

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten
VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 17,7 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 26,5 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Weiß, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,9 mm und der Prägung „DSC 511“ auf einer Seite.

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 10,2 mm und der Prägung „DSC 512“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Vor dem Therapiebeginn mit VANFLYTA muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden. Vor Behandlungsbeginn sollten EKG durchgeführt und Elektrolytanomalien korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

VANFLYTA ist in Kombination mit einer Standardchemotherapie in einer Dosis von 35,4 mg (2 × 17,7 mg) einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Induktionstherapiezyklus anzuwenden. Patienten, die eine vollständige Remission (CR, *complete remission*) oder eine CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi, *complete remission with incomplete haematologic recovery*) erreichen, sollen VANFLYTA in einer Dosis von 35,4 mg einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Zyklus der Konsolidierungstherapie erhalten und anschließend eine Erhaltungstherapie mit VANFLYTA allein, die mit 26,5 mg einmal täglich begonnen wird. Nach zwei Wochen ist die Erhaltungsdosis auf 53 mg (2 × 26,5 mg) einmal täglich zu erhöhen, wenn das nach der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF) ≤ 450 ms beträgt (siehe Tabelle 2 auf Seite 2 und Abschnitt 4.4). Die Mono-Erhaltungstherapie kann über bis zu 36 Zyklen durchgeführt werden.

Zusätzliche Informationen zur Dosierung sind Tabelle 1 bis 3 zu entnehmen.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei Patienten, die anschließend eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, ist VANFLYTA 7 Tage vor Beginn eines Konditionierungsregimes abzusetzen. Die Behandlung kann nach erfolgter Transplantation auf der Grundlage der Leukozytenzahl und nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Patienten mit ausreichender hämatologischer Erholung und mit einer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) ≤ Grad 2, die keine Einleitung einer neuen systemischen GVHD-Therapie innerhalb von 21 Tagen erfordert, entsprechend

den oben beschriebenen Dosierungsempfehlungen wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur dann begonnen werden, wenn das QTcF-Intervall ≤ 450 ms ist (siehe Abschnitt 4.4).

Für empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen siehe Tabelle 2 auf Seite 2. Für Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren siehe Tabelle 3 auf Seite 2.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und/oder gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Versäumte Dosis oder Erbrechen

Wenn die Einnahme einer Dosis von VANFLYTA versäumt wurde oder nicht zur üblichen Zeit erfolgt ist, sollte der Patient die Dosis so bald wie möglich am selben Tag einnehmen und am Folgetag das übliche Einnahmeschema fortsetzen. Der Patient darf nicht zwei Dosen am gleichen Tag einnehmen.

Falls es nach der Einnahme von VANFLYTA zu Erbrechen kommt, darf der Patient an diesem Tag keine weitere Dosis einnehmen, sondern sollte die nächste Dosis am Folgetag zur üblichen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

VANFLYTA wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation nicht nachgewiesen wurden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

VANFLYTA wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr < 30 ml/min, Schätzung nach

Tabelle 1: Dosierungsschema

Einleitung der VANFLYTA-Therapie	Induktion ^a	Konsolidierung ^b	Erhaltung
	Beginn an Tag 8 (Für Dosierungsschemata 7 + 3) ^c	Beginn an Tag 6	Erster Tag der Erhaltungstherapie
Dosis	35,4 mg einmal täglich	35,4 mg einmal täglich	<ul style="list-style-type: none"> Anfangsdosis 26,5 mg einmal täglich zwei Wochen lang, wenn QTcF ≤ 450 ms ist. Nach zwei Wochen, wenn QTcF ≤ 450 ms ist, ist die Dosis auf 53 mg einmal täglich zu erhöhen.
Dauer (28-tägiger Zyklus)	Zwei Wochen in jedem Zyklus	Zwei Wochen in jedem Zyklus	Einmal täglich ohne Pause zwischen den Zyklen für bis zu 36 Zyklen.

^a Die Patienten können bis zu 2 Zyklen der Induktionstherapie erhalten.

^b Die Patienten können bis zu 4 Zyklen der Konsolidierungstherapie erhalten.

