

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

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

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

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

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

### Posologia

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

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

**Tabela 1: Regime posológico**

Início de VANFLYTA	Indução <sup>a</sup>	Consolidação <sup>b</sup>	Manutenção
	Com início no dia 8 (Para o regime de 7 + 3) <sup>c</sup>	Com início no dia 6	Primeiro dia de terapêutica de manutenção
Dose	35,4 mg uma vez por dia	35,4 mg uma vez por dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose inicial de 26,5 mg, uma vez por dia, durante duas semanas se o QTcF for <math>\leq 450</math> ms.</li> <li>Após duas semanas, se o QTcF for <math>\leq 450</math> ms, a dose deve ser aumentada para 53 mg uma vez por dia.</li> </ul>
Duração (ciclos de 28 dias)	Duas semanas em cada ciclo	Duas semanas em cada ciclo	Uma vez por dia sem qualquer interrupção entre ciclos até 36 ciclos.

<sup>a</sup> Os doentes podem receber até 2 ciclos de indução.

<sup>b</sup> Os doentes podem receber até 4 ciclos de consolidação.

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

### *Transplante de células estaminais hematopoiéticas*

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

### *Modificações posológicas*

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

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

**Tabela 2: Modificações posológicas recomendadas em caso de reações adversas**

<b>Reação adversa</b>	<b>Ação recomendada</b>
QTcF de 450-480 ms (Grau 1)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Continuar com a dose de VANFLYTA.</li></ul>
QTcF de 481-500 ms (Grau 2)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzir a dose de VANFLYTA (ver a Tabela 3) sem interrupção.</li><li>• Reiniciar VANFLYTA na dose anterior no ciclo seguinte, se o QTcF tiver diminuído para &lt; 450 ms. Monitorizar regularmente o doente quanto ao prolongamento de QT no primeiro ciclo da dose aumentada.</li></ul>
QTcF ≥ 501 ms (Grau 3)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interromper VANFLYTA.</li><li>• Reiniciar VANFLYTA numa dose reduzida (ver a Tabela 3) quando o QTcF voltar para &lt; 450 ms.</li><li>• Não aumentar para 53 mg, uma vez por dia, durante a manutenção, caso se observar um QTcF &gt; 500 ms durante a indução e/ou a consolidação, e se suspeitar da sua associação com VANFLYTA. Manter a dose de 26,5 mg uma vez por dia.</li></ul>
Recorrência de um QTcF >501 ms (Grau 3)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Descontinuar permanentemente VANFLYTA em caso de recorrência do QTcF &gt; 500 ms, apesar de uma redução apropriada da dose e correção/eliminação de outros fatores de risco (p. ex., anomalias dos eletrólitos séricos, medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT).</li></ul>
<i>Torsade de pointes</i> ; taquicardia ventricular polimórfica; sinais/sintomas de arritmia potencialmente fatal (Grau 4)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Descontinuar permanentemente VANFLYTA.</li></ul>
Reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interromper VANFLYTA.</li><li>• Reiniciar o tratamento na dose anterior se a reação adversa melhorar para ≤ Grau 1.</li><li>• Reiniciar o tratamento numa dose reduzida (ver a Tabela 3) se a reação adversa melhorar para &lt; Grau 3.</li><li>• Descontinuar permanentemente se a reação adversa de Grau 3 ou 4 persistir para além de 28 dias e no caso de se suspeitar de que está associada a VANFLYTA.</li></ul>
Neutropenia ou trombocitopenia persistentes de Grau 4 sem doença ativa da medula óssea	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzir a dose (ver a Tabela 3).</li></ul>

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

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

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

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

#### *Omissão de uma dose ou vômitos*

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

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

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não são necessários ajustes posológicos nos idosos.

##### *Compromisso hepático*

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

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

##### *Compromisso renal*

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

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

##### *População pediátrica*

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

#### Modo de administração

VANFLYTA é para administração por via oral.

