecties tijdens inductie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor overdosering van VANFLYTA. Bij een substantiële overdosis moeten ondersteunende maatregelen worden ingesteld al naargelang nodig, met onderbreking van de

behandeling, beoordeling van hematologische waarden en ECG-monitoring, evenals aandacht voor serumelektrolyten en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen waardoor patiënten een verhoogde kans kunnen hebben op verlenging van het QT-interval en/of torsade de pointes. Patiënten moeten symptomatische behandeling en ondersteunende zorg krijgen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX11

Werkingsmechanisme

Quizartinib is een remmer van de receptortyrosinekinase FLT3. Quizartinib en zijn belangrijkste metaboliet AC886 binden op competitieve wijze en met hoge affiniteit aan de adenosinetrifosfaat (ATP)-bindende *pocket* van FLT3. Quizartinib en AC886 hebben een remmend effect op de kinaseactiviteit van FLT3, waardoor autofosforylering van de receptor wordt verhinderd, met remmend effect op de daaropvolgende signaaltransductie van de FLT3-receptor en blokkering van de FLT3-ITD-afhankelijke celproliferatie.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie
Uit de blootstelling-responsanalyse van het QuANTUM-First-onderzoek kwam een voorspelde concentratieafhankelijke verlenging van het QTcF-interval van 24,1 ms (bovengrens van het tweezijdige 90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 26,6 ms) bij de C_{max} van quizartinib in *steady state* (53 mg) tijdens onderhoudstherapie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van quizartinib ten opzichte van placebo is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek, QuANTUM-First. In het onderzoek waren 539 volwassen patiënten opgenomen met een leeftijd tussen de 18 en 75 jaar (25% was 65 jaar of ouder) bij wie onlangs FLT3-ITD-positieve AML was gediagnosticeerd, prospectief bepaald door middel van een voor het klinisch onderzoek ontwikkelde test. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar het ontvangen van VANFLYTA 35,4 mg eenmaal daags (n = 268) of placebo (n = 271) gedurende twee weken in elke cyclus, in combinatie met standaardchemotherapie (inductie gevolgd door consolidatie voor patiënten die een respons vertoonden) gevolgd door onderhoudstherapie met VANFLYTA als monotherapie (26,5 mg eenmaal daags gedurende twee weken en 53 mg eenmaal daags daarna) of placebo gedurende maximaal 36 cycli (28 dagen/cyclus).

De patiënten kregen maximaal 2 cycli inductiechemotherapie met daunorubicine op dag 1, 2 en 3 of idarubicine op dag 1, 2 en 3 en cytarabine gedurende 7 dagen, gevolgd door postremissietherapie bestaande uit maximaal 4 cycli consolidatiechemotherapie en/of HSCT. Consolidatiechemotherapie bestond uit cytarabine op dag 1, 3 en 5. Patiënten die HSCT zouden krijgen, stopten 7 dagen vóór aanvang van een conditioneringsschema met de onderzoeksbehandeling. Raadpleeg voor doseringsaanbevelingen de Samenvatting van de productkenmerken voor daunorubicine, idarubicine en cytarabine.

De twee gerandomiseerde behandelingsgroepen waren goed vergelijkbaar wat betreft demografische gegevens, ziektekenmerken en stratificatiefactoren in de uitgangssituatie. De mediane leeftijd van de 539 patiënten was 56 jaar (spreiding: 20-75 jaar); 26,1% van de patiënten in de groep met quizartinib en 24% van de patiënten in de placebogroep was 65 jaar of ouder; 54,5% was vrouw en 45,5% was man; 59,7% was wit, 29,3% was Aziatisch, 1,3% was zwart of Afrikaans-Amerikaans en 9,7% was van een ander ras. 84% van de patiënten had in de uitgangssituatie een *Eastern Cooperative Oncology*

Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 of 1. Het grootste deel van de patiënten (72,4%) had in de uitgangssituatie een middelhoge cytogenetische risicostatus. De variantallelfrequentie (VAF) van FLT3-ITD was 3-25% bij 35,6% van de patiënten, meer dan 25-50% bij 52,1% van de patiënten en meer dan 50% bij 12,1% van de patiënten.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was de totale overleving (OS, *overall survival*), gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

In het onderzoek werd een statistisch significante verbetering in de OS aangetoond voor de groep die quizartinib kreeg (zie tabel 5 en figuur 1). De mediane follow-upperiode van het onderzoek was 39,2 maanden.

Tussen de groep die quizartinib kreeg en de placebogroep werd een verschil waargenomen in de schattingen van de overlevingspercentages (95%-BI) op de tijdpunten van 12, 24, 36 en 48 maanden, die fungeerden als mijlpaal (zie tabel 5).

