

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **VANFLYTA®**

Comprimés de quizartinib

Pour administration orale

17,7 mg et 26,5 mg de quizartinib (sous forme de chlorhydrate de quizartinib)

Agent antinéoplasique

Daiichi Sankyo Pharma Canada Ltd.

150 King Street West, Suite 1301

Toronto (Ontario)

Canada

M5H 1J9

www.daiichi-sankyo.ca

Date d'approbation :

2026-03-25

Numéro de contrôle : 304290

VANFLYTA® est une marque déposée de Daiichi Sankyo Co Ltd., utilisée sous licence par Daiichi Sankyo Pharma Canada Ltd.

Copyright © 2026, Daiichi Sankyo Pharma Canada Ltd.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune à la date de l'autorisation la plus récente.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications.....	4
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4. Administration	10
4.5. Dose oubliée	10
5. Surdose	10
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	10
7. Mises en garde et précautions	11
Cancérogène et génotoxicité.....	11
Appareil cardiovasculaire	11
Santé reproductive	12
7.1. Populations particulières	12
7.1.1. Grossesse	12
7.1.2. Allaitement.....	13
7.1.3. Enfants et adolescents.....	13
7.1.4. Personnes âgées	13

8. Effets indésirables.....	13
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	17
9. Interactions médicamenteuses	19
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3. Interactions médicament-comportement.....	19
9.4. Interactions médicament-médicament	19
9.5. Interactions médicament-aliment	22
9.6. Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire	22
10. Pharmacologie clinique	23
10.1. Mode d'action.....	23
10.2. Pharmacodynamie	23
10.3. Pharmacocinétique.....	23
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	26
Partie 2 : Renseignements scientifiques	27
13. Renseignements pharmaceutiques	27
14. Études cliniques.....	28
14.1. Études cliniques par indication	28
15. Microbiologie	31
16. Toxicologie non clinique.....	32
Renseignements destinés aux patient-e-s.....	34

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

VANFLYTA (quizartinib) est indiqué :

- en association avec une chimiothérapie d'induction standard à base de cytarabine et d'anthracycline, et avec une chimiothérapie de consolidation standard à base de cytarabine, suivies d'une monothérapie d'entretien par VANFLYTA, dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée chez des patients adultes présentant une duplication interne en tandem du gène *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3-ITD)*.

Aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée pour la monothérapie d'entretien après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (voir la section 14.1 Études cliniques par indication).

Un test validé est requis pour confirmer le statut *FLT3-ITD* de la LMA.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité (voir la section 7.1.4 Personnes âgées).

2. Contre-indications

VANFLYTA est contre-indiqué chez les patients :

- atteints d'un syndrome congénital de l'intervalle QT long, ou ayant des antécédents d'arythmie ventriculaire ou de torsades de pointes (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- atteints d'une hypokaliémie ou hypomagnésémie grave et non corrigée (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes posologiques, teneur, composition et conditionnement.

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- VANFLYTA peut allonger l'intervalle QT (voir la section 10.2 Pharmacodynamie). Des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et une mort subite ont été signalés chez des patients recevant VANFLYTA (voir les sections 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 8 Effets indésirables). Des électrocardiogrammes (ECG) doivent être effectués, et les anomalies électrolytiques doivent être corrigées avant d'instaurer un traitement par VANFLYTA. Le traitement par VANFLYTA ne doit pas être instauré si l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) est supérieur à 450 ms, ou chez les patients atteints d'hypokaliémie grave, d'hypomagnésémie ou du syndrome de l'intervalle QT long. Les ECG et les taux d'électrolytes doivent être surveillés pendant le traitement. Un ajustement de la posologie de VANFLYTA peut être nécessaire en cas d'allongement de l'intervalle QT. Il faut réduire la dose de VANFLYTA lorsque cet agent est utilisé en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir les sections 2 Contre-indications, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Les patients atteints de LMA sont admissibles au traitement par VANFLYTA lorsque la mutation du gène *FLT3*-ITD est confirmée (voir la section 14.1 Études cliniques par indication).

Le traitement par VANFLYTA doit être instauré uniquement si l'intervalle QTcF est inférieur ou égal à 450 ms (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Pendant l'induction et la consolidation, des électrocardiogrammes (ECG) doivent être réalisés avant l'instauration du traitement par VANFLYTA, puis une fois par semaine pendant le traitement ou plus fréquemment, si cela est indiqué sur le plan clinique (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Pendant le traitement d'entretien, des ECG doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, une fois par semaine pendant le premier mois suivant le début du traitement et l'augmentation de la dose et, par la suite, si cela est indiqué sur le plan clinique. La dose peut être augmentée uniquement si l'intervalle QTcF est inférieur ou égal à 450 ms (voir le [Tableau 1](#) et la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Les anomalies électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) doivent être corrigées et l'administration concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT doit être évitée, si possible (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement par VANFLYTA doit être instauré par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie recommandée

VANFLYTA doit être administré en association avec une chimiothérapie standard à la dose de 35,4 mg (2 x 17,7 mg) une fois par jour, pendant 2 semaines, à chaque cycle d'induction. Pour les patients ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), VANFLYTA doit être administré à la dose de 35,4 mg une fois par jour, pendant 2 semaines, à chaque cycle de chimiothérapie de consolidation, suivi d'une monothérapie d'entretien par VANFLYTA amorcée à la dose de 26,5 mg une fois par jour. Après 2 semaines, la dose du traitement d'entretien doit être augmentée à 53 mg (2 x 26,5 mg) une fois par jour si l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) est inférieur ou égal à 450 ms (voir le [Tableau 2](#) et la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Pour obtenir des informations supplémentaires sur la posologie, voir le [Tableau 1](#), le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#).

Tableau 1 : Schéma posologique de VANFLYTA

Instauration du traitement par VANFLYTA	Induction ^a	Consolidation ^b	Entretien
	À partir du jour 8 (pour le schéma 7 + 3) ^c	À partir du jour 6	Premier jour du traitement d'entretien
Dose	35,4 mg (2 x 17,7 mg) une fois par jour	35,4 mg (2 x 17,7 mg) une fois par jour	<ul style="list-style-type: none">Dose initiale de 26,5 mg une fois par jour, pendant 2 semaines, si l'intervalle QTcF est inférieur ou égal à 450 msAprès 2 semaines, si l'intervalle QTcF est inférieur ou égal à 450 ms, la dose doit être augmentée à 53 mg (2 x 26,5 mg) une fois par jour.
Durée (cycles de 28 jours)	2 semaines par cycle (du jour 8 au jour 21)	2 semaines par cycle (du jour 6 au jour 19)	Une fois par jour, sans interruption entre les cycles, jusqu'à 36 cycles

^a Les patients peuvent recevoir jusqu'à 2 cycles d'induction.

^b Les patients peuvent recevoir jusqu'à 4 cycles de consolidation.

^c Pour le schéma 5 + 2 comme deuxième cycle d'induction, l'administration de VANFLYTA commencera le jour 6.

Voir la section [14 Études cliniques](#) pour connaître le schéma posologique de chimiothérapie pendant l'étude QuANTUM-First.

Pour les patients qui doivent avoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le traitement par VANFLYTA doit être interrompu 7 jours avant le début du traitement de conditionnement. Le traitement par VANFLYTA peut être repris après la greffe, en fonction de la numération des globules blancs et à la discrétion du médecin traitant, chez les patients dont la récupération hématologique est suffisante, qui présentent une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade 2 ou moins et qui ne nécessitent pas la mise en route d'un nouveau traitement par voie générale de la GVHD dans les 21 jours, conformément aux recommandations posologiques décrites ci-dessus.

Ajustements posologiques

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Mesure recommandée
Intervalle QTcF entre 450 et 480 ms (grade 1)	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre avec la même dose de VANFLYTA.
Intervalle QTcF supérieur à 480 ms, mais inférieur ou égal à 500 ms (grade 2)	<ul style="list-style-type: none"> Réduire la dose de VANFLYTA (voir le Tableau 3) sans interrompre le traitement. Au cours du cycle suivant, reprendre le traitement par VANFLYTA à la dose précédente, si l'intervalle QTcF a diminué à moins de 450 ms. Suivre attentivement le patient pour détecter tout allongement de l'intervalle QT au cours du premier cycle à la dose augmentée.
Intervalle QTcF supérieur à 500 ms (grade 3)	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre l'administration de VANFLYTA. Reprendre l'administration de VANFLYTA à une dose réduite (voir le Tableau 3) lorsque l'intervalle QTcF revient à moins de 450 ms. Ne pas augmenter la dose à 53 mg une fois par jour pendant le traitement d'entretien si un intervalle QTcF supérieur à 500 ms est observé pendant l'induction et/ou la consolidation, et si l'on soupçonne que cette augmentation est associée à VANFLYTA. Maintenir la dose de 26,5 mg une fois par jour.
Réapparition d'un intervalle QTcF supérieur à 500 ms (grade 3)	<ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement par VANFLYTA si un intervalle QTcF supérieur à 500 ms réapparaît malgré une réduction appropriée de la posologie et la correction ou l'élimination d'autres facteurs de risque (p. ex., anomalies des

Effet indésirable	Mesure recommandée
	taux sériques d'électrolytes sériques, prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT).
Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie potentiellement mortelle (grade 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt définitif du traitement par VANFLYTA.
Effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration de VANFLYTA. • Reprendre le traitement à la dose précédente si l'effet indésirable s'atténue pour jusqu'à un grade inférieur ou égal à 1. • Reprendre le traitement à une dose réduite (voir le Tableau 3) si l'effet indésirable s'atténue jusqu'à un grade inférieur à 3. • Cesser le traitement si un effet indésirable de grade 3 ou 4 persiste au-delà de 28 jours et si l'on soupçonne qu'il est associé à VANFLYTA.
Neutropénie ou thrombopénie persistante de grade 4 sans affection médullaire active	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire la dose (voir le Tableau 3).