^c Beim Schema 5 + 2 als zweitem Induktionszyklus wird an Tag 6 mit VANFLYTA begonnen.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
QTcF 450 – 480 ms (Grad 1)	<ul style="list-style-type: none"> Weiterbehandlung mit der VANFLYTA-Dosis.
QTcF 481 – 500 ms (Grad 2)	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der VANFLYTA-Dosis (siehe Tabelle 3) ohne Unterbrechung. Weiterbehandlung mit VANFLYTA in der vorherigen Dosis im nächsten Zyklus, wenn das QTcF auf < 450 ms zurückgegangen ist. Engmaschige Überwachung des Patienten auf eine QT-Verlängerung im ersten Zyklus mit der erhöhten Dosis.
QTcF ≥ 501 ms (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung. Wiederaufnahme der VANFLYTA-Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3) nach Rückkehr des QTcF auf < 450 ms. Die Dosis darf während der Erhaltungstherapie nicht auf 53 mg einmal täglich erhöht werden, wenn während der Induktion und/oder Konsolidierung ein QTcF > 500 ms festgestellt wurde und vermutet wird, dass dies mit VANFLYTA zusammenhängt. Die einmal tägliche Dosis von 26,5 mg ist beizubehalten.
Wiederkehrendes QTcF ≥ 501 ms (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen, wenn trotz angemessener Dosisreduktion und Korrektur/Ausschaltung anderer Risikofaktoren (z. B. Serumelektrolytanomalien, das QT-Intervall verlängernde Begleitmedikamente) erneut ein QTcF > 500 ms auftritt.
Torsade de Pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome von lebensbedrohlichen Arrhythmien (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> VANFLYTA ist dauerhaft abzusetzen.
Nicht hämatologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung. Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis bei Besserung der Nebenwirkung zu ≤ Grad 1. Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3) bei Besserung der Nebenwirkung zu < Grad 3. Endgültiges Absetzen der Behandlung bei Fortbestehen einer Nebenwirkung von Grad 3 oder 4, bei welcher ein Zusammenhang mit VANFLYTA vermutet wird, über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen.
Fortbestehen einer Neutropenie oder Thrombozytopenie von Grad 4 ohne aktive Knochenmark-erkrankung.	<ul style="list-style-type: none"> Dosisreduktion (siehe Tabelle 3).

Die Grade sind gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI CTCAE v4.03) angegeben.

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

Behandlungsphase	Volle Dosis	Dosisreduktionen		
		Nebenwirkung	Gleichzeitig angewendete starke CYP3A-Inhibitoren	Nebenwirkung und gleichzeitig angewendete starke CYP3A-Inhibitoren
Induktion oder Konsolidierung	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (erste zwei Wochen)	26,5 mg	Unterbrechung	17,7 mg	Unterbrechung
Erhaltung (nach zwei Wochen)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Cockcroft-Gault) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VANFLYTA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

VANFLYTA ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sind täglich zu etwa der gleichen Tageszeit mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angeborenes Long-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verlängerung des QT-Intervalls

Quizartinib ist mit einer Verlängerung des QT-Intervalls verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Verlängerung des QT-Intervalls kann das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade de Pointes erhöhen. Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom und/oder einer Vorgeschichte mit Torsade de Pointes waren von dem Quizartinib-Entwicklungsprogramm ausgeschlossen. VANFLYTA darf bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom nicht angewendet werden.

VANFLYTA ist bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls mit Vorsicht anzuwenden. Dies schließt auch Patienten ein, bei denen eine nicht eingestellte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt (z. B. Herzblock zweiten oder dritten Grades (ohne Schrittmacher) in der Anamnese,

Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, unkontrollierte Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz, Vorgeschichte mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien oder Torsade de Pointes) und Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Die Elektrolytwerte sollten im Normalbereich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nicht begonnen werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist.

Während der Induktion und Konsolidierung sollten EKG vor Therapiebeginn und dann einmal wöchentlich während der Quizartinib-Behandlung oder je nach klinischer Indikation auch häufiger durchgeführt werden.

Während der Erhaltung sollten EKG vor der Therapieeinleitung und dann einmal wöchentlich im ersten Monat nach der Einleitung und Erhöhung der Dosis und danach

je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Die Anfangsdosis der Erhaltungstherapie darf nicht erhöht werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist (siehe Tabelle 1).

Bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt, ist VANFLYTA dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls und von Torsade de Pointes ist eine häufigere Überwachung des QT-Intervalls mittels EKG erforderlich.

Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie und eine entsprechende Korrektur erfolgen. Bei Patienten mit Diarrhoe oder Erbrechen sind eine häufigere Überwachung der Elektrolytwerte und häufigere EKG durchzuführen.

EKG-Überwachung bei Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern

Bei gleichzeitiger Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sind häufigere Überwachungen mittels EKG erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

Die Dosis von VANFLYTA muss bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren reduziert werden, da diese die Bioverfügbarkeit von Quizartinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Infektionen bei älteren Patienten

Tödliche Infektionen unter Quizartinib traten bei älteren Patienten (d. h. über 65 Jahre) häufiger auf als bei jüngeren Patienten, insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung. Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen kann Quizartinib embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der

Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.6).

Therapiepass

Der verordnende Arzt muss mit dem Patienten über die Risiken der VANFLYTA-Behandlung sprechen. Der Patient erhält mit jedem Rezept einen Therapiepass (in der Arzneimittelpackung enthalten).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Quizartinib und sein aktiver Metabolit AC886 werden *in vitro* in erster Linie durch CYP3A verstoffwechselt.