Het percentage complete remissie (CR) [95%-BI] voor quizartinib was 54,9% (147/268) [48,7; 60,9] vs. 55,4% (150/271) [49,2; 61,4] voor placebo.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten uit QuANTUM-First (*intent-to-treat-populatie)*

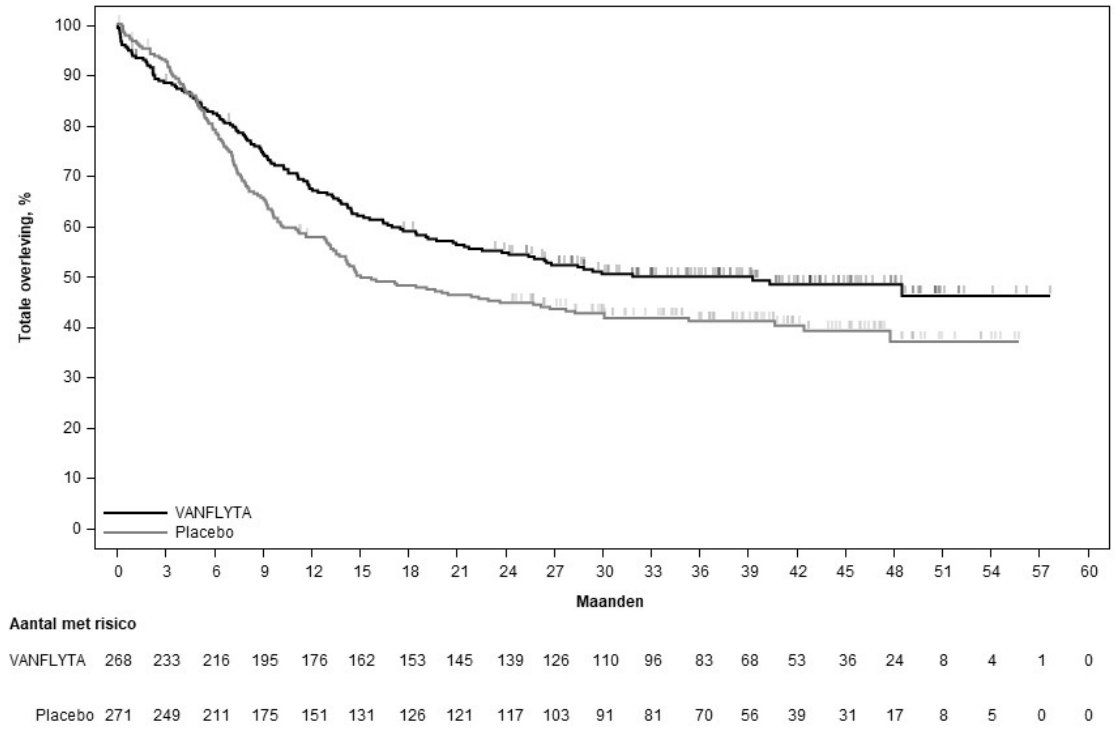
	Quizartinib N = 268	**Placebo N = 271**
OS (maanden)		
Mediaan (95%-BI)[a]	31,9 (21,0; NS)	15,1 (13,2; 26,2)
HR[b] ten opzichte van placebo (95%-BI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-waarde (tweezijdige gestratificeerde log-ranktoets)	0,0324	
Percentage OS (%) (95%-BI)[a]		
12 maanden	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 maanden	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 maanden	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 maanden	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet schatbaar

[a] Schatting met behulp van de Kaplan-Meier-methode

[b] Hazardratio (HR) was gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves voor totale overleving in QuANTUM-First



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VANFLYTA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van quizartinib en zijn actieve metaboliet AC886 zijn geëvalueerd bij gezonde volwassen proefpersonen (een enkele dosis) en bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML (*steady state*).

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van quizartinib uit de tabletformulering was 71%. Na orale toediening aan gezonde proefpersonen in nuchtere toestand bedroeg de tijd tot de piekconcentratie (mediane t_{max}) van quizartinib en AC886, gemeten na toediening van de dosis, respectievelijk ongeveer 4 uur (spreiding: 2 tot 8 uur) en 5 tot 6 uur (spreiding: 4 tot 120 uur).

De toediening van quizartinib met voedsel, aan gezonde proefpersonen, leidde tot een afname van de C_{max} van quizartinib met een factor 1,09, een toename van de AUC_{inf} met een factor 1,08 en de t_{max} werd twee uur later bereikt. Deze veranderingen in blootstelling worden niet beschouwd als klinisch relevant. VANFLYTA kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Op basis van farmacokinetische populatiemodellering bij patiënten die nieuw gediagnosticeerd zijn met AML is bij 35,4 mg/dag en *steady state* tijdens inductietherapie het geometrisch gemiddelde (%CV) van de C_{max} van quizartinib en AC886 geschat op respectievelijk 140 ng/ml (71%) en 163 ng/ml (52%), en was het geometrisch gemiddelde (%CV) van de $AUC_{0\text{-}24u}$ respectievelijk 2.680 ng•uur/ml (85%) en 3.590 ng•uur/ml (51%).