Les grades sont conformes aux critères terminologiques communs du *National Cancer Institute* pour les événements indésirables, version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Tableau 3 : Ajustements posologiques selon les phases en cas d'effets indésirables pendant un traitement par VANFLYTA

Phase de traitement	Dose entière	Réduction de la dose
Induction ou consolidation	35,4 mg	26,5 mg
Entretien (2 premières semaines)	26,5 mg	Interruption
Entretien (après 2 semaines)	53 mg	35,4 mg

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A du cytochrome P450 peut augmenter l'exposition au quizartinib. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable, réduire la dose de VANFLYTA comme indiqué au [Tableau 4](#). Après l'arrêt de l'inhibiteur puissant du CYP3A, reprendre l'administration de VANFLYTA à la dose initiale (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les réductions posologiques recommandées lorsque VANFLYTA est utilisé en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A sont énumérées au [Tableau 4](#).

Tableau 4 : Ajustements posologiques pour une utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

Dose entière	Réductions de la dose lors de l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A
26,5 mg	17,7 mg
35,4 mg	
53 mg	26,5 mg

Le traitement par VANFLYTA doit être interrompu chez les patients qui reçoivent la dose de 17,7 mg et nécessitent un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A.

Populations particulières

Enfants et adolescents (≤ 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique de VANFLYTA n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir les sections 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

L'utilisation de VANFLYTA n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min, estimée par la formule de Cockcroft et Gault), car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans cette population (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'utilisation de VANFLYTA n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh ou bilirubine totale > 3 fois la LSN, et toute valeur de l'aspartate aminotransférase [ASAT]), car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans cette population (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

4.4. Administration

VANFLYTA doit être pris par voie orale environ à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés.

4.5. Dose oubliée

Dose oubliée ou vomissements

Si le patient oublie de prendre une dose de VANFLYTA ou ne la prend pas à l'heure habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible le même jour et revenir à l'horaire habituel le lendemain. Il ne doit pas prendre 2 doses le même jour.

Si le patient vomit après avoir pris une dose de VANFLYTA, il ne doit pas prendre une autre dose ce jour-là. Il doit prendre la dose suivante le lendemain, à l'heure habituelle.

5. Surdose

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdose de VANFLYTA. En cas de surdose, il faut interrompre le traitement et effectuer un ECG pour surveiller l'allongement de l'intervalle QT (voir les sections 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire) et apporter les mesures de soutien appropriées.

Pour obtenir les plus récents renseignements sur la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, le 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 5 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 17,7 mg et à 26,5 mg de quizartinib (sous forme de chlorhydrate de quizartinib)	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylbêtadex, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé à 26,5 mg seulement), stéarate de magnésium, talc et triacétine

Description

Comprimés VANFLYTA à 17,7 mg

Comprimé blanc et rond, portant l'inscription gravée « DSC511 ». Chaque comprimé contient 17,7 mg de quizartinib (sous forme de chlorhydrate de quizartinib).

Comprimés VANFLYTA à 26,5 mg

Comprimé jaune et rond, portant l'inscription gravée « DSC512 ». Chaque comprimé contient 26,5 mg de quizartinib (sous forme de chlorhydrate de quizartinib).

Conditionnement :

Plaquettes alvéolées en aluminium contenant 14 comprimés par plaquette, conditionnées en boîtes de 1, 2 ou 4 plaquettes alvéolées.

7. Mises en garde et précautions

Cancérogénèse et génotoxicité

Voir la section 16 Toxicologie non clinique.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et arrêt cardiaque

VANFLYTA allonge l'intervalle QT en fonction de sa dose et sa concentration (voir la section 10.2 Pharmacodynamique). Des cas de torsades de pointes, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été signalés chez des patients recevant VANFLYTA (voir la section 8 Effets indésirables). Le programme de développement du quizartinib a exclu les patients présentant un intervalle QTcF ≥ 450 ms ou d'autres facteurs qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'événements arythmiques (p. ex., insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la *New York Heart Association*, hypokaliémie, antécédents familiaux du syndrome de l'intervalle QT long, antécédents de bloc cardiaque au deuxième ou au troisième degré, infarctus du myocarde survenu moins de 6 mois auparavant, angine de poitrine non maîtrisée ou hypertension non maîtrisée).

VANFLYTA est contre-indiqué chez les patients atteints d'un syndrome congénital de l'intervalle QT long, ayant des antécédents d'arythmie ventriculaire ou de torsades de pointes, ou présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie grave non corrigée (voir la section 2 Contre-indications). VANFLYTA doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de présenter un allongement de l'intervalle QT, y compris les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire non maîtrisée ou importante, et ceux qui prennent des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QT.

Avant le début du traitement, des ECG doivent être effectués et les anomalies électrolytiques doivent être corrigées. Ne pas entreprendre un traitement par VANFLYTA si l'intervalle QTcF est supérieur à 450 ms. Les électrolytes doivent être maintenus dans l'intervalle normal (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

Pendant l'induction et la consolidation, des ECG doivent être réalisés avant la mise en route du traitement par VANFLYTA, puis 1 fois par semaine pendant le traitement, ou plus fréquemment, si cela est indiqué sur le plan clinique.

Pendant le traitement d'entretien, des ECG doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, une fois par semaine pendant le premier mois suivant le début du traitement et

l'augmentation de la dose et, par la suite, si cela est indiqué sur le plan clinique. La dose initiale du traitement d'entretien ne doit pas être augmentée si l'intervalle QTcF est supérieur à 450 ms (voir le [Tableau 1](#)).

Le traitement par VANFLYTA doit être arrêté définitivement chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT accompagné de signes ou symptômes d'arythmie potentiellement mortelle (voir la section [4.2](#) Posologie recommandée et ajustement posologique).

L'intervalle QT doit être surveillé étroitement par ECG; les ECG doivent être effectués plus fréquemment chez les patients à risque élevé de présenter un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes.

La surveillance et la correction de l'hypokaliémie et de l'hypomagnésémie doivent être effectuées avant et pendant le traitement par VANFLYTA. Une surveillance plus fréquente des électrolytes et par ECG doit être effectuée chez les patients présentant de la diarrhée ou des vomissements.

Surveillance par ECG pendant la prise de produits médicaux allongeant l'intervalle QT

Les patients doivent être surveillés étroitement par ECG; les ECG doivent être effectués plus fréquemment si VANFLYTA est administré en association avec des produits médicaux connus pour allonger l'intervalle QT. Les exemples de médicaments allongeant l'intervalle QT comprennent, sans s'y limiter : azoles antifongiques, ondansétron, granisétron, azithromycine, pentamidine, doxycycline, moxifloxacine, atovaquone, prochlorpérazine et tacrolimus.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A peut accroître l'exposition au quizartinib, Ainsi, on doit réduire la dose de VANFLYTA (voir les sections [4.2](#) Posologie recommandée et ajustement posologique et [9.4](#) Interactions médicament-médicament).

Santé reproductive

• Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de VANFLYTA sur la fertilité humaine. Selon les résultats d'études sur des animaux, le traitement par VANFLYTA pourrait perturber la fertilité féminine et masculine (voir la section [16](#) Toxicologie non clinique).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du quizartinib chez les femmes enceintes. Selon les résultats d'études sur des animaux, la prise de VANFLYTA par des femmes enceintes pourrait provoquer une toxicité embryofœtale (voir la section [16](#) Toxicologie non clinique).

VANFLYTA ne doit pas être administré pendant la grossesse. Il faut aviser les femmes enceintes des risques pour le fœtus.

Les femmes aptes à procréer doivent passer un test de grossesse avant d'entreprendre un traitement par VANFLYTA.

Selon les résultats d'études sur des animaux, la prise de VANFLYTA par des femmes enceintes pourrait provoquer des lésions embryofœtales (Voir la section 16 Toxicologie non clinique). Il faut aviser les femmes enceintes des risques pour le fœtus. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et durant au moins 7 mois après la prise de la dernière dose. Il faut conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par VANFLYTA et durant au moins 4 mois après la prise de la dernière dose.

7.1.2. Allaitement

On ignore si le quizartinib ou ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant leur traitement par VANFLYTA et durant au moins 5 semaines après la prise de la dernière dose.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Dans l'étude QuANTUM-First, parmi les 533 patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA, 134 (25,1 %) étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2 (0,4 %) étaient âgés de 75 ans. Une incidence plus élevée d'infections mortelles a été signalée chez les patients âgés de 65 ans et plus, par rapport aux patients plus jeunes (13 % par rapport à 5,7 %), en particulier au début de la période de traitement. Des arrêts du traitement ont été signalés chez 29 % des patients âgés de 65 ans et plus, et chez 16,4 % des patients plus jeunes.