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

### **4.3 Contraindicações**

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

- Amamentação (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Prolongamento do intervalo QT

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *Monitorização eletrocardiográfica com medicamentos que prolongam o intervalo QT*

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

##### *Coadministração com inibidores potentes da CYP3A*

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

##### Infeções em doentes idosos

Ocorreram infeções fatais com maior frequência com o quizartinib em doentes idosos (i.e., com mais de 65 anos), em comparação com doentes mais jovens, especialmente no período de tratamento inicial.

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

#### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

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

#### Cartão do doente

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

#### Efeito de outros medicamentos sobre VANFLYTA

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

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

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

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

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

##### *Inibidores moderados da CYP3A*

A coadministração de fluconazol (200 mg, duas vezes por dia, durante 28 dias), um inibidor moderado da CYP3A, com uma dose única de VANFLYTA aumentou em 1,11 vezes e 1,02 vezes a  $C_{max}$  e em 1,20 vezes e 1,14 vezes a  $AUC_{inf}$ , respetivamente, do quizartinib e do AC886. Esta alteração não é considerada clinicamente relevante. Não se recomendam modificações da dose.

#### *Indutores potentes ou moderados da CYP3A*

A coadministração do efavirenz (tratamento inicial de 600 mg, uma vez por dia, durante 14 dias), um indutor moderado da CYP3A, com uma dose única de VANFLYTA diminuiu, respetivamente, aproximadamente em 1,18 vezes e 9,7 vezes a  $C_{max}$  e a  $AUC_{inf}$  do quizartinib, em comparação com VANFLYTA isolado. A  $C_{max}$  e a  $AUC_{inf}$  do AC886 diminuíram, aproximadamente, em 3,1 vezes e 26 vezes, respetivamente (ver secção 5.2).

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

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

#### *Medicamentos que prolongam o intervalo QT*

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

#### *Agentes redutores do ácido gástrico*

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

#### Efeito de VANFLYTA sobre outros medicamentos

##### *Substratos da glicoproteína-P (gp-P)*

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

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

Dados *in vitro* indicam que o quizartinib é um inibidor da BCRP. A relevância clínica é, à data, desconhecida. Deve proceder-se com cuidado quando o quizartinib é coadministrado com medicamentos que são substratos da BCRP.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

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

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

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



## Gravidez

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

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

## Amamentação

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

## Fertilidade

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou 4 foram diminuição da contagem de plaquetas (40%), diminuição da hemoglobina (35,5%), diminuição da contagem de neutrófilos (21,5%), aumento da alanina aminotransferase (12,1%), bacteriemia (7,2%) e infeções fúngicas (5,7%). As reações adversas graves mais frequentes no braço de VANFLYTA foram neutropenia (3,0%), infeções fúngicas (2,3%) e infeções herpéticas (2,3%). As reações adversas com evolução fatal foram infeções fúngicas (0,8%) e paragem cardíaca (0,4%).

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

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

#### Lista tabelada de reações adversas

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

As reações adversas estão indicadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) do MedDRA. Dentro de cada CSO, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 4: Reações adversas**