Tijdens consolidatietherapie bij 35,4 mg/dag en *steady state* is het geometrisch gemiddelde (%CV) van de C_{max} van quizartinib en AC886 geschat op respectievelijk 204 ng/ml (64%) en 172 ng/ml (47%), en was het geometrisch gemiddelde (%CV) van de AUC_{0-24u} respectievelijk 3.930 ng•uur/ml (78%) en 3.800 ng•uur/ml (46%).

Tijdens onderhoudstherapie bij 53 mg/dag en *steady state* is het geometrisch gemiddelde (%CV) van de C_{max} van quizartinib en AC886 geschat op respectievelijk 529 ng/ml (60%) en 262 ng/ml (48%), en was het geometrisch gemiddelde (%CV) van de AUC_{0-24u} respectievelijk 10.200 ng•uur/ml (75%) en 5.790 ng•uur/ml (46%).

Distributie

Binding van quizartinib en AC886 aan humane plasma-eiwitten *in vitro* is groter dan of gelijk aan 99%.

De bloed/plasmaratio van quizartinib en AC886 zijn concentratieafhankelijk, wat wijst op verzadiging van de distributie naar erytrocyten. Bij klinisch relevante plasmaconcentraties is de bloed/plasmaratio ongeveer 1,3 voor quizartinib en ongeveer 2,8 voor AC886. De bloed/plasmaratio van AC886 is tevens afhankelijk van de hematocriet, waarbij de trend is dat deze toeneemt bij een hogere hematocrietwaarde.

Het geometrisch gemiddelde (%CV) van het distributievolume van quizartinib bij gezonde proefpersonen werd geschat op 275 l (17%).

Biotransformatie

Quizartinib wordt *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5 via oxidatieve routes die de actieve metaboliet AC886 opleveren, die vervolgens verder wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5. De verhouding van de AUC_{0-24u} van AC886 ten opzichte van quizartinib bij *steady state* tijdens onderhoudstherapie was 0,57.

Eliminatie

De gemiddelde (SD) effectieve halfwaardetijde ($t_{1/2}$) voor quizartinib en AC886 is respectievelijk 81 uur (73) en 136 uur (113) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML. De gemiddelde (SD) accumulatieverhouding (AUC_{0-24u}) voor quizartinib en AC886 was respectievelijk 5,4 (4,4) en 8,7 (6,8).

Quizartinib en zijn metabolieten worden voornamelijk geëlimineerd via de hepatobiliaire route, waarbij excretie voornamelijk via feces gebeurt (76,3% van de oraal toegediende radioactieve dosis). Ongemodificeerd quizartinib vertegenwoordigde ongeveer 4% van de oraal toegediende radioactieve dosis in feces. Renale excretie is een minder belangrijke eliminatieroute van de toegediende radioactieve dosis (< 2%).

Het geometrisch gemiddelde (%CV) van de volledige klaring uit het lichaam (CL) van quizartinib bij gezonde proefpersonen werd geschat op 2,23 l/uur (29%).

Lineariteit/non-lineariteit

Quizartinib en AC886 vertoonden een lineaire kinetiek in het dosisbereik van 26,5 mg tot 79,5 mg bij gezonde proefpersonen en 17,7 mg tot 53 mg bij AML-patiënten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd (18 tot 91 jaar), ras, geslacht, lichaamsgewicht en nierfunctiestoornis (CLcr: 30 tot 89 ml/min, geschat aan de hand van de formule van Cockcroft-Gault) geen klinisch relevant effect op blootstelling aan quizartinib en AC886.

Onderzoeken naar interactie met andere geneesmiddelen

Transporteiwitten
Uit in-vitro-onderzoeken is gebleken dat quizartinib een substraat is voor P-gp maar niet voor BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 of MRP2. AC886 is een substraat voor BCRP maar niet voor OATP1B1, OATP1B3, MATE1 of MRP2. De toediening van een enkele dosis quizartinib met ketoconazol, een sterke remmer van zowel CYP3A als P-gp, leidde echter tot een toename van de C_{max} van quizartinib met ongeveer een factor 1,17; dit suggereert dat het effect van P-gp minimaal is. Aangezien een dosisaanpassing vereist is bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers, waarvan vele ook P-gp remmen, is er geen specifieke dosisaanpassing vereist voor P-gp-remmers.

Substraten van borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)
Quizartinib remt BCRP met een geschatte IC50 *in vitro* van 0,813 µM. Aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, kan het niet worden uitgesloten dat quizartinib bij de aanbevolen doses mogelijk dit transporteiwit afremt.