Wirkung anderer Arzneimittel auf VANFLYTA

Starke CYP3A-/P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 28 Tage), einem starken CYP3A-/P-gp-Inhibitor, mit einer Einzeldosis VANFLYTA erhöhte die Höchstkonzentration im Plasma (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC_{inf}) von Quizartinib um das 1,17-Fache bzw. das 1,94-Fache und senkte die C_{max} und AUC_{inf} von AC886 um das 2,5-Fache bzw. 1,18-Fache im Vergleich zu VANFLYTA allein. Im Steady-State war die Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC_{0-24h}) von Quizartinib schätzungsweise um das 1,86-Fache bzw. 1,96-Fache erhöht, während die Bioverfügbarkeit von AC886 (C_{max} und AUC_{0-24h}) um das 1,22-Fache bzw. 1,17-Fache niedriger war. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Quizartinib kann das Toxizitätsrisiko erhöhen.

Die Dosis von VANFLYTA sollte entsprechend den Angaben in der Tabelle unten reduziert werden, wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist. Weitere Angaben zu Dosisanpassungen sind Tabelle 3 in Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Beispiele für starke CYP3A-/P-gp-Inhibitoren sind Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Telithromycin und antiretrovirale Arzneimittel (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von HIV können entweder das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen (z. B. Ritonavir) oder die Wirksamkeit von VANFLYTA verringern (z. B. Efavirenz oder Etravirin)).

Moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (200 mg zweimal täglich für 28 Tage), einem moderaten CYP3A-Inhibitor, mit einer Einzeldosis VANFLYTA erhöhte die C_{max} von Quizartinib und AC886 um das 1,11-Fache bzw. 1,02-Fache und die AUC_{inf} um das 1,20-Fache bzw. 1,14-Fache. Diese Änderung wurde nicht als klinisch relevant betrachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Starke oder moderate CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz (Einleitungstherapie mit 600 mg einmal täglich für 14 Tage), einem moderaten CYP3A-Induktor, mit einer Einzeldosis von VANFLYTA senkte die C_{max} und die AUC_{inf} von Quizartinib um das etwa 1,18-Fache bzw. 9,7-Fache verglichen mit VANFLYTA allein. Die C_{max} und AUC_{inf} von AC886 sanken um das etwa 3,1-Fache bzw. 26-Fache (siehe Abschnitt 5.2).

Eine verringerte Bioverfügbarkeit von Quizartinib kann zu verminderter Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden.

Beispiele für starke CYP3A4-Induktoren sind Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampicin sowie bestimmte pflanzliche Arzneimittel wie Johanniskraut (auch bekannt als *Hypericum perforatum*). Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Efavirenz, Bosentan, Etravirin, Phenobarbital und Primidon.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Anwendung von VANFLYTA mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann die Inzidenz von QT-Verlängerungen weiter erhöhen. Beispiele für Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, sind unter anderem antimykotische Azole, Ondansetron, Granisetron, Azithromycin, Pentamidin, Doxycyclin, Moxifloxacin, Atovaquon, Prochlorperazin und Tacrolimus.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Magensäure-reduzierende Arzneimittel

Der Protonenpumpeninhibitor Lansoprazol senkte die C_{max} von Quizartinib um das 1,16-Fache und die AUC_{inf} um das 1,05-Fache. Diese Abnahme der Quizartinib-Reabsorption wurde nicht als klinisch relevant betrachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Wirkung von VANFLYTA auf andere Arzneimittel

Substrate von P-Glykoprotein (P-gp)

Die gleichzeitige Anwendung von Quizartinib und Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) erhöhte die C_{max} von gesamtem und freiem Dabigatran um 1,12-Fache bzw. 1,13-Fache und die AUC_{inf} von gesamtem und freiem Dabigatran um das 1,13-Fache bzw. 1,11-Fache (siehe Abschnitt 5.2). Quizartinib ist ein schwacher P-gp-Inhibitor und bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Substraten mit VANFLYTA wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Substrate des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Quizartinib ein Inhibitor von BCRP ist. Die klinische Bedeutung ist derzeit nicht bekannt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Quizartinib gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die Substrate von BCRP sind.

Volle Dosis	Dosisreduktionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und

Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Quizartinib kann embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Quizartinib bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien kann Quizartinib eine embryofetale Toxizität verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3).

VANFLYTA darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Schwangere Frauen sind auf das potenzielle Risiko für den Fetus hinzuweisen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Quizartinib oder seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit VANFLYTA und für mindestens 5 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen über die Wirkung von Quizartinib auf die Fertilität vor. Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen könnte die männliche und weibliche Fertilität während einer Behandlung mit VANFLYTA beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VANFLYTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Alanin-Aminotransferase erhöht (58,9 %), Thrombozytenzahl erniedrigt (40,0 %), Hämoglobin erniedrigt (37,4 %), Diarrhoe (37,0 %), Übelkeit (34,0 %), Abdominalschmerz (29,4 %), Kopfschmerz (27,5 %), Erbrechen (24,5 %) und Neutrophilenzahl erniedrigt (21,9 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 waren Thrombozytenzahl erniedrigt (40 %), Hämoglobin erniedrigt (35,5 %),

Neutrophilenzahl erniedrigt (21,5 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (12,1 %), Bakteriämie (7,2 %) und Pilzinfektionen (5,7 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im VANFLYTA-Arm waren Neutropenie (3,0 %), Pilzinfektionen (2,3 %) und Herpes-Infektionen (2,3 %). Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang waren Pilzinfektionen (0,8 %) und Herzstillstand (0,4 %).