Les études cliniques sur VANFLYTA n'incluaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 75 ans et plus pour déterminer si ceux-ci répondaient différemment par rapport aux patients plus jeunes.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Dans l'essai de phase 3 QuaANTUM-First, randomisé et contrôlé par placebo visant à évaluer VANFLYTA chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et présentant une mutation du gène *FLT3-ITD*, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) dans le groupe sous VANFLYTA ont été : neutropénie fébrile, diarrhée, nausées, septicémie, douleur abdominale, neutropénie, céphalées et vomissements. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) étaient : neutropénie fébrile, septicémie, neutropénie,

thrombopénie, infections fongiques et anémie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 2 %) dans le groupe sous VANFLYTA ont été : neutropénie fébrile (11 %), neutropénie (3,0 %), infections fongiques (2,3 %) et infections herpétiques (2,3 %). Les effets indésirables ayant entraîné le décès ont été : septicémie (5,0 %), infections fongiques (0,8 %) et arrêt cardiaque (0,4 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 2 %) associés à l'interruption du traitement par VANFLYTA ont été : neutropénie (10,6 %), (4,5 %) et allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (2,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 2 %) associés à une réduction de la dose de VANFLYTA ont été : neutropénie (9,1 %), thrombopénie (4,5 %) et allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (3,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) associés à l'arrêt définitif du traitement par VANFLYTA ont été : septicémie (5 %) et thrombopénie (1,1 %).

Profil d'innocuité pendant la monothérapie d'entretien

Pendant la phase de monothérapie d'entretien de l'étude QuANTUM-First, les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe sous VANFLYTA ont été : diminution du nombre de neutrophiles (87,9 %), diminution du nombre de plaquettes (72,4 %), diminution du taux d'hémoglobine (55,2 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (49,1 %), infections des voies respiratoires supérieures (27,6 %), nausées (23,3 %) et diarrhée (20,7 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents associés à VANFLYTA ont été : diminution du nombre de neutrophiles (71,6 %), diminution du nombre de plaquettes (24,1 %) et diminution du taux d'hémoglobine (18,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents dans le groupe sous VANFLYTA ont été : infections herpétiques (3,4 %), neutropénie (2,6 %), infections des voies respiratoires supérieures (1,7 %) et vomissements (1,7 %). Aucun effet indésirable ayant entraîné un décès n'est survenu pendant le traitement d'entretien.

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'interruption du traitement par VANFLYTA ont été : neutropénie (24,1 %), thrombopénie (10,3 %) et allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (4,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents associés à la réduction de la dose de VANFLYTA ont été : neutropénie (20,7 %), thrombopénie (10,3 %) et allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (5,2 %). Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'arrêt définitif de VANFLYTA ont été : thrombopénie (2,6 %), nausées, neutropénie et diminution de l'appétit (1,7 % pour chacun).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

L'innocuité de VANFLYTA a été évaluée dans l'étude QuANTUM-First, un essai randomisé, à

double insu, contrôlé par placebo, mené auprès de patients adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et présentant une mutation du gène *FLT3*-ITD. Les patients ont reçu un traitement par VANFLYTA (n = 265) ou un placebo (n = 268) en association avec une chimiothérapie standard, suivi d'une monothérapie d'entretien par VANFLYTA (voir la section 14 Études cliniques). La durée médiane globale du traitement était de 10,7 semaines (intervalle : 0,1 à 184,1) dans le groupe sous VANFLYTA par rapport à 9,5 semaines (intervalle : 0,4 à 181,9) dans celui sous placebo. Dans l'étude QuANTUM-First, 116 patients (43,8 %) du groupe sous VANFLYTA et 92 patients (34,3 %) du groupe sous placebo sont passés à la phase de traitement d'entretien en monothérapie. La durée médiane du traitement d'entretien était de 67,4 semaines (intervalle : 0,4 à 167,0) pour le groupe sous VANFLYTA par rapport à 67,7 semaines (intervalle : 0,3 à 167,4) pour le groupe sous placebo.

Tableau 6 présente les effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients sous VANFLYTA dans l'étude clinique QuANTUM-First.

Tableau 6 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients sous VANFLYTA dans l'étude QuANTUM-First (ensemble des données pour l'analyse de l'innocuité)

Classification par système et organe / terme privilégié	VANFLYTA + chimiothérapie standard n = 265		Placebo + chimiothérapie standard n = 268	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie fébrile ^a	44,2	43,4	42,2	41,0
Neutropénie ^b	29,1	26,0	14,2	11,9
Thrombopénie ^c	17,7	12,8	13,4	11,6
Anémie	10,9	5,7	7,1	5,2
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée ^d	37,0	3,8	35,1	3,7
Nausées	34,0	1,5	31,3	1,9
Douleur abdominale ^e	29,4	2,3	22,0	1,1
Vomissements	24,5	0	19,8	1,5
Dyspepsie	11,3	0,4	8,6	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^f	18,9	0,4	19,0	1,5

Classification par système et organe / terme privilégié	VANFLYTA + chimiothérapie standard n = 265		Placebo + chimiothérapie standard n = 268	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
	Infections et infestations			
Septicémie ^g	30,2	18,5	25,7	20,1
Infections des voies respiratoires supérieures ^h	18,1	1,9	10,1	2,2
Infections fongiques ⁱ	15,1	5,7	9,7	3,0
Infections herpétiques ^j	14,0	3,0	8,2	1,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	17,4	4,9	13,4	1,9
Affections du système nerveux				
Céphalées ^k	27,5	0	19,8	0,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	15,1	1,1	10,8	0,4
Investigations				
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme ^l	14,0	3,0	4,1	1,1

Chimiothérapie standard = cytarabine (cytosine arabinoside) et anthracycline (daunorubicine ou idarubicine)

^a Comprenant les décès

^b Comprenant une neutropénie et une diminution du nombre de neutrophiles.

^c Comprenant une thrombopénie et une diminution du nombre de plaquettes.

^d La diarrhée comprend la diarrhée et la diarrhée hémorragique.

^e La douleur abdominale comprend : douleur abdominale, douleur abdominale haute, inconfort abdominal, douleur abdominale basse et douleur gastro-intestinale.

^f L'œdème comprend : œdème périphérique, œdème du visage, œdème, surcharge liquidienne, œdème généralisé, enflure périphérique, œdème localisé et enflure du visage.

^g La septicémie comprend : infection à *Acinetobacter*, bactériémie, septicémie bactérienne, bactériémie à *Corynebacterium*, bactériémie liée au dispositif, septicémie liée au dispositif, septicémie à *Enterobacter*, bactériémie à entérocoque, septicémie à entérocoque, bactériémie à *Escherichia*, septicémie à *Escherichia*, bactériémie à *Klebsiella*, septicémie à *Klebsiella*, septicémie neutropénique, bactériémie à *Pseudomonas*, septicémie pulmonaire, septicémie, choc septique, bactériémie à staphylocoque, infection à staphylocoque, septicémie à staphylocoque, septicémie à *Stenotrophomonas*, septicémie à streptocoque et bactériémie à streptocoque.

^h Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, rhinite, amygdalite, laryngopharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngo-amygdalite, pharyngite virale et sinusite aiguë.

ⁱ Les infections fongiques comprennent : candidose buccale, aspergillose bronchopulmonaire, infection

fongique, candidose vulvovaginale, infection à *Aspergillus*, infection fongique des voies respiratoires inférieures, infection fongique buccale, infection à *Candida*, infection fongique cutanée, mucormycose, candidose oropharyngée, aspergillose buccale, infection fongique hépatique, candidose hépatosplénique, onychomycose, fongémie, candidose généralisée et mycose généralisée.

^j Les infections herpétiques comprennent : herpès buccal, zona, infections par le virus de l'herpès, herpès simplex, infection par le virus de l'herpès humain 6, herpès génital et dermatite herpétique.

^k Les céphalées comprennent : céphalées, céphalées de tension et migraines.

^l L'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme comprend : allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme et intervalle QT anormal sur l'électrocardiogramme.

Affections cardiaques

VANFLYTA allonge l'intervalle QT sur l'ECG. Des effets indésirables liés au traitement, comme un allongement de l'intervalle QT de tout grade, ont été signalés chez 14,0 % des patients sous VANFLYTA. Trois pour cent (3,0 %) des patients ont présenté des effets de grade 3 ou plus graves. L'allongement de l'intervalle QT a été associé à une réduction de la dose chez 10 patients (3,8 %), à une interruption du traitement chez 7 patients (2,6 %) et à un arrêt définitif du traitement chez 2 patients (0,8 %). Un intervalle QTcF > 500 ms s'est produit chez 2,3 % des patients, d'après l'examen des données d'ECG au laboratoire central. Deux patients (0,8 %) sous VANFLYTA ont subi un arrêt cardiaque accompagné d'une fibrillation ventriculaire enregistrée, tous deux en présence d'hypokaliémie grave; dans un des cas, un patient est décédé.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents, observés chez < 10 % des patients sous VANFLYTA dans l'étude QuANTUM-First, sont présentés ci-dessous.

Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Tableau 7 : Anomalies nouvelles ou aggravées des valeurs de laboratoire (≥ 10 % des patients, avec ≥ 2 % de différence entre le quizartinib et le placebo) dans l'étude QuANTUM-First (ensemble des données pour l'analyse de l'innocuité)

Anomalie de laboratoire ^a	VANFLYTA + chimiothérapie standard n = 265		Placebo + chimiothérapie standard n = 268	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
	Diminution du nombre de lymphocytes	60,3	57,0	54,5

Anomalie de laboratoire ^a	VANFLYTA + chimiothérapie standard n = 265		Placebo + chimiothérapie standard n = 268	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
	Hypokaliémie	58,5	21,9	55,6
Hypoalbuminémie	53,0	1,6	44,9	4,3
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	52,9	5,9	49,2	3,8
Hypophosphatémie	52,2	21,9	48,4	19,0
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	51,2	1,6	47,0	1,9
Hypomagnésémie	44,4	2,0	41,6	1,2
Hypocalcémie	32,5	2,4	27,2	1,6
Augmentation du taux de créatine phosphokinase	25,6	2,5	7,0	0,5
Augmentation du taux de cholestérol	25,3	1,2	23,1	0

^a Les termes sont fondés sur les données de laboratoire.

Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 199 à 260 pour VANFLYTA + chimiothérapie, et de 187 à 267 pour le PLACEBO + chimiothérapie, en fonction du nombre de patients pour lesquels une valeur initiale et au moins une valeur post-traitement étaient disponibles, à l'exception du taux de cholestérol élevé, qui est mesuré uniquement à la visite de sélection et à la visite de fin du traitement, avec 83 comme dénominateur pour VANFLYTA + chimiothérapie et 91 comme dénominateur pour le PLACEBO + chimiothérapie.

Tableau 8 : Allongement nouveau ou aggravé de l'intervalle QTcF dans l'étude QuANTUM-First (ensemble des données pour l'analyse de l'innocuité)

Intervalle QTcF, ms	VANFLYTA + chimiothérapie standard n = 265	Placebo + chimiothérapie standard n = 268
	%	%
Nouveau > 480	7,5	2,2
Nouveau > 500	2,3	0,7
Augmentation de >60 ms par rapport à la valeur initiale	10,2	4,9

Remarque : Les données sont fondées sur l'évaluation des ECG au laboratoire central. Le terme « nouveau » fait référence à une anomalie dans l'ECG nouvellement apparue, définie comme un résultat anormal d'ECG survenu après la sélection et qui n'était pas présent au départ.

ms = milliseconde

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Le quizartinib et son métabolite actif, l'AC886, sont essentiellement métabolisés par le CYP3A *in vitro*.

L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A et de VANFLYTA nécessite une réduction de la dose (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, [Tableau 4](#)). Les inducteurs puissants et modérés du CYP3A doivent être évités (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, [Tableau 9](#)).

L'administration concomitante de VANFLYTA et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT peut augmenter davantage l'incidence d'allongement de l'intervalle QT (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, [Tableau 9](#)).

Le quizartinib est un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et peut augmenter l'exposition aux médicaments qui sont des substrats sensibles de la BCRP (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, [Tableau 9](#)).

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction de VANFLYTA avec les risques comportementaux individuels (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis et/ou d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments énumérés au [Tableau 9](#) est tirée de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses ou les interactions potentielles du fait de l'ampleur et la gravité soupçonnées de l'interaction (c.-à-d. celles identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 9 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, néfazodone, télichromycine et médicaments antirétroviraux)	EC	L'administration concomitante du kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 28 jours) et d'une dose unique de VANFLYTA a augmenté la C_{max} et l' ASC_{inf} de 1,17 fois et 1,94 fois, respectivement. À l'état d'équilibre, on estime que l'exposition (C_{max} et ASC_{0-24h}) avait augmenté de 1,86 fois et 1,96 fois, respectivement.	Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, la dose de VANFLYTA doit être réduite comme indiqué à la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Tableau 4 .
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex., fluconazole)	EC	L'administration concomitante de 200 mg de fluconazole deux fois par jour pendant 28 jours n'a pas eu d'effet cliniquement important sur l'exposition au quizartinib.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex., apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne et rifampicine) ou inducteurs modérés du CYP3A (p. ex., éfavirenz, bosentan, étravirine, phénobarbital et primidone)	EC, T	L'utilisation concomitante de VANFLYTA et d'un inducteur modéré du CYP3A a réduit l'exposition au quizartinib et à son métabolite actif, l'AC886, comparativement à l'utilisation de VANFLYTA en monothérapie chez des personnes en bonne santé. La C_{max} et l' ASC_{inf} du quizartinib ont diminué de 45 % et de 90 %, respectivement, lorsqu'il a été administré en association avec l'éfavirenz. La C_{max} et l' ASC_{inf} de l'AC886 ont diminué de 68 % et de 96 %, respectivement (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).	L'administration de VANFLYTA en association avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée. Une exposition réduite au quizartinib peut entraîner une baisse de son efficacité.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs faibles du CYP3A	EC	La co-administration de rufinamide (400 mg deux fois par jour pendant 32 jours) et d'une dose unique de VANFLYTA chez des sujets sains a diminué la C_{max} et l' ASC_{inf} du quizartinib de 19 % et 34 %, respectivement, et a diminué la C_{max} et l' ASC_{inf} de son métabolite actif, l'AC886, de 47 % et 52 %, respectivement.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
Médicaments allongeant l'intervalle QT (p. ex., azoles antifongiques, ondansétron, granisétron, azithromycine, pentamidine, doxycycline, moxifloxacine, atovaquone, prochlorpérazine et tacrolimus)	T	Pendant un traitement d'entretien par le quizartinib à des doses de 26,5 mg et de 53 mg, les analyses exposition-réponse ont prédit un allongement médian de l'intervalle QTcF dépendant de la concentration de 18 et de 24 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance [IC] bilatéral à 90 % : 21 ms et 27 ms) à la C_{max} médiane à l'état d'équilibre du quizartinib.	Redoubler de prudence lors de l'administration de VANFLYTA en association avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT. Voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire.
Agents réducteurs de l'acide gastrique (p. ex., lansoprazole)	EC	Il n'y a eu aucun changement cliniquement important dans l'exposition au quizartinib administré en association avec un agent réducteur de l'acide gastrique (60 mg de lansoprazole pendant 5 jours).	Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)	EC	L'administration concomitante du quizartinib et du dabigatran étexilate (un substrat de la P-gp) a augmenté la C_{max} du dabigatran total et libre de 1,12 fois et 1,13 fois, respectivement, et a augmenté l' ASC_{inf} du dabigatran total et libre de 1,13 fois et 1,11 fois, respectivement.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque des substrats de la P-gp sont administrés en association avec VANFLYTA.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de protéines résistantes au cancer du sein (BCRP) (p. ex., rosuvastatine et sulfasalazine)	T	Le quizartinib inhibe les BCRP avec une CI_{50} <i>in vitro</i> estimée à 0,813 μ M. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique physiologique (PBPK), on a prédit que 53 mg de quizartinib augmenteraient l'ASC _{0-48h} de la rosuvastatine d'au moins 2,44 fois et la sulfasalazine d'au moins 2,66 fois.	Lorsque le quizartinib est co-administré avec un substrat de la BCRP, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout effet indésirable lié au substrat de la BCRP et une réduction de la dose de ce dernier doit être envisagée.
Substrats de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1	T	Le quizartinib inhibe l'UGT1A1 avec une K_i <i>in vitro</i> estimée à 0,78 μ M. À partir d'une analyse PBPK, il était prévu que le quizartinib augmente la C_{max} et l'ASC _{inf} du raltégravir (un substrat de l'UGT1A1) de 1,03 fois.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque des substrats de l'UGT1A1 sont administrés en association avec VANFLYTA.

Légende : C = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique.

Études in vitro :

Le quizartinib est un substrat de la P-gp, mais pas des BCRP ni des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT2, MATE1 ou MRP2. L'AC886 est un substrat des BCRP, mais pas des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ou MRP2.

Le quizartinib n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2B6. Le quizartinib n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4. L'AC886 n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2B6. L'AC886 n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP2C19 ou du CYP3A4.

9.5. Interactions médicament-aliment

VANFLYTA peut être administré avec ou sans aliments (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et d'autres aliments connus pour affecter l'activité du CYP3A doivent être évités pendant le traitement par VANFLYTA.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été étudiées. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A qui peut diminuer les concentrations plasmatiques de quizartinib et doit être évité.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le quizartinib est un inhibiteur moléculaire de petite taille du récepteur tyrosine kinase (FLT3) de type FMS. Le quizartinib et son principal métabolite actif circulant, l'AC886, se lient au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de la FLT3 avec une affinité comparable. Le quizartinib et l'AC886 inhibent l'activité de la kinase FLT3, empêchant l'autophosphorylation du récepteur FLT3, ce qui inhibe la signalisation du récepteur en aval et bloque la prolifération cellulaire dépendante du gène *FLT3-ITD*.

10.2. Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre de l'étude QuANTUM-First, une analyse exposition-réponse a prédit un allongement de l'intervalle QTcF dépendant de la concentration de 24,1 ms (limite supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 26,6 ms) à la C_{max} à l'état d'équilibre du quizartinib (53 mg) pendant le traitement d'entretien.