Substraten van uridinedifosfaat-glucuronosyltransferasen (UGT)1A1
Quizartinib remt UGT1A1 met een geschatte Ki *in vitro* van 0,78 µM. Op basis van een op fysiologie gebaseerde farmacokinetische (PBPK-) analyse werd voorspeld dat quizartinib zou leiden tot een toename van de C_{max} en AUC_{inf} van raltegravir (een substraat van UGT1A1) met een factor 1,03; dit werd niet beschouwd als klinisch relevant.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis
In een fase 1-onderzoek met een enkele dosis (26,5 mg) werd de farmacokinetiek van quizartinib en AC886 beoordeeld bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) of een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. De blootstelling (C_{max} en AUC_{inf}) aan quizartinib en AC886 was voor alle groepen vergelijkbaar (≤ 30% verschil). De binding van quizartinib en AC886 aan eiwitten wordt niet beïnvloed door een leverfunctiestoornis. Een leverfunctiestoornis had dus geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan quizartinib en AC886.

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) waren niet opgenomen in de klinische onderzoeken; daarom wordt VANFLYTA niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Nierfunctiestoornis
Met een farmacokinetische populatieanalyse bij AML-patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (CLcr: 30 tot 89 ml/min) is aangetoond dat de nierfunctie geen invloed had op de klaring van quizartinib en AC886. Een lichte of matige nierfunctiestoornis had dus geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan quizartinib en AC886. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min) waren niet opgenomen in de klinische onderzoeken; daarom wordt VANFLYTA niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In genotoxiciteitsonderzoeken was quizartinib mutageen in een bacteriële reverse-mutatietest, maar niet in een mutatietest in zoogdiercellen (thymidinekinase bij muizenlymfoom) of in een mutatietest *in vivo* bij transgene knaagdieren. Quizartinib was niet clastogeen en induceerde geen polyploïdie in een chromosoomaberratietest en was niet clastogeen of aneugeen in een micronucleustest op beenmerg van ratten na een enkele dosis. Een in-vivomicronucleustest op beenmerg van ratten was niet-eenduidig na 28 dagen herhaalde dosering. Na een enkele hogere dosis was het resultaat negatief.

Er is geen dieronderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met quizartinib. In onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen werden echter nadelige bevindingen waargenomen met betrekking tot het mannelijke en vrouwelijke voortplantingsstelsel. Bij vrouwtjesratten werden ovariumcysten en veranderingen in het vaginaslijmvlies waargenomen bij doses van ongeveer 10 keer de aanbevolen dosis bij mensen (RHD, *recommended human dose*) op basis van de AUC. Bevindingen bij vrouwtjesapen waren onder andere atrofie van de uterus, ovaria en vagina; dit werd waargenomen bij doses van ongeveer 0,3 keer de RHD op basis van de AUC. De overeenkomstige hoogste concentraties waarbij geen nadelige effecten werden waargenomen (NOAEL's, *no observed adverse effect levels*) voor deze veranderingen bedroegen respectievelijk 1,5 keer en 0,1 keer de RHD, op basis van de AUC. Bij mannetjesratten werden degeneratie van de tubuli seminiferi van de testes en niet vrijkomen van sperma waargenomen bij ongeveer 8 keer de RHD op basis van de AUC. Bevindingen bij mannetjesapen zijn onder andere depletie van kiemcellen in de testes; dit werd waargenomen bij ongeveer 0,5 keer de RHD op basis van de AUC. De overeenkomstige NOAEL's voor deze veranderingen bedroegen respectievelijk 1,4 keer en 0,1 keer de RHD, op basis van de AUC. Na een herstelperiode van vier weken waren al deze bevindingen omkeerbaar, met uitzondering van de veranderingen in het vaginaslijmvlies bij vrouwtjesratten.

Bij onderzoeken naar embryofoetale toxiciteit werden embryofoetale letaliteit en een toegenomen verlies na innesteling waargenomen bij maternaal toxische doses. Foetotoxiciteit (lager gewicht van de foetus, effecten op ossificatie van het skelet) en teratogeniciteit (afwijkingen bij de foetus, waaronder oedeem) werden waargenomen bij doses van ongeveer 3 keer de RHD op basis van de AUC. De NOAEL was 0,5 keer de RHD op basis van de AUC. Quizartinib wordt beschouwd als potentieel teratogeen.

Toxicologische onderzoeken bij dieren

In onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde dosering werd waargenomen: hematopoëtische toxiciteit en toxiciteit voor de lymfoïde organen, waaronder een afname van het aantal perifere bloedcellen en hypocellulariteit van het beenmerg; levertoxiciteit, waaronder verhoogde waarden van aminotransferasen, hepatocellulaire necrose en afzetting van kristallen met dubbele breking (bij honden); en niertoxiciteit, waaronder tubulaire basofilie en afzetting van kristallen met dubbele breking (bij mannetjesratten). Deze veranderingen werden waargenomen bij respectievelijk ongeveer 0,4 keer, 0,4 keer en 9 keer de RHD op basis van de AUC. De overeenkomstige NOAEL's bedroegen respectievelijk ongeveer 0,1 keer, 0,1 keer en 1,5 keer de RHD op basis van de AUC.

