



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament VANFLYTA® (quizartinib) de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Vanflyta® (quizartinib) (RMA version 05/2024).

## VANFLYTA® (quizartinib)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

# GUIDE POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire VANFLYTA® (quizartinib). Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique " Chercher des informations sur un médicament autorisé".

**VANFLYTA® (quizartinib) est un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase FLT3.**

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

**Cette brochure se concentre sur le risque important identifié lié à l'allongement de l'intervalle QTc de VANFLYTA®.**

- » 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 évaluant l'efficacité et la sécurité du quizartinib *versus* placebo, deux patients (0,8 %) traités par VANFLYTA® ont subi un arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire enregistrée, dont l'un a eu une issue fatale. Les deux cas sont survenus 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 sévère ou non contrôlée (par ex, antécédents de bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (sans stimulateur cardiaque), infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, angine de poitrine non contrôlée, hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'arythmie ventriculaire ou de torsade de pointes cliniquement pertinentes) et les 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.
- » Le traitement par VANFLYTA® ne doit pas être instauré si l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) est supérieur à 450 ms.
- » Le traitement par VANFLYTA® doit être interrompu définitivement 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 <sup>a</sup>	Consolidation <sup>b</sup>	Entretien
	À partir du jour 8 (pour le schéma 7 + 3) <sup>c</sup>	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"> <li>• Dose initiale de 26,5 mg une fois par jour pendant deux semaines si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms</li> <li>• Après deux semaines, si l'intervalle QTcF est ≤ 450 ms, la dose doit être augmentée à 53 mg une fois par jour.</li> </ul>
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 posologiques recommandées en cas d’allongement de l’intervalle QTcF**

Intervalle QTcF à l’ECG		Action recommandée
<b>Grade 1</b>	<b>QTcF 450-480 ms</b>	Maintenir la dose de VANFLYTA®.
<b>Grade 2</b>	<b>QTcF 481-500 ms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire la dose de VANFLYTA® (voir <b>tableau 3</b>) sans interrompre le traitement.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Grade 3</b>	<b>QTcF ≥ 501 ms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par VANFLYTA®.</li> <li>• Reprendre le traitement par VANFLYTA® à une dose réduite (voir le <b>tableau 3</b>) après retour de l’intervalle QTcF à &lt; 450 ms.</li> <li>• Ne pas augmenter la dose à 53 mg une fois par jour pendant le traitement d’entretien si un intervalle QTcF &gt; 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.</li> </ul>
	<b>QTcF ≥ 501 ms récurrent</b>	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).
<b>Grade 4</b>	<b>Torsade de pointes ; tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/ symptômes d’arythmie engageant le pronostic vital</b>	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).

**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®**

	Pleine dose	Réductions de dose		
		Effet indésirable	Administration concomitante d’inhibiteurs puissants du CYP3A	Effet indésirable et administration concomitante d’inhibiteurs puissants du CYP3A
<b>Induction ou consolidation</b>	<b>35,4 mg</b>	<b>26,5 mg</b>	<b>17,7 mg</b>	<b>Interrompre le traitement</b>
<b>Entretien (deux premières semaines)</b>	<b>26,5 mg</b>	<b>Interrompre le traitement</b>	<b>17,7 mg</b>	<b>Interrompre le traitement</b>
<b>Entretien (après deux semaines)</b>	<b>53 mg</b>	<b>35.4 mg</b>	<b>26,5 mg</b>	<b>17,7 mg</b>

---

## 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 la phase d'entretien, des ECG doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, puis une fois par semaine pendant le premier mois suivant l'instauration du traitement 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® avec d'autres 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®.**

## Déclaration des effets indésirables

### Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de xxx à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### Pour le Luxembourg :

Les effets indésirables présumés sont à notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

Les effets indésirables liés à l'utilisation de VANFLYTA® (quizartinib) peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A par tél. au (+32) 2 227 18 80 ou par e-mail à [pharmacovigilance@daiichi-sankyo.be](mailto:pharmacovigilance@daiichi-sankyo.be).

## Information et matériel supplémentaire

Le matériel suivant est disponible sur [www.afmps.be](http://www.afmps.be) sous la rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé » - Vanflyta – RMA :

- Le guide pour les professionnels de la santé
- La carte patient

Si vous désirez commander des versions imprimées du matériel ou si vous avez des questions supplémentaires vous pouvez contacter :  
[medinfo@daiichi-sankyo.be](mailto:medinfo@daiichi-sankyo.be) ou par téléphone au numéro 02/227 18 80.