10.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du quizartinib et de son métabolite actif, l'AC886, a été évaluée chez des volontaires adultes en bonne santé (dose unique) et chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA (état d'équilibre).

Les concentrations de quizartinib à l'état d'équilibre ont été atteintes le jour 15 après l'administration d'une dose quotidienne chez les patients atteints de LMA. Le quizartinib a affiché des paramètres pharmacocinétiques (ASC et C_{max}) proportionnels à la dose aux doses variant entre 26,5 mg et 79,5 mg chez les personnes en bonne santé et entre 17,7 mg et 53 mg chez les patients atteints de LMA.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques du quizartinib et de son métabolite principal, l'AC886, en fonction de la phase de traitement chez des patients atteints de LMA (QuANTUM-First)

Phase/Dose	n	Paramètre, moyenne géométrique (% de CV) ^a		
		ASC _{éq} (ng•h /mL) ^b	C _{max,éq} (ng/mL) ^b	T _{max,éq} (h) ^c
Quizartinib (moyenne à l'état d'équilibre)				
Induction/35,4 mg	259	2 680 (84,9)	140 (71,2)	2,68 (1,52 à 7,30)
Consolidation/35,4 mg	164	3 930 (77,6)	204 (63,5)	2,70 (1,74 à 5,95)
Entretien/26,5 mg	115	5 080 (74,7)	265 (59,7)	2,73 (1,74 à 5,95)
Entretien/53 mg	115	10 200 (74,7)	529 (59,7)	2,73 (1,74 à 5,95)
AC886 (moyenne à l'état d'équilibre)				
Induction/35,4 mg	259	3 590 (51,1)	163 (51,9)	4,59 (1,59 à 9,64)
Consolidation/35,4 mg	164	3 800 (45,8)	172 (47,1)	4,62 (2,66 à 9,64)
Entretien/26,5 mg	115	2 890 (46,1)	131 (47,9)	4,77 (2,27 à 9,64)
Entretien/53 mg	115	5 790 (46,1)	262 (47,9)	4,77 (2,27 à 9,64)

^a Générée par un modèle pharmacocinétique populationnel

^b Rapporté sous forme de moyenne géométrique (% de CV)

^c Rapporté sous forme de médiane (min, max).

Absorption

La biodisponibilité absolue du quizartinib sous forme de comprimé était de 71 % (\pm 7 %). Après une administration orale à jeun, le délai avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max} médian) du quizartinib et de l'AC886 mesuré après l'administration était d'environ 4 heures (intervalle : 2 à 8 heures) et 5 à 6 heures (intervalle : 4 à 120 heures), respectivement, chez des personnes en bonne santé.

Effet des aliments

L'étendue (ASC_T) et le taux (C_{max}) d'absorption du quizartinib n'ont pas été affectés de manière significative lorsque VANFLYTA a été administré en concomitance avec des aliments. Le T_{max} a été retardé de 2 heures. VANFLYTA peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution

La moyenne géométrique (% de CV) du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{éq}) du quizartinib chez des personnes en bonne santé a été estimée à 275 litres (17 %).

Le taux de liaison in vitro du quizartinib et de l'AC886 aux protéines plasmatiques humaines est supérieur ou égal à 99 %.

Le quizartinib et l'AC886 se répartissent dans les globules rouges avec des rapports

sang/plasma allant respectivement de 0,79 à 1,30 et de 1,36 à 3,19, dans l'intervalle de concentrations de 10 à 1 000 ng/mL étudié in vitro.

Métabolisme

In vitro, le quizartinib est principalement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A, ce qui produit le métabolite actif, l'AC886, qui est ensuite métabolisé par le CYP3A.

Élimination

La moyenne géométrique (% de CV) de la clairance (Cl) corporelle totale du quizartinib chez des personnes en bonne santé a été estimée à 2,23 (29 %) L/heure.

Chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA, les demi-vies du quizartinib et de l'AC886 (écarts-types [ET] moyens) sont de 81 heures (\pm 73) et de 136 heures (\pm 113), respectivement.

Après l'administration d'une dose unique radiomarquée de 53 mg de quizartinib administrée à des personnes en bonne santé, 76,3 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les matières fécales (4 % inchangé) et 1,64 % dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. On ne dispose actuellement d'aucun résultat d'études en cours évaluant les paramètres pharmacocinétiques du quizartinib chez les enfants et les adolescents.

- **Personnes âgées**

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du quizartinib entre les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans, d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle.

- **Sexe**

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du quizartinib entre les patients de sexe masculin et féminin, d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle.

- **Origine ethnique**

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du quizartinib en fonction de la covariable de la race (Blancs, Asiatiques, Noirs ou Afro-Américains), d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle.

- **Insuffisance hépatique**

Dans deux études de phase 1 à dose unique (26,5 mg), les paramètres pharmacocinétiques du quizartinib et de l'AC886 ont été évalués chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN, et toute valeur de l'ASAT) et comparés à ceux de personnes

présentant une fonction hépatique normale. Les valeurs d'exposition (C_{max} et ASC_{inf}) du quizartinib, du quizartinib cumulé et de l'AC886 étaient relativement comparables (différence $\leq 30\%$) dans tous les groupes. L'analyse pharmacocinétique populationnelle incluant principalement des personnes présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN ou bilirubine totale > 1 à $1,5$ fois LSN, et toutes les valeurs de l'ASAT) a démontré que la fonction hépatique n'avait pas d'incidence sur la clairance du quizartinib et de l'AC886. Par conséquent, une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas eu d'effet cliniquement important sur l'exposition au quizartinib et à l'AC886. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh ou bilirubine totale > 3 fois la LSN, et toute valeur de l'ASAT) n'ont pas été inclus dans les études cliniques et, par conséquent, l'utilisation de VANFLYTA n'est pas recommandée chez ces patients.

- **Insuffisance rénale**

Une analyse pharmacocinétique populationnelle chez des patients atteints de LMA qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr de 30 à 89 mL/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault) a démontré que la fonction rénale n'avait pas d'incidence sur la clairance du quizartinib et de l'AC886. Par conséquent, une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'effet cliniquement important sur l'exposition au quizartinib et à l'AC886. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) n'ont pas été inclus dans les études cliniques et, par conséquent, l'utilisation de VANFLYTA n'est pas recommandée chez ces patients.

- **Obésité**

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du quizartinib en fonction du poids (intervalle : 37 à 153 kg), d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver VANFLYTA à température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : chlorhydrate de quizartinib

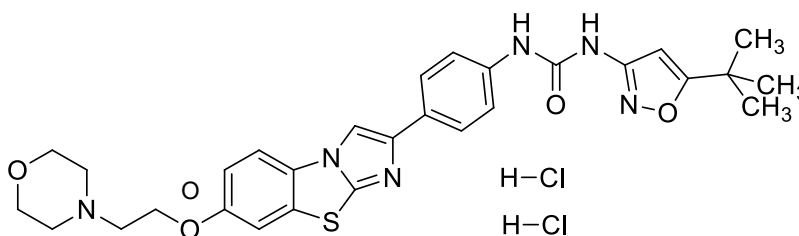
Nom chimique : chlorhydrate de 1-(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl}phényl)urée

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2 HCl$

633,59 (sous forme de dichlorhydrate de quizartinib)

560,67 (sous forme de base libre de quizartinib)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le dichlorhydrate de quizartinib est un solide blanc à blanc cassé dont le poids moléculaire est de 633,6 pour le sel et de 560,7 pour la base libre. La solubilité aqueuse du dichlorhydrate de quizartinib (pKa : 4,75 et 3,16) diminue avec l'augmentation du pH. Il est très légèrement soluble à un pH de 1 et pratiquement insoluble ou insoluble à un pH de 2 et plus. Le dichlorhydrate de quizartinib est très légèrement soluble dans l'éthanol.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Leucémie myéloïde aiguë (LMA) récemment diagnostiquée avec une mutation du gène FLT3-ITD

Tableau 11 : Résumé des données démographiques des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et qui présentaient une mutation du gène *FLT3*-ITD, dans l'étude QuANTUM-First

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
QuANTUM-First (AC220-A-U302)	Étude de phase 3 randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	Posologie et durée : consulter le texte ci-dessous Voie d'administration : orale	n = 539 Groupe sous VANFLYTA : n = 268 Groupe sous placebo : n = 271	54,0 (20 à 75) ans Groupe sous VANFLYTA : 53,6 (23 à 75) ans Groupe sous placebo : 54,3 (20 à 75) ans	Groupe sous VANFLYTA : Hommes : 124 (46,3 %) Femmes : 144 (53,7 %) Groupe sous placebo : Hommes : 121 (44,6 %) Femmes : 150 (55,4 %)

L'efficacité et l'innocuité de VANFLYTA comparativement au placebo ont été évaluées dans une étude de phase 3 randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (QuANTUM-First). L'étude a recruté 539 patients adultes âgés de 20 à 75 ans ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et présentant une mutation du gène *FLT3*-ITD. Le statut *FLT3*-ITD a été déterminé prospectivement par un test dans le cadre de l'étude clinique, et vérifié rétrospectivement par le test diagnostique compagnon LeukoStrat® pour détecter les mutations du gène *FLT3*. Les patients ont été stratifiés en fonction de l'âge (< 60 ans par rapport à ≥ 60 ans), du nombre de globules blancs au moment du diagnostic (< 40 x 10⁹/L par rapport à ≥ 40 x 10⁹/L) et de la région (Amérique du Nord, Europe par rapport à Asie, autres régions). Ils ont été randomisés (selon un ratio de 1:1) pour recevoir VANFLYTA à 35,4 mg une fois par jour (n = 268) ou un placebo une fois par jour (n = 271), pendant 2 semaines dans chaque cycle, en association avec une chimiothérapie standard (induction suivie d'une consolidation pour les patients répondeurs), suivie d'une monothérapie d'entretien par VANFLYTA (26,5 mg une fois par jour pendant 2 semaines et 53 mg une fois par jour par la suite) ou de l'administration d'un placebo pendant un maximum de 36 cycles (28 jours/cycle).