Die häufigsten mit einer Unterbrechung der VANFLYTA-Behandlung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (10,6 %), Thrombozytopenie (4,5 %) und ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (2,6 %). Die häufigsten mit einer Dosisreduktion von VANFLYTA verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (9,1 %), Thrombozytopenie (4,5 %) und ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (3,8 %).

Die Nebenwirkung, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen von VANFLYTA führte, war Thrombozytopenie (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von VANFLYTA wurde in QuANTUM-First untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) aufgelistet. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt sind und folgende MedDRA-Konvention zugrunde gelegt wird: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzkrankungen

Quizartinib verlängert das QT-Intervall im EKG. Bei 14,0 % der mit VANFLYTA behandelten Patienten wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beliebigen Grades als therapieassoziierte Nebenwirkung gemeldet und bei 3,0 % der Patienten traten Reaktionen vom Schweregrad 3 oder höher auf. Die QT-Verlängerung führte bei 10 Patienten (3,8 %) zu einer Dosisreduktion, bei 7 Patienten (2,6 %) zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 2 Patienten (0,8 %) zum Absetzen der Behandlung. Ein QTcF-Intervall > 500 ms trat bei 2,3 % der Patienten auf, wie eine zentrale Auswertung von EKG-Daten zeigte. Zwei (0,8 %) mit VANFLYTA behandelte Patienten erlitten einen Herzstillstand mit dokumentiertem Kammerflimmern, das bei einem tödlich verlief. Beide traten im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie auf. Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA müssen Elektrokardiogramme angefertigt werden und es muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie mit entsprechender Korrektur er-

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Alle Grade %	Grad 3 oder 4 %	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege ^a	18,1	1,9	Sehr häufig
Pilzinfektionen ^b	15,1	5,7	Sehr häufig
Herpes-Infektionen ^c	14,0	3,0	Sehr häufig
Bakteriämie ^d	11,3	7,2	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie ^e	40,0	40,0	Sehr häufig
Anämie ^e	37,4	35,5	Sehr häufig
Neutropenie ^e	21,9	21,5	Sehr häufig
Panzytopenie	2,6	2,3	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	17,4	4,9	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen ^f	27,5	0	Sehr häufig
Herzkrankungen			
Herzstillstand ^g	0,8	0,4	Gelegentlich
Kammerflimmern ^g	0,4	0,4	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	15,1	1,1	Sehr häufig

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 4

Nebenwirkung	Alle Grade %	Grad 3 oder 4 %	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe ^h	37,0	3,8	Sehr häufig
Übelkeit	34,0	1,5	Sehr häufig
Abdominalschmerz ⁱ	29,4	2,3	Sehr häufig
Erbrechen	24,5	0	Sehr häufig
Dyspepsie	11,3	0,4	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen			
ALT erhöht ^e	58,9	12,1	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem ^l	18,9	0,4	Sehr häufig
Untersuchungen			
Elektrokardiogramm QT verlängert ^k	14,0	3,0	Sehr häufig

Standardchemotherapie = Cytarabin (Cytosinarabinosid) und Anthrazyklin (Daunorubicin oder Idarubicin).

- ^a Infektionen der oberen Atemwege beinhaltet Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Rhinitis, Tonsillitis, Laryngopharyngitis, bakterielle Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Viruspharyngitis und akute Sinusitis.
- ^b Pilzinfektionen beinhalten orale Candidose, bronchopulmonale Aspergillose, Pilzinfektion, vulvovaginale Candidose, Aspergillusinfektion, Pilzinfektion der unteren Atemwege, orale Pilzinfektion, Candida-Infektion, durch Pilze verursachte Hautinfektion, Mukormykose, Candidose des Oropharynx, Aspergillose des Mundes, Leberinfektion durch Pilze, Hepatosplenocandidose, Onychomykose, Fungämie, systemische Candidiasis und Systemmykose.
- ^c Herpes-Infektionen beinhaltet orale Herpes, Herpes zoster, Herpesvirus-Infektionen, Herpes simplex, Humanes Herpesvirus 6-Infektionen, genitalen Herpes und Herpesdermatitis.
- ^d Bakteriämie beinhaltet Bakteriämie, Klebsiella-Bakteriämie, Staphylokokken-Bakteriämie, Enterokokken-Bakteriämie, Streptokokken-Bakteriämie, geräteassoziierte Bakteriämie, Bakteriämie durch *Escherichia*, Corynebakterium-Bakteriämie und Pseudomonas-Bakteriämie.
- ^e Begriffe, die auf Labordaten beruhen.
- ^f Kopfschmerzen beinhaltet Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen und Migräne.
- ^g Bei einem Patienten traten zwei Ereignisse auf (Kammerflimmern und Herzstillstand).
- ^h Diarrhoe beinhaltet Diarrhoe und hämorrhagische Diarrhoe.
- ⁱ Abdominalschmerz beinhaltet Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterbauchschmerzen und gastrointestinale Schmerzen.
- ^j Ödem beinhaltet peripheres Ödem, Gesichtsoedem, Ödem, Überwässerung, generalisiertes Ödem, periphere Schwellung, lokalisierendes Ödem und Gesichtsschwellung.
- ^k Elektrokardiogramm QT verlängert beinhaltet verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm und abnormales QT-Intervall im Elektrokardiogramm.

folgen. Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls siehe Abschnitt 4.2.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Tödliche Infektionen unter Quizartinib traten bei älteren Patienten (d. h. über 65 Jahre) häufiger auf als bei jüngeren Patienten (13 % gegenüber 5,7 %), insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung.

Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Antidot für eine Überdosierung von VANFLYTA ist nicht bekannt. Bei einer erheblichen Überdosierung sollten erforderlichenfalls unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. eine Unterbrechung der Behandlung, eine Blutuntersuchung und eine EKG-Überwachung sowie eine Kontrolle der Serumelektrolyte und der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, die bei Patienten zu einer QT-Intervall-Verlängerung und/oder Torsade de pointes führen können. Die Patienten sind symptomatisch und unterstützend zu behandeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX11

Wirkmechanismus

Quizartinib hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinase FLT3. Quizartinib und sein Hauptmetabolit AC886 binden kompetitiv mit hoher Affi-

nität an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche von FLT3. Quizartinib und AC886 hemmen die FLT3-Kinaseaktivität und verhindern die Autophosphorylierung des Rezeptors und damit die weitere nachgeschaltete FLT3-Rezeptor-Signalkaskade und blockieren die FLT3-ITD-abhängige Zellproliferation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Die Expositions-Wirkungs-Analyse der Studie QuANTUM-First prognostizierte eine konzentrationsabhängige Verlängerung des QTcF-Intervalls von 24,1 ms [Obergrenze des zweiseitigen 90^o/o-Konfidenzintervalls (KI): 26,6 ms] bei der C_{max} von Quizartinib im Steady-State (53 mg) während der Erhaltungstherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib vs. Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie QuANTUM-First untersucht. An der Studie nahmen 539 erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren (25 % waren 65 Jahre oder älter) mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML, wie prospektiv durch einen Assay im Rahmen der klinischen Studie ermittelt wurde, teil. Die Patienten wurden randomisiert (1 : 1) einer Behandlung zugewiesen, mit entweder VANFLYTA 35,4 mg einmal täglich (n = 268) oder Placebo (n = 271) für zwei Wochen in jedem Zyklus in Kombination mit einer Standardchemotherapie (Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bei ansprechenden Patienten) und anschließender Erhaltungstherapie mit VANFLYTA allein (26,5 mg einmal täglich für zwei Wochen und danach 53 mg einmal täglich) oder Placebo für bis zu 36 Zyklen (28 Tage/Zyklus).

Die Patienten erhielten bis zu 2 Zyklen einer Induktionstherapie mit entweder Daunorubicin an den Tagen 1, 2 und 3 oder Idarubicin an den Tagen 1, 2 und 3 und Cytarabin für 7 Tage, gefolgt von einer Postremissionstherapie, die aus bis zu 4 Zyklen einer Konsolidierungschemotherapie und/oder einer HSZT bestand. Die Konsolidierungschemotherapie bestand aus Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5. Patienten, die sich einer HSZT unterzogen, beendeten die Studienbehandlung 7 Tage vor dem Beginn eines Konditionierungsregimes. Die Dosierungsempfehlungen für Daunorubicin, Idarubicin und Cytarabin entnehmen Sie bitte der jeweiligen Fachinformation.

Die beiden randomisierten Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Ausgangssituation, der Krankheitsmerkmale und der Stratifizierungsfaktoren gut ausgewogen. Bei den 539 Patienten war das Durchschnittsalter 56 Jahre (Spanne 20–75 Jahre), 26,1 % der Patienten im Quizartinib-Arm und 24 % der Patienten im Placebo-Arm waren 65 Jahre oder älter; 54,5 % waren weiblich und 45,5 % männlich; 59,7 % waren Weiße, 29,3 % Asiaten, 1,3 % Schwarze oder Afroamerikaner und 9,7 % gehörten anderen ethnischen Gruppen an. 84 % der Patienten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Baseline-Performance-Status von 0 oder 1. Die Mehrheit der Patienten (72,4 %)

hatte zu Beginn der Studie einen mittleren zytogenetischen Risikostatus. Die Häufigkeit von FLT3-ITD-Variantenallelen (VAF) betrug 3–25 % bei 35,6 % der Patienten, mehr als 25–50 % bei 52,1 % der Patienten und mehr als 50 % bei 12,1 % der Patienten.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war das Gesamtüberleben (OS = overall survival), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Quizartinib-Arm (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1). Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie betrug 39,2 Monate.

In Bezug auf die Schätzungen der Überlebensraten (95 %-KI) zu den markanten Zeitpunkten 12, 24, 36 und 48 Monate wurde ein Unterschied zwischen dem Quizartinib-Arm und dem Placebo-Arm beobachtet (siehe Tabelle 5).