Uit onderzoeken naar milieurisico's is gebleken dat quizartinib een risico kan vormen voor het aquatische milieu.

Farmacologische veiligheidsonderzoeken *in vitro* en bij dieren

In farmacologische onderzoeken naar de cardiovasculaire veiligheid uitgevoerd bij Java-apen leidde quizartinib tot verlenging van het QT-interval bij doses van ongeveer 2 keer de RHD van 53 mg/dag op basis van de $C_{max.}$ De NOAEL was ongeveer 0,4 keer de RHD op basis van de C_{max}. Quizartinib remde voornamelijk de I_{Ks} met een maximale remming van 67,5% bij 2,9 µM. De maximale remming van de I_{Ks} door AC886 was 26,9% bij 2,9 µM. Quizartinib en AC886 bij 3 µM leidden tot een statistisch significante remming van hERG-stromen met respectievelijk 16,4% en 12,0%. Bij alle geteste concentraties hadden quizartinib en AC886 geen van beide een remmend effect op I_{Na}, I_{Na-L} of I_{Ca-L}.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern
Hydroxypropylbetadex
Cellulose, microkristallijn (E460)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Triacetine (E1518)
Titaandioxide (E171)

VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern
Hydroxypropylbetadex
Cellulose, microkristallijn (E460)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Triacetine (E1518)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten

Dozen met 14 x 1 of 28 x 1 filmomhulde tabletten.

VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten

Dozen met 14 x 1, 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit product kan een risico vormen voor het milieu. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1768/001-005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat VANFLYTA in elke lidstaat in de handel wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op het bevorderen van het bewustzijn van de voorschrijver en van de patiënt/zorgverlener met betrekking tot het risico van ernstige bijwerkingen betreffende verlenging van het QTc-interval, en de maatregelen die moeten worden genomen om het optreden van het risico bij patiënten die VANFLYTA krijgen, tot een minimum te beperken.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar VANFLYTA in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze VANFLYTA zullen voorschrijven, uitreiken en gebruiken, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket of het pakket krijgen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten

Voorlichtingsmateriaal voor artsen:

- De Samenvatting van de productkenmerken
- Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Beschrijving van ernstige bijwerkingen betreffende verlenging van het QTc-interval die zich hebben voorgedaan met quizartinib
- Gedetailleerde beschrijving van het aanbevolen doseringsschema voor VANFLYTA: aanvangsdosis en criteria voor dosisverhoging
- Gedetailleerde beschrijving van onderbreking en verlaging van de dosis VANFLYTA en van staking van de behandeling op basis van de lengte van het QTc-interval
- Dosisaanpassing van VANFLYTA bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers
- Omgang met andere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen
- Frequentie van ECG-monitoring
- Monitoring en hoe te handelen ten aanzien van serumelektrolyten

Informatiepakket voor patiënten:

- Patiëntenbijsluiter
- Patiëntenkaart:

De patiëntenkaart zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Een waarschuwingsmededeling voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat behandeling met VANFLYTA kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen betreffende verlenging van het QTc-interval
- Belangrijke informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die niet betrokken zijn bij de reguliere zorg van de patiënt, over de behandeling van de patiënt in verband met QTc-verlenging
- Belangrijke informatie voor patiënten/verzorgers in verband met tekenen of symptomen van ernstige bijwerkingen betreffende verlenging van het QTc-interval en wanneer een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden geraadpleegd
- Contactgegevens van de voorschrijver van VANFLYTA

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten
quizartinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 17,7 mg quizartinib (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

14 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1768/001 14 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/23/1768/002 28 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

vanflyta 17,7 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VANFLYTA 17,7 mg tabletten
quizartinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten
quizartinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 26,5 mg quizartinib (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

14 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1768/003 14 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/23/1768/004 28 x 1 filmomhulde tabletten
EU/1/23/1768/005 56 x 1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

vanflyta 26,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VANFLYTA 26,5 mg tabletten
quizartinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

PATIËNTENKAART

PATIËNTENKAART

VANFLYTA

quizartinib

- Draag deze kaart altijd bij u.
- Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie die u moet weten voordat u VANFLYTA inneemt en tijdens behandeling met VANFLYTA.
- Toon deze kaart aan elke arts, apotheker of chirurg voordat u een medische ingreep of behandeling krijgt.