Reação adversa	Todos os graus %	Grau 3 ou 4 %	Categoria de frequência (Todos os graus)
<b>Infeções e infestações</b>			
Infeções das vias respiratórias superiores <sup>a</sup>	18,1	1,9	Muito frequentes
Infeções fúngicas <sup>b</sup>	15,1	5,7	Muito frequentes
Infeções herpéticas <sup>c</sup>	14,0	3,0	Muito frequentes
Bacteriemia <sup>d</sup>	11,3	7,2	Muito frequentes
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
Trombocitopenia <sup>e</sup>	40,0	40,0	Muito frequentes
Anemia <sup>e</sup>	37,4	35,5	Muito frequentes
Neutropenia <sup>e</sup>	21,9	21,5	Muito frequentes
Pancitopenia	2,6	2,3	Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Apetite diminuído	17,4	4,9	Muito frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Cefaleia <sup>f</sup>	27,5	0	Muito frequentes
<b>Cardiopatias</b>			
Paragem cardíaca <sup>g</sup>	0,8	0,4	Pouco frequentes
Fibrilhação ventricular <sup>g</sup>	0,4	0,4	Pouco frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Epistaxe	15,1	1,1	Muito frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Diarreia <sup>h</sup>	37,0	3,8	Muito frequentes
Náuseas	34,0	1,5	Muito frequentes
Dor abdominal <sup>i</sup>	29,4	2,3	Muito frequentes
Vômitos	24,5	0	Muito frequentes
Dispepsia	11,3	0,4	Muito frequentes
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Aumento da ALT <sup>e</sup>	58,9	12,1	Muito frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Edema <sup>j</sup>	18,9	0,4	Muito frequentes
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Prolongamento de QT no eletrocardiograma <sup>k</sup>	14,0	3,0	Muito frequentes

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

<sup>a</sup> As infeções das vias respiratórias superiores incluem infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite, rinite, amigdalite, faringolaringite, faringite bacteriana, amigdalofaringite, faringite viral e sinusite aguda.

<sup>b</sup> As infeções fúngicas incluem candidíase oral, aspergilose broncopulmonar, infeção fúngica, candidíase vulvovaginal, infeção por *Aspergillus*, infeção fúngica das vias respiratórias inferiores, infeção fúngica oral, infeção por *Candida*, infeção fúngica cutânea, mucormicose, candidíase orofaríngea, aspergilose oral, infeção fúngica hepática, candidíase hepatoplénica, onicomucose, fungemia, candidíase sistémica e micose sistémica.

<sup>c</sup> As infeções herpéticas incluem herpes oral, *Herpes zoster*, infeções por vírus *Herpes*, *Herpes simplex*, infeção pelo herpesvirus humano 6, herpes genital e dermatite herpética.

- <sup>d</sup> A bacteriemia inclui bacteriemia, bacteriemia por *Klebsiella*, bacteriemia estafilocócica, bacteriemia enterocócica, bacteriemia estreptocócica, bacteriemia relacionada com dispositivos médicos, bacteriemia por *Escherichia*, bacteriemia por *Corynebacterium* e bacteriemia por *Pseudomonas*.
- <sup>e</sup> Termos baseados em dados laboratoriais.
- <sup>f</sup> Cefaleia inclui cefaleia, cefaleia de tensão e enxaqueca.
- <sup>g</sup> Um indivíduo teve dois acontecimentos (fibrilhação ventricular e paragem cardíaca).
- <sup>h</sup> Diarreia inclui diarreia e diarreia hemorrágica.
- <sup>i</sup> Dor abdominal inclui dor abdominal, dor na região superior do abdómen, desconforto abdominal, dor na região inferior do abdómen e dor gastrointestinal.
- <sup>j</sup> Edema inclui edema periférico, edema da face, edema, sobrecarga hídrica, edema generalizado, tumefação periférica, edema localizado e tumefação da face.
- <sup>k</sup> QT prolongado no eletrocardiograma inclui QT prolongado no eletrocardiograma e intervalo QT anormal no eletrocardiograma.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Cardiopatias*

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

### Outras populações especiais

#### *Idosos*

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

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

### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação

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

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Eletrofisiologia cardíaca*

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

#### Eficácia e segurança clínicas

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

Os doentes receberam até 2 ciclos de quimioterapia de indução com daunorrubicina nos dias 1, 2 e 3 ou idarrubicina nos dias 1, 2 e 3 e citarabina durante 7 dias, seguidos de terapêutica pós-remissão que consistiu num máximo de 4 ciclos de quimioterapia de consolidação e/ou de TCEH. A quimioterapia de consolidação consistiu em citarabina nos dias 1, 3 e 5. Os doentes que foram submetidos a TCEH pararam de receber o tratamento em estudo 7 dias antes do início de um regime de condicionamento. Queira consultar o Resumo das Características do Medicamento da daunorrubicina, da idarrubicina e da citarabina para ver as recomendações sobre a posologia.

