



LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN – MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

VANFLYTA ▼

Quizartinib dihydrochlorid
(Proteinkinaseinhibitor)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden (siehe letzte Seite).

Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Quizartinib dihydrochlorid kennen und berücksichtigen.

Version 1 // November 2023

SCHWERPUNKT DIESES LEITFADENS IST EINE SPEZIFISCHE NEBENWIRKUNG VON VANFLYTA: VERLÄNGERUNG DES QTc-INTERVALLS

- » VANFLYTA ist mit einer Verlängerung des QT-Intervalls verbunden. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann das Risiko ventrikulärer Arrhythmien oder Torsade-de-Pointes Arrhythmien erhöhen. In der zulassungsrelevanten klinischen Phase-3-Studie erlitten zwei (0,8 %) der mit VANFLYTA behandelten Patienten einen Herzstillstand mit aufgezeichnetem Kammerflimmern, einer davon mit tödlichem Ausgang, beide im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie.
- » VANFLYTA darf nicht bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom angewendet werden.
- » VANFLYTA sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein erhebliches Risiko für die Entwicklung einer QT-Intervall-Verlängerung besteht, einschließlich Patienten mit unkontrollierter oder schwerwiegender Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. Herzblock zweiten oder dritten Grades in der Vorgeschichte (ohne Herzschrittmacher), Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten, unkontrollierte Angina pectoris, unkontrollierter Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz, klinisch relevante ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade-de-pointes in der Vorgeschichte sowie Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern).
- » Vor Beginn der Behandlung sollten EKGs durchgeführt und Elektrolytstörungen korrigiert werden.
- » Beginnen Sie **nicht** die Behandlung mit VANFLYTA, wenn das durch die Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF) mehr als 450 ms beträgt.
- » VANFLYTA muss bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie dauerhaft abgesetzt werden.

BEGINN DER BEHANDLUNG MIT VANFLYTA

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur gestartet werden, wenn **QTcF \leq 450 ms**.

Tabelle 1: Dosierungsschema

VANFLYTA Einleitung	Induktionstherapie ^a	Konsolidierungstherapie ^b	Erhaltungstherapie
	Beginn am Tag 8 (für 7 + 3 Behandlungsschema) ^c	Beginn am Tag 6	Der 1. Tag der Erhaltungstherapie
Dosis	35,4 mg einmal täglich	35,4 mg einmal täglich	<ul style="list-style-type: none"> Anfangsdosis von 26,5 mg einmal täglich für 2 Wochen, wenn QTcF \leq 450 ms. Nach 2 Wochen wenn QTcF \leq 450 ms, Dosiserhöhung auf 53 mg einmal täglich.
Dauer (28-Tage-Zyklen)	2 Wochen in jedem Zyklus	2 Wochen in jedem Zyklus	Einmal täglich ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen für max. 36 Zyklen.

a Patienten können bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie bekommen.

b Patienten können bis zu 4 Zyklen der Konsolidierungstherapie bekommen.

c Für 5 + 2 Behandlungsschema als 2. Induktionszyklus, VANFLYTA soll am Tag 6 gestartet werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei einer im EKG ersichtlichen Verlängerung des QTc-Intervalls.

QTcF Intervall auf EKG		Empfohlene Maßnahme
Grad 1	QTcF-Intervall 450-480 ms	Fortsetzung der VANFLYTA-Dosis.
Grad 2	QTcF-Intervall 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der VANFLYTA-Dosis (siehe Tabelle 3) ohne Unterbrechung. • Nehmen Sie VANFLYTA im nächsten Zyklus mit der vorherigen Dosis wieder auf, wenn der QTcF auf < 450 ms gesunken ist. • Engmaschige Überwachung auf eine QT-Verlängerung des Patienten während des ersten Zyklus bei erhöhter Dosis.
Grad 3	QTcF-Intervall \geq 501 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen Sie die VANFLYTA-Behandlung. • Nehmen Sie VANFLYTA mit einer reduzierten Dosis wieder auf (siehe Tabelle 3), wenn der QTcF wieder < 450 ms beträgt. • Steigern Sie während der Erhaltungstherapie nicht auf einmal täglich 53 mg, wenn während der Induktion und/oder Konsolidierung ein QTcF > 500 ms beobachtet wurde und ein Zusammenhang mit VANFLYTA vermutet wird. • Behalten Sie die einmal tägliche Dosis von 26,5 mg bei.
	Wiederkehrendes QTcF-Intervall \geq 501 ms	VANFLYTA muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn ein QTcF > 500 ms trotz angemessener Dosisreduktion und Beseitigung/ Korrektur anderer Risikofaktoren (z. B. Serumelektrolytstörungen, begleitende QT-verlängernde Arzneimittel) erneut auftritt.
Grad 4	Torsade de Pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/ Symptome von schweren Arrhythmien	VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen.

Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen und/oder Begleitmedikamenten während der VANFLYTA-Behandlung

Tabelle 3: Dosisanpassungen je nach Phase der Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit VANFLYTA

Behandlungsphase	Volle Dosis	Dosisreduzierung		
		Bei Nebenwirkung	Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren	Bei Nebenwirkung und Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren
Induktion oder Konsolidierung	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (erste 2 Wochen)	26,5 mg	Unterbrechung	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (nach 2 Wochen)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren

- » Die gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A (CYP3A) kann die Quizartinib-Exposition erhöhen.
- » Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors unvermeidbar ist (**wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Telithromycin, Grapefruitsaft und viele antiretrovirale Arzneimittel**), sollte die Dosis von VANFLYTA reduziert werden, wie in **Tabelle 3** gezeigt.
- » Nach Absetzen des starken CYP3A-Inhibitors sollte die Einnahme von VANFLYTA mit der ursprünglichen Dosis wieder aufgenommen werden.

Abweichungen der Serumelektrolyte

Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA sollte eine Überwachung und Korrektur von Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erfolgen. Bei Patienten, bei denen Durchfall oder Erbrechen auftreten, sollten die Elektrolyte und EKGs häufiger überwacht werden.

EKG-Überwachung

- » Während der Einleitung und Konsolidierung sollten vor Beginn und dann einmal wöchentlich während der Behandlung mit VANFLYTA oder bei klinischer Indikation sogar häufiger EKGs durchgeführt werden.
- » Während der Erhaltungstherapie sollten EKGs vor Beginn und dann einmal wöchentlich im ersten Monat nach Beginn und Steigerung der Dosis und danach bei klinischer Indikation durchgeführt werden. Die Erhaltungsdosis sollte nicht erhöht werden, wenn das QTcF-Intervall größer als 450 ms ist (siehe **Tabelle 1**).
- » Die EKG-Überwachung des QT-Intervalls sollte häufiger bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein erhebliches Risiko für die Entwicklung einer QT-Intervallverlängerung und Torsades-de-pointes besteht.
- » Patienten sollten häufiger durch EKG überwacht werden, wenn die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln erforderlich ist, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. Beispiele für QT-verlängernde Arzneimittel sind unter anderem antimykotische Azole, Ondansetron, Granisetron, Azithromycin, Pentamidin, Doxycyclin, Moxifloxacin, Atovaquon, Prochlorperazin und Tacrolimus.



Bitte achten Sie darauf, dass jeder Patient, dem VANFLYTA verordnet wurde, den in jeder Packung VANFLYTA mitgelieferten Therapiepass erhalten und gelesen hat.



Information

- » Alle Schulungsmaterialien zu Quizartinib dihydrochlorid (Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Medizinisches Fachpersonal, Therapiepass) sowie die Fachinformation sind auch online über <https://www.daiichi-sankyo.de/onkologie/produkte/> verfügbar. Gedruckte Exemplare können Sie beim pharmazeutischen Unternehmer (siehe Kontaktdaten unten) bestellen.

Nebenwirkungen müssen gemeldet werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, <https://www.bfarm.de/>** oder dem pharmazeutischen Unternehmen (siehe Kontaktdaten unten) anzuzeigen.

- » **Daiichi Sankyo Deutschland:**
E-Mail: sicherheit@daiichi-sankyo.de
Fax: +49 89 7808 321
- » Nebenwirkungen sind nach Berufsordnung auch der Arzneimittelkommission der **Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)** anzuzeigen:
Tel: +49 30 400456 500
Fax: +49 30 400456 555
E-Mail: pharmakovigilanz@secure.baek.de
Website: <https://www.akdae.de/anzweimittelsicherheit/uaw-meldung>
- » **Meldeformulare und Informationen sind erhältlich unter www.bfarm.de**