Patiëntgegevens

Naam van de patiënt:
Geboortedatum:

Neem in geval van nood contact op met:
Naam:
Telefoonnummer:

Informatie over de behandeling
(Moet worden ingevuld door de arts of de patiënt)

VANFLYTA is voorgeschreven in een eenmaaldaagse dosis van: mg
Gestart op: /(mm/jj)

Informatie over de voorschrijver
(Moet worden ingevuld door de arts of de patiënt)

Neem voor meer informatie of in geval van nood contact op met:
Naam van de arts:
Telefoonnummer:

Belangrijke informatie voor de patiënt

VANFLYTA kan een abnormale elektrische activiteit in uw hart veroorzaken die ‘verlenging van het QT-interval’ wordt genoemd en kan leiden tot een levensbedreigende verstoring van het hartritme. Daarom is een regelmatige controle van de elektrische activiteit in uw hart met een hartfilmpje of ECG (elektrocardiogram) heel belangrijk.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als:

- u zich duizelig of licht in het hoofd voelt of als u een gevoel van flauwte heeft;
- u een verandering in uw hartritme voelt, bijvoorbeeld hartkloppingen of iets abnormaals in uw polsslag. Het kan zijn dat u voelt dat uw hart te snel klopt, maar ook dat u een verandering voelt die vager is of die u niet goed kunt benoemen;
- u bent flauwgevallen of het bewustzijn heeft verloren, zelfs als dat maar gedurende zeer korte tijd was, bijvoorbeeld een paar seconden;
- u last heeft van diarree of overgeven, of niet voldoende kunt eten of drinken;
- u een andere plotselinge verandering in uw welzijn ervaart;
- uw medicatie wordt gewijzigd door een andere arts dan de arts die VANFLYTA heeft voorgeschreven.

Raadpleeg eerst uw arts voordat u VANFLYTA gaat innemen als u ook nog andere geneesmiddelen gebruikt. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn of supplementen, omdat deze kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van verlenging van het QT-interval.

Lees voor meer informatie de bijsluiter.

Belangrijke informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

VANFLYTA wordt in verband gebracht met verlenging van het QT-interval. Dit kan leiden tot een groter risico op ventrikelaritmieën of torsade de pointes.

- Onderbreek de behandeling met VANFLYTA als QTcF ≥ 501 ms is en staak de behandeling definitief als dit gepaard gaat met torsade de pointes, polymorfe ventriculaire tachycardie of verschijnselen/symptomen van een levensbedreigende aritmie. VANFLYTA is gecontra-indiceerd bij patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom.
- Controleer tijdens behandeling met VANFLYTA de serumelektrolyten en corrigeer zo nodig eventuele hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.
- Vermijd niet-essentiële geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Indien deze niet kunnen worden vermeden, moet regelmatig monitoring met een ECG plaatsvinden.
- De dosis VANFLYTA moet worden verlaagd wanneer dit middel gelijktijdig wordt gebruikt met sterke CYP3A-remmers.

Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie de bijsluiter voor informatie over het rapporteren van bijwerkingen.

Daiichi-Sankyo (logo)

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

VANFLYTA, 17,7 mg, filmomhulde tabletten
VANFLYTA, 26,5 mg, filmomhulde tabletten
quizartinib

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is VANFLYTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VANFLYTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is VANFLYTA?

VANFLYTA bevat de werkzame stof quizartinib. Het is een geneesmiddel tegen kanker, van het type dat ‘proteïnekinaseremmer’ wordt genoemd. Het geneesmiddel wordt samen met chemotherapie gebruikt om volwassenen te behandelen die acute myeloïde leukemie (AML, een type bloedkanker) hebben met een mutatie (wijziging) in het FLT3-gen dat ‘FLT3-ITD’ wordt genoemd. Behandeling met VANFLYTA kan ook na een beenmergtransplantatie worden voortgezet, wanneer patiënten voldoende zijn hersteld.

Uw arts zal bij u de kankercellen testen op wijzigingen in het FLT3-gen, om vooraf te controleren op mutaties van FLT3-ITD. Dit is om zeker te weten dat VANFLYTA geschikt is voor u.

Hoe werkt VANFLYTA?

Bij AML maakt het lichaam een grote hoeveelheid abnormale witte bloedcellen aan die niet uitgroeien tot gezonde cellen. VANFLYTA blokkeert de werking van eiwitten, ‘tyrosinekinasen’ genoemd, in deze abnormale cellen. Hierdoor vertraagt of stopt de deling en het ongecontroleerd groeien van abnormale cellen, en kunnen onrijpe cellen uitgroeien tot normale cellen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, neem dan contact op met uw arts.