Les patients ont reçu jusqu'à 2 cycles de chimiothérapie d'induction (soit la daunorubicine [60 mg/m²/jour i.v. les jours 1, 2 et 3], soit l'idarubicine [12 mg/m²/jour i.v. les jours 1, 2 et 3] avec la cytarabine [100 mg/m²/jour ou 200 mg/m²/jour par perfusion i.v. pendant 7 jours, si autorisée par la norme locale ou de l'établissement]), suivis d'un traitement post-rémission comprenant jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie de consolidation et/ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). La cytarabine a été utilisée pour la chimiothérapie de consolidation à une dose de 3,0 g/m² chez les patients âgés de moins de 60 ans, et à une dose de 1,5 g/m² chez les patients âgés de 60 ans ou plus, et a été administrée toutes les 12 heures par perfusion i.v. aux jours 1, 3 et 5. Les patients ayant bénéficié d'une GCSH ont arrêté de recevoir le traitement à l'étude 7 jours avant le début d'un traitement de conditionnement, puis un traitement d'entretien a été instauré après qu'ils se soient rétablis de la GCSH.

Les deux groupes de traitement randomisés étaient généralement équilibrés en ce qui concerne les données démographiques initiales, les caractéristiques de la maladie et les facteurs de stratification (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 : Données démographiques et caractéristiques initiales dans l'étude QUANTUM-First (population en intention de traiter)

	Quizartinib (n = 268)	Placebo (n = 271)	Total (n = 539)
Âge (ans)^a			
Médiane	56,0	56,0	56,0
Âge, n (%)			
< 60 ans	161 (60,1)	162 (59,8)	323 (59,9)
≥ 60 à < 65 ans	37 (13,8)	44 (16,2)	81 (15,0)
≥ 65 à < 75 ans	70 (26,1)	65 (24,0)	135 (25,0)
Race, n (%)			
Asiatique	80 (29,9)	78 (28,8)	158 (29,3)
Noire	2 (0,7)	5 (1,8)	7 (1,3)
Blanche	159 (59,3)	163 (60,1)	322 (59,7)
Autres races	27 (10,1)	25 (9,2 %)	52 (9,6 %)
IP de l'ECOG, n (%)			
0	87 (32,5)	98 (36,2)	185 (34,3)
1	134 (50,0)	136 (50,2)	270 (50,1)
2	47 (17,5)	36 (13,3)	83 (15,4)
Classification de l'OMS, n (%)			
Mutation de la nucléophosmine (NPM1)	142 (53,0)	140 (51,7)	282 (52,3)

	Quizartinib (n = 268)	Placebo (n = 271)	Total (n = 539)
Classification du risque cytogénétique, n (%)			
Favorable	14 (5,2)	19 (7,0)	33 (6,1)
Intermédiaire	197 (73,5)	193 (71,2)	390 (72,4)
Défavorable	19 (7,1)	27 (10,0)	46 (8,5)
Inconnu	38 (14,2)	31 (11,4)	69 (12,8)
FAV du gène <i>FLT3</i>-ITD (<i>FLT3</i>-ITD/<i>FLT3</i> total) analysée au laboratoire central, n (%)			
≥ 3 à ≤ 25 %	94 (35,1)	98 (36,2)	192 (35,6)
> 25 % à ≤ 50 %	143 (53,4)	138 (50,9)	281 (52,1)
> 50 %	30 (11,2)	35 (12,9)	65 (12,1)
Numération des globules blancs au moment du diagnostic de LMA, n (%)			
< 40 × 10 ⁹ /L	135 (50,4)	137 (50,6)	272 (50,5)
≥ 40 × 10 ⁹ /L	133 (49,6)	134 (49,4)	267 (49,5)

FAV = fréquence allélique des variants; *FLT3* = tyrosine kinase 3 de type FMS; IP de l'ECOG = indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; ITD = duplications internes en tandem; LMA = leucémie myéloïde aiguë; NPM1 = nucléophosmine 1; OMS = Organisation mondiale de la santé.

La valeur initiale est définie comme la dernière valeur non manquante avant l'administration initiale du médicament à l'étude.

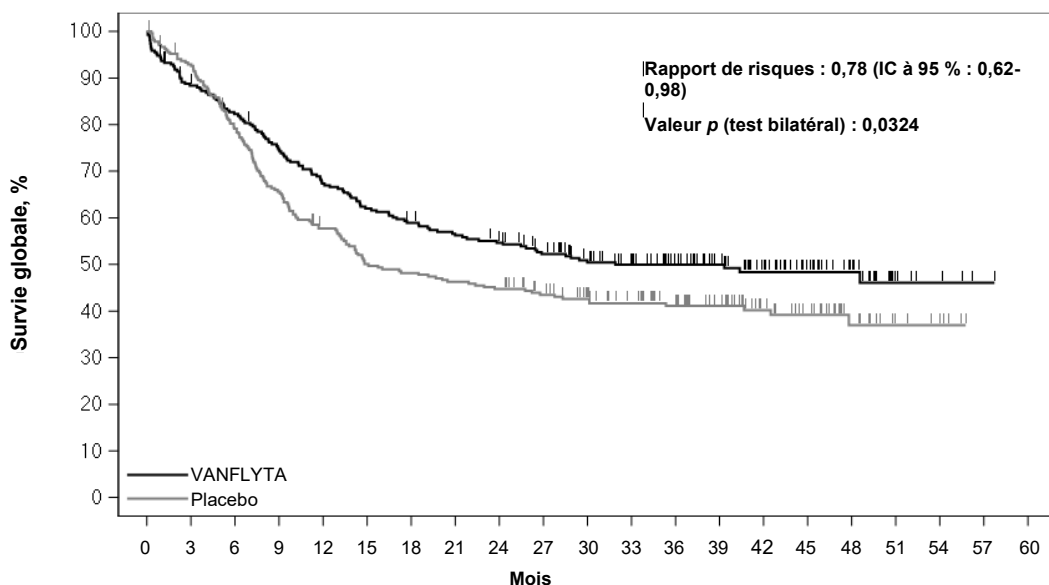
^a L'âge en années est calculé à l'aide de la date de naissance et la date de la signature du formulaire de consentement éclairé.

Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie globale (SG), définie comme étant le temps écoulé entre la randomisation et le décès toute cause. Dans le cadre de l'étude, la durée médiane du suivi était de 39,2 mois.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale avec une réduction du risque de décès de 22,4 % pour VANFLYTA par rapport au placebo (voir la [Figure 1](#)).

Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude QuANTUM-First



Nombre à risque

VANFLYTA	268	233	216	195	176	162	153	145	139	126	110	96	83	68	53	36	24	8	4	1	0
Placebo	271	249	211	175	151	131	126	121	117	103	91	81	70	56	39	31	17	8	5	0	0

La rémission complète (RC) a été mesurée à partir de la date de la première RC jusqu'à la date de récurrence ou de décès toute cause. Le taux de RC dans le groupe sous VANFLYTA était de 54,9 % (IC à 95 % : 48,7 à 60,9) avec une durée médiane de la RC de 38,6 mois (IC à 95 % : 21,9, NE). Le taux de RC dans le groupe sous placebo était de 55,4 % (IC à 95 % : 49,2 à 61,4) avec une durée médiane de la RC de 12,4 mois (IC à 95 % : 8,8 à 22,7).

Dans une analyse exploratoire du sous-groupe de 89 patients (43 %) ayant reçu un traitement d'entretien par VANFLYTA ou un placebo, après une chimiothérapie de consolidation sans GCSH, le rapport de risques (RR) de la SG était de 0,40 (IC à 95 % : 0,19-0,84). Chez les 119 (57 %) patients ayant reçu un traitement d'entretien par VANFLYTA ou un placebo après une GCSH, le RR de la SG était de 1,62 (IC à 95 % : 0,62 à 4,22).

15. Microbiologie

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit médicamenteux.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Dans des études de toxicité à doses répétées sur des rats, des chiens et des singes, les principaux organes touchés par une toxicité étaient les organes hématopoïétiques et lymphoïdes. Des toxicités ont également été observées dans le foie, les reins et les organes reproducteurs.

Dans des études à doses répétées de 13 semaines, le quizartinib a été administré par voie orale à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour chez le rat, de 1, 5 et 15 mg/kg/jour chez le chien et de 3, 6 et 12 mg/kg/jour chez le singe, puis les animaux ont eu une période de récupération de 4 semaines.

Des toxicités ont été observées dans les organes hématopoïétiques de toutes les espèces. Elles se sont manifestées par une diminution du nombre de globules rouges et des paramètres liés aux globules rouges, ainsi qu'une diminution du nombre de réticulocytes et des globules blancs, en corrélation avec l'hypocellularité hématopoïétique de la moelle osseuse et l'atrophie ou nécrose lymphoïde du thymus. Dans la rate, une hématopoïèse extramédullaire, des dépôts de pigments (rats, chiens) et une atrophie lymphoïde (singes) ont également été observés. La plupart de ces changements avaient disparu à la fin de la période de récupération. La toxicité hépatique comprenait : augmentation des taux d'aminotransférases (presque normalisés après la période de récupération) chez toutes les espèces, vacuolisation et nécrose hépatocellulaires (chiens, singes), dépôts de cristaux biréfringents, fibrose, inflammation, cellules réactives dans la muqueuse sinusoidale et hyperplasie des canaux biliaires chez le chien. Ces changements avaient partiellement disparu après la période de rétablissement. La toxicité rénale comprenait : vacuolisation tubulaire et dépôts de cristaux biréfringents (rats), basophilie tubulaire (rats et chiens); une partie de ces changements avait disparu après la période de récupération. Des signes cliniques ont été observés chez les singes sous dose élevée, notamment : diminution de l'appétit et du poids corporel, posture voûtée, déshydratation et manque de coordination. Chez les chiens et les singes, ces changements ont été observés à des expositions inférieures à la dose humaine recommandée (DHR) basée sur l'ASC. Mais chez le rat, ils ont été observés à des expositions supérieures à la DHR. Les doses sans effet nocif observé (DSENO) ont été considérées comme étant de 3 mg/kg/jour chez le rat, de 5 mg/kg/jour chez le chien et de 3 mg/kg/jour chez le singe, correspondant à 1,19, 0,39 et 0,07 fois la DHR basée sur l'ASC chez les rats, les chiens et les singes, respectivement.

Études pharmacologiques d'innocuité in vitro et sur des animaux

Dans des études cardiovasculaires sur des singes cynomolgus, le quizartinib a entraîné un allongement de l'intervalle QT à des doses environ 2 fois supérieures à la DHR de 53 mg/jour basée sur la C_{max}. Dans des études in vitro, le quizartinib a principalement inhibé la composante à activation lente des courants potassiques (IK) redresseurs retardés.

Génotoxicité

Dans les études de génotoxicité, le quizartinib s'est révélé mutagène dans un test de mutation inverse bactérienne, mais pas dans un test de mutation de cellules de mammifères (thymidine kinase du lymphome de souris) ni dans un test in vivo de mutation chez des rongeurs transgéniques. Le quizartinib ne s'est pas révélé clastogène lors d'un test in vitro des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique, ni clastogène ou aneugène lors d'un test à dose unique du micronoyau de moelle osseuse chez le rat, mais il a produit des résultats équivoques après 28 jours d'administration.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le quizartinib.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans des études de toxicité sur la reproduction embryofœtale, des rates gravides ont reçu des doses orales de quizartinib pendant la période d'organogenèse. Une fœtotoxicité (poids fœtal inférieur, effets sur l'ossification du squelette) et une tératogénicité (anomalies fœtales, y compris de l'œdème) ont été observées à une dose de 6 mg/kg/jour (environ 3 fois la DHR de 53 mg/jour basée sur l'ASC). À des doses > 10 mg/kg/jour, une mortalité embryofœtale et une augmentation des pertes post-implantatoires ont été observées. La toxicité maternelle à une dose > 10 mg/kg/jour s'est manifestée par une diminution du gain de poids corporel et une diminution de la consommation alimentaire; à une dose de 20 mg/kg/jour, elle s'est traduite par des signes cliniques indésirables. D'après la toxicité maternelle et les effets sur le fœtus, la DSENO a été considérée comme étant de 6 et 2 mg/kg/jour, correspondant à environ 2,75 et 0,43 fois la DHR de 53 mg/jour basée sur l'ASC, respectivement.

Aucune étude de fertilité sur les animaux n'a été réalisée avec le quizartinib. Cependant, des études de toxicité à doses répétées sur des rats et des singes ont mis en évidence des résultats indésirables au niveau des systèmes reproducteurs mâle et femelle. Chez les rats femelles, des kystes ovariens et des modifications de la muqueuse vaginale ont été observés à une dose de 10 mg/kg/jour (environ 8,41 fois la DHR de 53 mg/jour basée sur l'ASC). Chez les singes femelles, des atrophies de l'utérus, des ovaires et du vagin ont été observées à une dose \geq 6 mg/kg/jour (environ 0,24 fois la DHR). Chez les rats mâles, une diminution du poids des testicules, une dégénérescence des tubes séminifères testiculaires et une défaillance de la libération des spermatozoïdes ont été observées à une dose de 10 mg/kg/jour (environ 6,41 fois la DHR). Chez les singes mâles, une diminution du nombre de cellules germinales dans les testicules a été observée à une dose \geq 6 mg/kg/jour (environ 0,40 fois la DHR). Après une période de récupération de 4 semaines, tous ces effets, à l'exception des modifications de la muqueuse vaginale chez les rates, avaient disparu.

Toxicologie particulière

Dans des études de tolérance locale menées chez des lapins, le quizartinib a été considéré comme un irritant léger du tissu oculaire et un irritant minimal de la peau. Dans des études in vitro menées sur des cellules 3T3, le quizartinib avait un faible potentiel de phototoxicité.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrVANFLYTA®

Comprimés de quizartinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **VANFLYTA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **VANFLYTA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

VANFLYTA peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- Modifications de l'activité électrique de votre cœur, appelées **allongement de l'intervalle QT**.
- Troubles du rythme cardiaque, appelés **torsades de pointes** et **fibrillation ventriculaire**.
- **Arrêt cardiaque**, ce qui signifie que votre cœur arrête de battre.
- **Mort subite**.

Avant et pendant le traitement par VANFLYTA :

Votre professionnel de la santé examinera l'activité électrique de votre cœur à l'aide d'un test appelé électrocardiogramme (ECG). Il réalisera également des analyses sanguines pour mesurer vos taux de potassium et de magnésium. Si vous présentez un allongement de l'intervalle QT pendant que vous prenez VANFLYTA, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose ou arrêter le traitement. Il pourrait également réduire votre dose si vous prenez certains autres médicaments qui interagissent avec VANFLYTA.

Cessez de prendre VANFLYTA et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous présentez des symptômes **de fibrillation ventriculaire ou d'arrêt cardiaque**. Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes **d'allongement de l'intervalle QT**. Consultez la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** » pour connaître les symptômes. De plus, votre professionnel de la santé vous remettra une **carte du patient** décrivant ces effets secondaires graves. Consultez-la pour obtenir des renseignements supplémentaires, gardez-la avec vous et montrez-la à tous vos professionnels de la santé.

À quoi sert VANFLYTA :

- VANFLYTA est utilisé pour traiter un cancer du sang et de la moelle osseuse appelé leucémie myéloïde aiguë (LMA).
- Il est utilisé chez les adultes atteints ayant reçu un nouveau diagnostic de LMA, qui présentent une mutation appelée « *FLT3-ITD* ». Votre professionnel de la santé analysera vos cellules cancéreuses pour vérifier si elles présentent la mutation *FLT3-ITD*, afin de s'assurer que VANFLYTA vous convient.
- Au début du traitement, VANFLYTA est administré en association avec certains médicaments de chimiothérapie. Ensuite, le traitement par VANFLYTA seul continue comme traitement d'entretien.

VANFLYTA n'est pas approuvé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Comment fonctionne VANFLYTA :

VANFLYTA agit en bloquant l'action de protéines appelées « kinases » dans les cellules cancéreuses. Cela ralentit ou arrête la division et la croissance des cellules cancéreuses.

Les ingrédients de VANFLYTA sont :

Ingrédient médicamenteux : quizartinib, sous forme de chlorhydrate de quizartinib

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylbêtadex, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé à 26,5 mg seulement), stéarate de magnésium, talc et triacétine.

VANFLYTA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 17,7 mg et 26,5 mg de quizartinib (sous forme de chlorhydrate de quizartinib).

N'utilisez pas VANFLYTA dans les cas suivants :

- Vous êtes né avec un problème du rythme cardiaque appelé « syndrome de l'intervalle QT long », qui cause des battements cardiaques irréguliers.
- Vous avez eu des problèmes du rythme cardiaque appelés arythmies ventriculaires ou torsades de pointes dans le passé.
- Vous avez un taux très faible de potassium ou de magnésium dans le sang.
- Vous êtes allergique au quizartinib ou à l'un des autres ingrédients de VANFLYTA (voir la section « Les ingrédients de VANFLYTA sont : »).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VANFLYTA afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des troubles cardiaques, y compris des problèmes du rythme cardiaque appelés arythmies;
- si vous avez déjà eu un résultat anormal à un électrocardiogramme (ECG);
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de foie.

Autres mises en garde :

Analyses avant le traitement :

Avant de commencer le traitement, votre professionnel de la santé effectuera des analyses pour s'assurer que VANFLYTA est le médicament qui vous convient. Il évaluera l'état de votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG) et effectuera une analyse sanguine pour mesurer les taux de potassium et de magnésium dans votre sang.