Die Rate der vollständigen Remissionen (CR) [95 %-KI] für Quizartinib betrug 54,9 % (147/268) [48,7; 60,8] vs. 55,4 % (150/271) [49,2; 61,4] für Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für VANFLYTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei akuter myeloischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Quizartinib und seinem aktiven Metaboliten AC886 wurde an gesunden erwachsenen Probanden (Einzeldosis) und an Patienten mit neu diagnostizierter AML (Steady-State) untersucht.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Quizartinib in der Tablettenformulierung betrug 71 %. Nach oraler Gabe an gesunde Probanden unter Nüchternbedingungen betrug die nach Gabe der Dosis gemessene Zeit bis zur Spitzenkonzentration (mediane t_{max}) von Quizartinib und AC886 etwa 4 Stunden (Spanne 2 bis 8 Stunden) bzw. 5 bis 6 Stunden (Spanne 4 bis 120 Stunden).

Die Einnahme von Quizartinib zusammen mit einer Mahlzeit senkte bei gesunden Probanden die C_{max} von Quizartinib um das 1,09-Fache, erhöhte die AUC_{inf} um das 1,08-Fache und verzögerte die t_{max} um zwei Stunden. Diese Veränderungen der Bioverfügbarkeit werden nicht als klinisch relevant betrachtet. VANFLYTA kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Auf der Grundlage eines populationspharmakokinetischen Modells bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei 35,4 mg/Tag im Steady-State während der Induktionstherapie, wurde der geometrische Mittelwert (% CV) der C_{max} von Quizartinib und AC886 auf 140 ng/ml (71 %) bzw. 163 ng/ml (52 %) geschätzt und der geometrische Mittelwert (% CV) der AUC_{0-24h} betrug 2 680 ng · h/ml (85 %) bzw. 3 590 ng · h/ml (51 %).

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse von QuANTUM-First (Intent-to-Treat-Population)

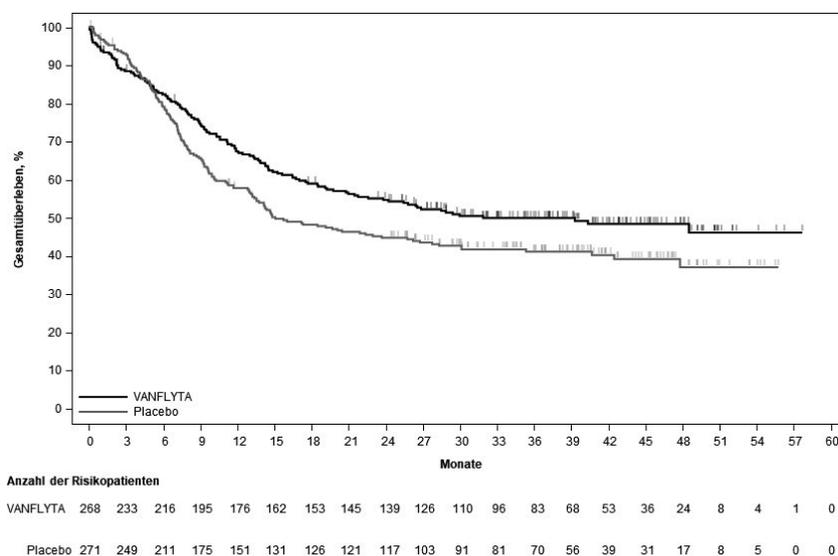
	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
OS (Monate)		
Median (95 %-KI) ^a	31,9 (21,0; NS)	15,1 (13,2; 26,2)
HR ^b im Verhältnis zu Placebo (95 %-KI)	0,776 (0,615; 0,979)	
p-Wert (zwei-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test)	0,0324	
OS-Rate (%o) (95 %-KI)^a		
12 Monate	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)
24 Monate	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)
36 Monate	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)
48 Monate	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht einschätzbar.

^a Kaplan-Meier-Schätzung

^b Die Hazard Ratio (HR) basiert auf einem stratifizierten Regressionsmodell nach Cox.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in QuANTUM-First



Während der Konsolidierungstherapie mit 35,4 mg/Tag im Steady-State wurde der geometrische Mittelwert (% CV) der C_{max} von Quizartinib und AC886 auf 204 ng/ml (64 %) bzw. 172 ng/ml (47 %) geschätzt und der geometrische Mittelwert (% CV) der AUC_{0-24h} auf 3 930 ng · h/ml (78 %) bzw. 3 800 ng · h/ml (46 %).

Während der Erhaltungstherapie mit 53 mg/Tag im Steady-State wurde der geometrische Mittelwert (% CV) der C_{max} von Quizartinib und AC886 auf 529 ng/ml (60 %) bzw. 262 ng/ml (48 %) geschätzt und der geometrische Mittelwert (% CV) der AUC_{0-24h} auf 10 200 ng · h/ml (75 %) bzw. 5 790 ng · h/ml (46 %).

Verteilung

In vitro liegt die Bindung von Quizartinib und AC886 an menschliche Plasmaproteine bei 99 % oder höher.