- U bent geboren met een hartprobleem met de naam ‘lang-QT-syndroom’ (abnormale elektrische activiteit van het hart met invloed op het hartritme).
- U geeft borstvoeding (zie ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:
- als u hartproblemen heeft of heeft gehad, waaronder een hartritmestoornis (abnormaal hartritme), myocardinfarct (hartaanval) in de afgelopen 6 maanden, congestief hartfalen (het hart pompt het bloed minder goed rond), ongecontroleerde angina pectoris (pijn op de borst) of ongecontroleerde hypertensie (te hoge bloeddruk);
- als men u ooit heeft verteld dat u lage bloedwaarden van kalium of magnesium heeft;
- als u geneesmiddelen inneemt die het QT-interval kunnen verlengen (onregelmatig hartritme; zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’);
- als u sterke CYP3A-remmers inneemt (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’);
- als u last heeft of heeft gehad van koorts, hoesten, pijn op de borst, kortademigheid, vermoeidheid of pijn bij het plassen.

Controles tijdens behandeling met VANFLYTA

Bloedonderzoek
Tijdens de behandeling met VANFLYTA zal uw arts regelmatig bloedonderzoeken uitvoeren, voor de controle van uw bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) en elektrolyten (zouten zoals natrium, kalium, magnesium, calcium, chloride en bicarbonaat). Uw arts zal uw elektrolyten vaker controleren als u last heeft van diarree of overgeven.

Elektrocardiogram
Vóór en tijdens uw behandeling zal uw arts uw hart controleren met een hartfilmpje (ECG) om zeker te weten dat uw hart normaal klopt. In het begin vinden ECG’s wekelijks plaats en daarna minder vaak, zoals uw arts beslist. Uw arts zal uw hart vaker controleren als u andere geneesmiddelen gebruikt die het QT-interval verlengen (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Infecties bij patiënten ouder dan 65 jaar
Oudere patiënten hebben een hoger risico op zeer ernstige infecties dan jongere patiënten, vooral vroeg in de behandelingsperiode. Als u ouder bent dan 65 jaar, wordt u nauwlettend gecontroleerd op het optreden van ernstige infecties tijdens de opstartfase.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar, omdat er niet voldoende informatie is over het gebruik ervan bij die leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast VANFLYTA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, vitaminen, maagzuurremmers (geneesmiddelen tegen brandend maagzuur en oprispingen) en kruidensupplementen. Dit is omdat sommige geneesmiddelen de werking van VANFLYTA kunnen beïnvloeden.

Vooral de volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met VANFLYTA vergroten door een verhoging van de waarden van dit geneesmiddel in het bloed:
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties, zoals itraconazol, posaconazol of voriconazol;
- bepaalde antibiotica, zoals claritromycine of telitromycine;

- nefazodon, een geneesmiddel voor de behandeling van depressie.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van VANFLYTA verminderen:
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose, zoals rifampicine;
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van epileptische aanvallen of epilepsie, zoals carbamazepine, primidon, fenobarbital of fenytoïne;
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van prostaatkanker, zoals apalutamide en enzalutamide;
- mitotaan, een geneesmiddel voor de behandeling van symptomen van bijnierkanker;
- bosentan, een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk in de longen (pulmonale arteriële hypertensie);
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel dat wordt gebruikt tegen angst en een lichte vorm van depressie.

Bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hiv kunnen het risico op bijwerkingen vergroten (bijvoorbeeld ritonavir) of de werking van VANFLYTA verminderen (bijvoorbeeld efavirenz of etravirine).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen
Door gelijktijdige toediening van VANFLYTA met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, kan het risico op QT-verlenging nog groter worden. Voorbeelden van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen zijn onder andere azool-antimycotica (tegen schimmelinfecties), ondansetron, granisetron, azitromycine, pentamidine, doxycycline, moxifloxacine, atovaquon, prochloorperazine en tacrolimus.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap
U mag VANFLYTA niet innemen tijdens de zwangerschap. Dit is omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest doen binnen 7 dagen voordat ze dit geneesmiddel innemen.

Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 7 maanden nadat ze met de behandeling zijn gestopt. Mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 4 maanden nadat ze met de behandeling zijn gestopt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding
U mag geen borstvoeding geven tijdens behandeling met VANFLYTA en gedurende ten minste 5 weken nadat u met de behandeling bent gestopt. Dit is omdat het niet bekend is of VANFLYTA in de moedermelk terechtkomt (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).
Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vruchtbaarheid
VANFLYTA kan de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen verminderen. Bespreek dit met uw arts voordat u begint met de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat VANFLYTA invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen van dit middel?

Uw arts zal u vertellen hoeveel VANFLYTA u precies moet innemen. Verander uw dosis niet en stop niet met het gebruik van VANFLYTA zonder dat eerst met uw arts te overleggen.

Doorgaans begint u met inname van 35,4 mg (twee tabletten van 17,7 mg) eenmaal per dag, gedurende 2 weken van elke cyclus chemotherapie. De maximale aanbevolen dosering is 53 mg eenmaal per dag.