Analyses pendant le traitement :

Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines régulièrement pendant le traitement par VANFLYTA pour vérifier vos cellules sanguines et vos taux de potassium et de magnésium. Votre professionnel de la santé vérifiera également régulièrement l'état de votre cœur en réalisant des ECG pendant que vous prenez VANFLYTA.

Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT

Si vous prenez VANFLYTA avec d'autres médicaments qui allongent également l'intervalle QT, cela peut augmenter davantage votre risque d'un allongement de l'intervalle QT. Ces médicaments comprennent : azoles antifongiques (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole), ondansétron, granisétron, azithromycine, pentamidine, doxycycline, moxifloxacin, atovaquone, prochlorpérazine et tacrolimus. Avisez votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre professionnel de la santé vérifiera souvent l'état de votre cœur à l'aide d'ECG pendant que vous prenez VANFLYTA en même temps que ces médicaments.

Grossesse et contraception

Femmes :

Informez votre professionnel de la santé avant de prendre VANFLYTA si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre VANFLYTA si vous êtes enceinte, car il pourrait nuire à votre enfant à naître. Si vous êtes une femme qui peut devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous fera passer un test avant le début du traitement pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez également utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez VANFLYTA et durant au moins

7 mois après avoir arrêté de le prendre. Discutez avec votre professionnel de la santé pour déterminer la meilleure méthode de contraception qui vous convient le mieux. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez VANFLYTA, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

Hommes :

Si vous avez une partenaire de sexe féminin qui peut devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez VANFLYTA. Vous devez continuer à utiliser cette méthode de contraception pendant au moins 4 mois après avoir arrêté de le prendre.

Allaitement :

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez VANFLYTA et durant au moins 5 semaines après avoir arrêté de le prendre. VANFLYTA pourrait passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé.

Fertilité :

VANFLYTA peut réduire la fertilité des femmes et des hommes. Cela signifie qu'il pourrait être plus difficile pour vous d'avoir un bébé à l'avenir. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec VANFLYTA :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, comme : azithromycine, clarithromycine, doxycycline, moxifloxacine, télithromycine, pentamidine ou atovaquone;
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme : kétoconazole, itraconazole, posaconazole ou voriconazole;
- certains médicaments utilisés pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements, comme : granisétron, ondansétron ou prochlorperazine;
- le tacrolimus, un médicament utilisé pour prévenir et traiter la réaction du greffon contre l'hôte, après une greffe de cellules souches;
- certains médicaments utilisés pour traiter le VIH, comme : ritonavir, éfavirenz ou étravirine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme : rifampicine;
- certains médicaments utilisés pour traiter les convulsions ou les crises d'épilepsie, comme : carbamazépine, primidone, phénobarbital ou phénytoïne;

- le bosentan, un médicament utilisé pour traiter une pression artérielle élevée dans les poumons (hypertension artérielle pulmonaire);
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes utilisé contre l'anxiété et la dépression légère;
- le néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression majeure;
- certains médicaments pour traiter le cancer de la prostate, comme : apalutamide et enzalutamide;
- le mitotane, un médicament utilisé pour traiter les symptômes de tumeurs des glandes surrénales;
- la sulfasalazine, un médicament utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde;
- la rosuvastatine, un médicament utilisé pour faire baisser le cholestérol.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse et ne mangez pas de pamplemousse car ils peuvent modifier la concentration de VANFLYTA dans votre organisme.

Comment utiliser VANFLYTA :

- Prenez toujours VANFLYTA en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- VANFLYTA vous sera d'abord prescrit par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- Vous pouvez prendre VANFLYTA avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Vous ne devez pas couper, écraser ou mâcher les comprimés.
- Prenez VANFLYTA chaque jour, à peu près à la même heure.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité exacte de VANFLYTA à prendre et pendant combien de temps.
- Si vous vomissez après avoir pris ce médicament, ne prenez pas d'autres comprimés ce jour-là. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle prévue.

Dose habituelle :

- Vous commencerez par prendre une dose de 35,4 mg (2 comprimés à 17,7 mg) une fois par jour pendant 2 semaines, durant chaque cycle de chimiothérapie. Votre professionnel de la santé peut commencer par vous prescrire une dose plus faible de 1 comprimé à 17,7 mg une fois par jour, si vous prenez certains autres médicaments.
- Une fois votre chimiothérapie terminée, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose à 1 comprimé à 26,5 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenter votre dose à 53 mg (2 comprimés à 26,5 mg) une fois par jour par la suite, en fonction de votre réponse à VANFLYTA.

- La dose maximale recommandée est de 53 mg une fois par jour.
- Votre professionnel de la santé pourrait interrompre temporairement votre traitement, l'arrêter définitivement ou ajuster votre dose en fonction des résultats des analyses sanguines, des effets secondaires ou des autres médicaments que vous pourriez prendre.
- Votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement par VANFLYTA si vous devez subir une greffe de cellules souches. Votre professionnel de la santé vous indiquera quand arrêter de prendre votre médicament et quand le reprendre.
- Continuez à prendre VANFLYTA aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le dit. Votre professionnel de la santé fera des suivis réguliers de votre état de santé.

Surdose :

Si vous avez pris accidentellement plus de comprimés que vous ne le devriez, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital, et apportez avec vous ces Renseignements destinés aux patient-e-s. Un traitement médical pourrait s'avérer nécessaire.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VANFLYTA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre VANFLYTA, prenez-le dès que possible le même jour. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez jamais deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de VANFLYTA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VANFLYTA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Nausées
- Douleur abdominale
- Maux de tête
- Diminution de l'appétit

- Saignements de nez
- Indigestion

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Allongement de l'intervalle QT (changements dans l'activité électrique de votre cœur qui entraînent un rythme cardiaque anormal) : étourdissements, vertiges ou évanouissement; battements de cœur irréguliers ou rapides		X	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes ou crampes musculaires, constipation, fatigue, battements de cœur irréguliers, picotements, engourdissements		X	
Résultats anormaux aux analyses sanguines des enzymes hépatiques : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence, saignements ou ecchymoses, jaunissement de la peau ou des yeux, douleur sur le côté supérieur droit de la région de l'estomac		X	
Hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans le sang) : mouvements anormaux des yeux, fatigue, battements de cœur irréguliers, spasmes ou crampes musculaires, faiblesse musculaire, engourdissement		X	
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, petits points violets (minuscules saignements) sur votre peau, fatigue, faiblesse		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Anémie (faible nombre de globules rouges) : essoufflement, sensation de grande fatigue ou de froid, peau pâle, battements de cœur rapides, perte d'énergie, faiblesse		x	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre ou infection, fatigue, courbatures et douleurs, symptômes pseudo-grippaux		x	
Diarrhée		x	
Vomissements		x	
Œdème (accumulation excessive de liquide dans le corps) : enflure du visage, des bras et des jambes		x	
Infections des voies respiratoires supérieures : toux, maux de gorge, nez bouché ou qui coule, éternuements	x		
Infections fongiques : Muguet buccal : plaques douloureuses de couleur blanc crème dans la bouche ou sur la langue, muscles douloureux accompagnés de fièvre, maux de gorge, ganglions enflés Infection aux poumons : fièvre, toux, douleur thoracique, essoufflement, crachats de sang Infections au cerveau : léthargie, convulsions, troubles de l'élocution et paralysie partielle Cloques ou ulcères cutanés Nausées, vomissements, diarrhée ou diarrhée avec présence de sang		x	
Infections par le virus de l'herpès : cloques sur les lèvres, la bouche ou les organes génitaux, éruption douloureuse de plaies ressemblant à des cloques, généralement sur un côté du corps et		x	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
souvent sur le visage ou le torse, fièvre, maux de tête, frissons			
Bactériémie (présence de bactéries dans le sang) ou septicémie (réaction grave à une infection) : frissons, fièvre, tremblements ou frissons, battements de cœur rapides, basse pression artérielle, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, respiration rapide		x	
Fréquent			
Pancytopenie (diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines) : Consultez les sections Anémie, Neutropénie et Thrombopénie de ce tableau.		x	
Peu fréquent			
Arrêt cardiaque (le cœur arrête de battre) : effondrement soudain, perte de connaissance, arrêt des battements de cœur, absence de réaction au toucher ou au son, respiration anormale ou absente, halètement			x
Fibrillation ventriculaire (un problème de rythme cardiaque grave) : effondrement soudain, perte de connaissance, évanouissement, vertiges, arrêt des battements de cœur, absence de réaction au toucher ou au son, essoufflement, respiration anormale ou absente, halètement			x

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver VANFLYTA à température ambiante (15 °C à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur VANFLYTA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant <http://www.daiichi-sankyo.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 866 791-9292.

Le présent feuillet a été rédigé par Daiichi Sankyo Pharma Canada Ltd.

VANFLYTA® est une marque déposée de Daiichi Sankyo Co Ltd., utilisée sous licence par Daiichi Sankyo Pharma Canada Ltd.

Copyright © 2026, Daiichi Sankyo Pharma Canada Ltd.

Date d'approbation: 2026-03-25