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

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

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

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

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

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

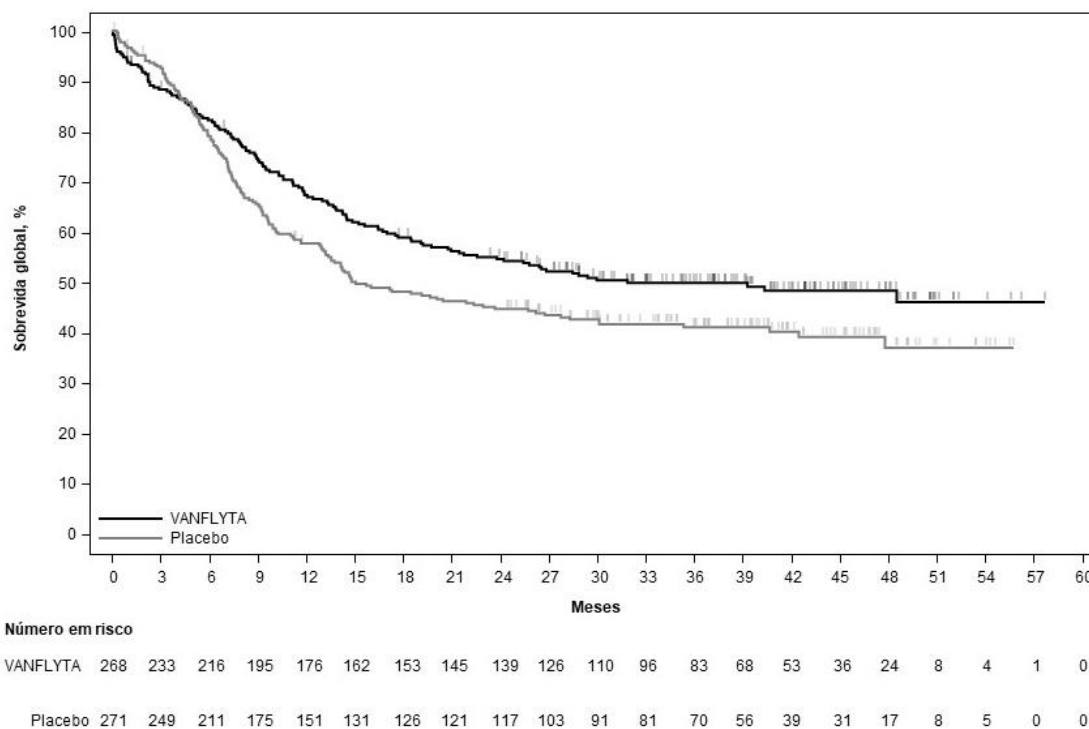
	<b>Quizartinib N = 268</b>	<b>Placebo N = 271</b>
<b>OS (meses)</b>		
Mediana (IC 95%) <sup>a</sup>	31,9 (21,0; NE)	15,1 (13,2; 26,2)
HR <sup>b</sup> relativa ao placebo (IC 95%)	0,776 (0,615; 0,979)	
valor de <i>p</i> (teste de <i>log-rank</i> estratificado bilateral)	0,0324	
<b>Taxa da OS (%) (IC 95%)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

IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

<sup>a</sup> Estimativa de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> A razão de risco (HR) baseou-se no modelo de regressão de Cox estratificado.

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



## População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

### Absorção

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

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

Com base em modelos farmacocinéticos populacionais em doentes recentemente diagnosticados com LMA, com 35,4 mg/dia, estimou-se que a média geométrica (CV%) da  $C_{max}$  do quizartinib e do AC886, no estado de equilíbrio, durante a terapêutica de indução, foi de 140 ng/ml (71%) e de 163 ng/ml (52%), respetivamente, e a média geométrica (CV%) da  $AUC_{0-24h}$  foi de 2 680 ng•h/ml (85%) e de 3 590 ng•h/ml (51%), respetivamente.