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Quizartinib und AC886 ist konzentrationsabhängig, was auf eine Sättigung der Verteilung in den Erythrozyten hinweist. In klinisch relevanten Plasmakonzentrationen beträgt das Blut-Plasma-Verhältnis für Quizartinib etwa

1,3 und für AC886 etwa 2,8. Das Blut-Plasma-Verhältnis von AC886 hängt auch vom Hämokrit ab, wobei sich eine Tendenz zu einem Anstieg bei höheren Hämokritwerten abzeichnet.

Der geometrische Mittelwert (% CV) des Verteilungsvolumens von Quizartinib bei gesunden Probanden wurde auf 275 l (17 %) geschätzt.

Biotransformation

Quizartinib wird *in vitro* hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP3A5 über oxidative Stoffwechselwege metabolisiert, wobei der aktive Metabolit AC886 gebildet wird, der dann durch CYP3A4 und CYP3A5 weiter verstoffwechselt wird. Das AUC_{0-24h} -Verhältnis im Steady-State von AC886 zu Quizartinib während der Erhaltungstherapie betrug 0,57.

Elimination

Die mittlere (SD) effektive Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Quizartinib und AC886 bei Patienten mit neu diagnostizierter AML beträgt 81 Stunden (73) bzw. 136 Stunden (113). Die mittleren (SD) Akkumulationsverhältnisse (AUC_{0-24h}) für Quizartinib und AC886 lagen bei 5,4 (4,4) bzw. 8,7 (6,8).

Quizartinib und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den hepatobiliären Weg ausgeschieden, wobei die Ausscheidung größtenteils über die Fäzes erfolgt (76,3 % der oral verabreichten radioaktiven Dosis). Unverändertes Quizartinib machte etwa 4 % der oral verabreichten radioaktiven Dosis in den Fäzes aus. Die renale Ausscheidung ist ein unbedeutender Eliminationsweg der verabreichten radioaktiven Dosis (<2 %).

Der geometrische Mittelwert (%CV) der Gesamtkörper-Clearance (CL) von Quizartinib bei gesunden Probanden wurde auf 2,23 l/ Stunde (29 %) geschätzt.

Linearität/Nicht-Linearität

Quizartinib und AC886 zeigten eine lineare Kinetik im Dosisbereich von 26,5 mg bis 79,5 mg bei gesunden Probanden und 17,7 mg bis 53 mg bei AML-Patienten.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Alter (18 bis 91 Jahre), ethnische Abstammung, Geschlecht, Körpergewicht oder eine Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} 30 bis 89 ml/min, Cockcroft-Gault-Schätzung) hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Quizartinib und AC886, wie aus einer populationspharmakokinetischen Analyse hervorgeht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Transporter

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Quizartinib ein Substrat für P-gp ist, nicht aber für BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 oder MRP2. AC886 ist ein Substrat für BCRP, nicht aber für OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MRP2. Die Anwendung einer Einzeldosis von Quizartinib mit Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A und P-gp, erhöhte jedoch die C_{max} von Quizartinib um das etwa 1,17-Fache, was darauf hindeutet, dass die Wirkung von P-gp minimal ist. Da bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren, von denen viele auch P-gp hemmen, eine Dosisanpassung erforderlich ist, ist bei P-gp-Inhibitoren keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Substrate des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

Quizartinib hemmt BCRP *in vitro* mit einer geschätzten IC₅₀ von 0,813 µM. Da keine klinischen Daten vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Quizartinib in den empfohlenen Dosierungen diesen Transporter hemmen könnte.

Substrate von Uridindisphosphat-Glucuronyltransferasen (UGT)1A1

Quizartinib hemmt UGT1A1 *in vitro* mit einer geschätzten K_i von 0,78 µM. Auf der Grundlage einer physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK) Analyse geht man davon aus, dass Quizartinib die C_{max} und AUC_{inf} von Raltegravir (einem UGT1A1-Substrat) um das 1,03-Fache erhöht, was nicht als klinisch relevant betrachtet wurde.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

In einer Phase I-Studie mit Anwendung einer Einzeldosis (26,5 mg) wurde die Pharmako-

kinetik von Quizartinib und AC886 bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung untersucht und mit Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC_{inf}) von Quizartinib und AC886 war in allen Gruppen vergleichbar (Unterschied ≤30 %). Die Proteinbindung von Quizartinib und AC886 wird durch eine eingeschränkte Leberfunktion nicht beeinflusst. Daher hatte eine Leberfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Quizartinib und AC886.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht in die klinischen Studien einbezogen, daher wird VANFLYTA nicht für die Anwendung bei diesen Patienten empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Eine populationspharmakokinetische Analyse bei AML-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} 30 bis 89 ml/min) zeigte, dass die Nierenfunktion die Clearance von Quizartinib und AC886 nicht beeinflusste. Daher hatte eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Quizartinib und AC886. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} <30 ml/min) wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen, daher wird die Anwendung von VANFLYTA bei diesen Patienten nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Genotoxizitätsstudien erwies sich Quizartinib in einem bakteriellen Rückmutationstest als mutagen, aber nicht in einem Säugetierzellmutationstest (Maus-Lymphom-Thymidinkinase) oder in einem *In-vivo*-Mutationstest mit transgenen Nagetieren. Quizartinib war in einem Chromosomenaberrationstest nicht klastogen und induzierte keine Polyploidie und erwies sich in einem Mikronukleustest im Knochenmark von Ratten nach einer Einzeldosis weder als klastogen noch als aneugenisch. Ein *In-vivo*-Mikronukleustest an Knochenmark von Ratten nach 28 Tagen Mehrfachgabe lieferte kein eindeutiges Ergebnis. Nach einer höheren Einzeldosis war das Ergebnis negativ.