Het is mogelijk dat uw arts u laat beginnen met een lagere dosis van één tablet van 17,7 mg eenmaal per dag als u bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt.

Wanneer uw chemotherapie is afgelopen, kan het zijn dat uw arts uw dosis verandert naar één tablet van 26,5 mg eenmaal per dag gedurende 2 weken, en dat de arts daarna uw dosis verhoogt naar 53 mg (twee tabletten van 26,5 mg) eenmaal per dag, afhankelijk van hoe u reageert op VANFLYTA.

Vanwege uitslagen van bloedonderzoeken, bijwerkingen of andere geneesmiddelen die u mogelijk inneemt, kan uw arts de behandeling tijdelijk onderbreken of uw dosis veranderen.

Uw arts zal uw behandeling stopzetten als u een stamceltransplantatie ondergaat. Uw arts zal u zeggen wanneer u de inname van uw geneesmiddel moet stopzetten en wanneer u de inname ervan weer kunt starten.

Inname van dit middel

- Neem VANFLYTA via de mond in, met of zonder voedsel.
- Neem VANFLYTA elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in. Dit helpt u eraan te denken dat u uw geneesmiddel moet innemen.
- Als u moet overgeven nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan geen extra tabletten in totdat u uw volgende, geplande dosis moet innemen.

Hoelang moet u dit middel innemen?

Blijf VANFLYTA innemen zolang uw arts zegt dat het moet. Uw arts zal uw toestand regelmatig controleren om te kijken of de behandeling nog werkt.

Heeft u nog vragen over hoelang u VANFLYTA moet innemen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel tabletten ingenomen of neemt iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel in? Neem dan meteen contact op met een arts of ga naar een ziekenhuis en neem deze bijsluiter mee. U heeft mogelijk een medische behandeling nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent VANFLYTA in te nemen, neem het dan zo snel mogelijk diezelfde dag in. Neem uw volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in.

Neem geen extra dosis (twee doses op dezelfde dag) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van dit middel, kan daardoor uw toestand verslechteren. Stop niet met het innemen van uw geneesmiddel, tenzij uw arts zegt dat u dat moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:
- duizelig gevoel, licht gevoel in het hoofd of een gevoel van flauwte. Dit kunnen verschijnselen zijn van een hartprobleem dat ‘verlenging van het QT-interval’ wordt genoemd (abnormale elektrische activiteit van het hart met invloed op het hartritme).
- koorts, hoesten, pijn op de borst, kortademigheid, vermoeidheid of pijn bij het plassen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie of febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen met koorts).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen
(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- Verhoogde waarde voor alanine-aminotransferase (afwijkende waarden van leverenzymen)
- Trombocytopenie (weinig bloedplaatjes in het bloed)
- Bloedarmoede (anemie: weinig rode bloedcellen in het bloed)
- Neutropenie (weinig neutrofielen, een type witte bloedcellen, in het bloed)
- Diarree
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Hoofdpijn
- Overgeven
- Oedeem (zwelling van het gezicht, de armen en benen)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (infecties van neus en keel)
- Verminderde eetlust
- Epistaxis (ernstige neusbloedingen)
- Schimmelinfecties
- Herpesinfecties
- Dyspepsie (klachten van de maag)
- Bacteriëmie (bacteriën in het bloed)

Vaak voorkomende bijwerkingen
(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- Pancytopenie (lage waarden van alle typen bloedcellen)

Soms voorkomende bijwerkingen
(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- Hartstilstand (het hart stopt met kloppen)
- Ventrikelfibrilleren (gevaarlijke, onregelmatige en ongecoördineerde samentrekkingen van de onderste kamers van het hart)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er tekenen van knoeien zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is quizartinib.
  VANFLYTA 17,7 mg: elke filmomhulde tablet bevat 17,7 mg quizartinib (als dihydrochloride).
  VANFLYTA 26,5 mg: elke filmomhulde tablet bevat 26,5 mg quizartinib (als dihydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  VANFLYTA 17,7 mg:
  Tabletkern: hydroxypropylbetadex, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat
  Filmomhulling: hypromellose, talk, triacetine, titaandioxide
  VANFLYTA 26,5 mg:
  Tabletkern: hydroxypropylbetadex, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat
  Filmomhulling: hypromellose, talk, triacetine, titaandioxide, geel ijzeroxide

Hoe ziet VANFLYTA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VANFLYTA 17,7 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit, rond en met ‘DSC 511’ aan één zijde, en zijn verkrijgbaar in dozen met 14 x 1 of 28 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.

VANFLYTA 26,5 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn geel, rond en met ‘DSC 512’ aan één zijde, en zijn verkrijgbaar in dozen met 14 x 1, 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

Fabrikant
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Κύπρος
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.