Durante a terapêutica de consolidação com 35,4 mg/dia, estimou-se que a média geométrica (CV%) da  $C_{max}$  do quizartinib e do AC886, no estado de equilíbrio, foi de 204 ng/ml (64%) e de 172 ng/ml (47%), respetivamente, e a média geométrica (CV%) da  $AUC_{0-24h}$  foi de 3 930 ng•h/ml (78%) e de 3 800 ng•h/ml (46%), respetivamente.

Durante a terapêutica de manutenção com 53 mg/dia, estimou-se que a média geométrica (CV%) da  $C_{max}$  do quizartinib e do AC886, no estado de equilíbrio, foi de 529 ng/ml (60%) e de 262 ng/ml (48%), respetivamente, e a média geométrica (CV%) da  $AUC_{0-24h}$  foi de 10 200 ng•h/ml (75%) e de 5.790 ng•h/ml (46%), respetivamente.

### Distribuição

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

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

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

## Biotransformação

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

## Eliminação

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

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

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

## Linearidade/não linearidade

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

## Relações farmacocinética/farmacodinâmica

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

## Estudos de interação com outros medicamentos

### *Transportadores*

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

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

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

### *Substratos da uridina difosfato glucoronosiltransferases (UGT)1A1*

O quizartinib inibe a UGT1A1 com um Ki *in vitro* estimado de 0,78 µM. De acordo com uma análise farmacocinética de base fisiológica (PBPK), previu-se que o quizartinib aumentou a C<sub>max</sub> e a AUC<sub>inf</sub> do raltegravir (um substrato da UGT1A1) em 1,03 vezes, o que não foi considerado clinicamente relevante.

## Populações especiais

### *Compromisso hepático*

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

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

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

### *Compromisso renal*

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

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

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de genotoxicidade, o quizartinib foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana, mas não num ensaio de mutação de células de mamíferos ( timidina cinase de linfoma de rato) ou num ensaio de mutação em roedores transgénicos *in vivo*. O quizartinib não foi clastogénico e não induziu poliploidia num ensaio de aberração cromossómica, e não foi clastogénico ou aneugénico num ensaio de micronúcleos de medula óssea de rato com uma dose única. Um ensaio de micronúcleos de medula óssea *in vivo* em ratos foi equívoco após 28 dias de administração repetida da dose. Após uma dose única mais elevada, o resultado foi negativo.

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

Em estudos de toxicidade embriofetal, observou-se letalidade embriofetal e aumento das perdas pós-implantação com doses tóxicas para a mãe. Observou-se fetotoxicidade (pesos fetais mais baixos, efeitos na ossificação esquelética) e teratogenicidade (anomalias fetais incluindo edema) com doses,



aproximadamente, 3 vezes superiores à DHR, com base na AUC. O NOAEL foi 0,5 vezes superior à DHR, com base na AUC. O quizartinib é considerado potencialmente teratogénico.

### Estudos de toxicologia animal

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

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

##### *Núcleo do comprimido*

Hidroxiopropilbetadex  
Celulose microcristalina (E460)  
Estearato de magnésio

##### *Revestimento por película*

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

#### VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

##### *Núcleo do comprimido*

Hidroxiopropilbetadex  
Celulose microcristalina (E460)  
Estearato de magnésio

*Revestimento por película*

Hipromelose (E464)

Talco (E553b)

Triacetina (E1518)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters perfurados para dose unitária de alumínio/alumínio.

VANFLYTA 17,7 mg comprimidos revestidos por película

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

VANFLYTA 26,5 mg comprimidos revestidos por película

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Alemanha

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

EU/1/23/1768/001-005

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

Data da primeira autorização: 06 de novembro de 2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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