Mit Quizartinib wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosierung an Ratten und Affen wurden jedoch unerwünschte Befunde in männlichen und weiblichen Fortpflanzungssystemen beobachtet. Bei weiblichen Ratten wurden Eierstockzysten und vaginale Schleimhautveränderungen bei Dosen von etwa dem Zehnfachen der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD, *recommended human dose*), basierend auf der AUC, beobachtet. Die Befunde bei weiblichen Affen umfassten Atrophie der

Gebärmutter, der Eierstöcke und der Vagina und wurden bei Dosen von etwa dem 0,3-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, beobachtet. Die entsprechenden NOAELs (*no observed adverse effect levels*) für diese Veränderungen betragen das 1,5-Fache bzw. 0,1-Fache der RHD, basierend auf der AUC. Bei männlichen Ratten wurden beim etwa 8-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, eine Degeneration der Hodenkanälchen und ein Versagen der Spermienauscheidung beobachtet. Die Befunde bei männlichen Affen umfassten eine Keimzelledepletion in den Hoden, die beim etwa 0,5-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, beobachtet wurde. Die entsprechenden NOAELs für diese Veränderungen betragen das 1,4-Fache bzw. 0,1-Fache der RHD, basierend auf der AUC. Nach einer vierwöchigen Erholungsphase waren alle diese Befunde, mit Ausnahme der vaginalen Schleimhautveränderungen bei den weiblichen Ratten, reversibel.

In Studien zur embryofetalen Toxizität wurden bei für das Muttertier toxischen Dosen embryofetale Letalität und erhöhte Postimplantationsverluste beobachtet. Eine Fetotoxizität (niedrigere Fetengewichte, Auswirkungen auf die Skelettverknöcherung) und Teratogenität (fetale Anomalien einschließlich Ödeme) wurden beim etwa 3-Fachen der RHD, basierend auf der AUC, beobachtet. Der NOAEL betrug das 0,5-Fache der RHD basierend auf der AUC. Quizartinib wird als potenziell teratogen eingestuft.

Tierexperimentelle Toxizitätsstudien

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung wurde eine Toxizität der hämatopoetischen und lymphatischen Organe beobachtet, einschließlich verringerter peripherer Blutzellen und Hypozellularität des Knochenmarks; Lebertoxizität einschließlich erhöhter Aminotransferasen, hepatozellulärer Nekrose und doppelbrechender Kristallablagerungen (Hunde); und eine Nierentoxizität einschließlich tubulärer Basophilie und doppelbrechender Kristallablagerungen (männliche Ratten). Diese Veränderungen wurden beim etwa 0,4-Fachen, 0,4-Fachen bzw. 9-Fachen der RHD auf Basis der AUC festgestellt. Die entsprechenden NOAELs wurden beim etwa 0,1-Fachen, 0,1-Fachen bzw. 1,5-Fachen der RHD auf Basis der AUC festgestellt.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Quizartinib ein Risiko für das aquatische Ökosystem darstellen kann.

In vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie

In pharmakologischen Studien zur kardiovaskulären Sicherheit, die an Javaneraffen durchgeführt wurden, führte Quizartinib zu einer QT-Verlängerung bei Dosen, die etwa dem 2-Fachen der RHD von 53 mg/Tag auf der Grundlage der C_{max} entsprachen. Der NOAEL betrug etwa das 0,4-Fache der RHD auf der Grundlage der C_{max}. Quizartinib hemmte in erster Linie I_{Ks} mit einer maximalen Hemmung von 67,5 % bei 2,9 µM. Die maximale Hemmung der I_{Ks} durch AC886 betrug 26,9 % bei 2,9 µM. Quizartinib und

AC886 hemmten bei 3 µM die hERG-Ströme statistisch signifikant um 16,4 % bzw. 12,0 %. Weder Quizartinib noch AC886 hemmten I_{Na} , I_{Na-L} und I_{Ca-L} in irgendeiner getesteten Konzentration.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Hydroxypropylbetadex
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Hydroxypropylbetadex
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen.

VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten

Packungen mit entweder 14 × 1 oder 28 × 1 Filmtabletten.

VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten

Packungen mit entweder 14 × 1, 28 × 1 oder 56 × 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/23/1768/001 – 005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <https://www.ema.europa.eu>.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Tel.: +49 (0) 89 7808 0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin