



GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE RIESGOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON ▼ VANFLYTA® (DIHIDROCLORURO DE QUIZARTINIB)

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agosto-2024

Disponible en la página web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Versión 1 // Agosto 2024

Esta Guía contiene información sobre la posible reacción adversa específica a Vanflyta® (Dihidrocloruro de quizartinib) de prolongación del intervalo QTc

- » Se ha asociado el tratamiento con quizartinib con una prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares o *torsade de pointes*. En el estudio clínico pivotal de fase 3, dos (0,8 %) pacientes tratados con Vanflyta® experimentaron parada cardíaca con fibrilación ventricular, uno de ellos con desenlace mortal, ambos padecieron hipocalcemia grave.
 - » No se debe utilizar quizartinib en pacientes que presenten síndrome de QT largo congénito.
 - » Se debe utilizar con precaución quizartinib en pacientes que presenten un riesgo significativo de desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluidos los pacientes con enfermedades cardiovasculares no controladas o importantes (p. ej., antecedentes de bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (sin marcapasos), infarto de miocardio en los últimos 6 meses, angina de pecho no controlada, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de arritmias ventriculares clínicamente relevantes o *torsade de pointes*, y pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT).
 - » Se debe realizar ECG antes del inicio del tratamiento y corregir anomalías electrolíticas en caso de que las presente.
 - » No se debe iniciar el tratamiento con quizartinib si el intervalo QT corregido por la fórmula de Fridericia (QTcF) es superior a 450 ms.
 - » **Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Vanflyta® en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QT con signos o síntomas de arritmia potencialmente mortal.**
-

INICIO QUIZARTINIB

Quizartinib debe iniciarse sólo si el QTcF es ≤ 450 ms.

Tabla 1: Régimen de dosis

Iniciación de quizartinib	Inducción ^a	Consolidación ^b	Mantenimiento
	A partir del día 8 (Para el régimen 7 + 3) ^c	A partir del día 6	Primer día de terapia de mantenimiento
Dosis	35,4 mg una vez al día	35,4 mg una vez al día	<ul style="list-style-type: none">Dosis inicial de 26,5 mg una vez al día durante dos semanas si QTcF es ≤ 450 ms.Después de dos semanas, si el QTcF es ≤ 450 ms, la dosis debe aumentarse a 53 mg una vez al día.
Duración (ciclos de 28 días)	Dos semanas en cada ciclo	Dos semanas en cada ciclo	Una vez al día sin descanso entre ciclos durante un máximo de 36 ciclos.

a Los pacientes pueden recibir hasta 2 ciclos de inducción.

b Los pacientes pueden recibir hasta 4 ciclos de consolidación.

c Para el régimen 5 + 2 como segundo ciclo de inducción, quizartinib se iniciará el Día 6.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para prolongación QTc en ECG

Intervalo QTcF en ECG		Medidas recomendadas
Grado 1	QTcF 450-480 ms	Continuar con la dosis de quizartinib.
Grado 2	QTcF 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Reducir la dosis de quizartinib (ver Tabla 3) sin interrupción. Reanudar quizartinib a la dosis anterior en el siguiente ciclo si el QTcF ha disminuido a < 450 ms. Vigilar estrechamente al paciente para detectar una prolongación del QT durante el primer ciclo con la dosis aumentada.
Grado 3	QTcF ≥ 501 ms	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir quizartinib. Reanudar quizartinib a una dosis reducida (ver Tabla 3) cuando el QTcF vuelva a ser < 450 ms. No aumentar a 53 mg una vez al día durante el mantenimiento si se observó un QTcF > 500 ms durante la inducción y/o la consolidación, y se sospecha que está asociado a quizartinib. Mantener la dosis de 26,5 mg una vez al día.
	QTcF ≥ 501 ms de forma recurrente	Suspender quizartinib de forma permanente si el QTcF > 500 ms reaparece a pesar de una reducción adecuada de la dosis y de la corrección/eliminación de otros factores de riesgo (por ejemplo, anomalías electrolíticas séricas, medicamentos concomitantes que prolongan el QT).
Grado 4	<i>Torsade de pointes</i> ; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia potencialmente mortal.	Suspender quizartinib de forma permanente.

Clasificación según la versión 4.03 de los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE v4.03).

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas y/o medicación concomitante durante el tratamiento con Vanflyta®

Tabla 3: Ajustes de dosis según la fase por reacciones adversas y/o uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A durante el tratamiento con Vanflyta®

Fase del tratamiento	Dosis completa	Reducciones de dosis		
		Reacción adversa	Inhibidores potentes de CYP3A concomitantes	Reacción adversa e inhibidores potentes de CYP3A concomitantes
Inducción o consolidación	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Interrumpir
Mantenimiento (dos primeras semanas)	26,5 mg	Interrumpir	17,7 mg	Interrumpir
Mantenimiento (después de dos semanas)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A

- » El uso concomitante con inhibidores potentes de la enzima 3A del citocromo P450 (CYP3A) puede aumentar la exposición al quizartinib.
- » Si es inevitable el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A (como **ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina, zumo de pomelo y muchos medicamentos antirretrovirales**), deberá reducirse la dosis de quizartinib según se indica en la **Tabla 3**.
- » Tras la interrupción del tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A, quizartinib debe reanudarse a la dosis original.

Anomalías electrolíticas

La monitorización y corrección de la hipocalcemia e hipomagnesemia debe realizarse antes y durante el tratamiento con Vanflyta®.

Deberá realizarse una monitorización más frecuente de los electrolitos y ECG en pacientes que experimenten diarrea o vómitos.

Monitorización de ECG

- » **Durante la inducción y la consolidación del tratamiento**, deben realizarse ECG antes del inicio y una vez a la semana durante el tratamiento con quizartinib o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado.
- » **Durante el mantenimiento**, deben realizarse ECG antes del inicio y una vez a la semana durante el primer mes tras el inicio y el aumento de la dosis, y posteriormente si está clínicamente indicado. La dosis inicial de mantenimiento no debe aumentarse si el intervalo QTcF es superior a 450 ms (ver **Tabla 1**).
- » La monitorización mediante ECG del intervalo QT debe realizarse con mayor frecuencia en pacientes con riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.
- » Los pacientes deben ser monitorizados con mayor frecuencia mediante ECG si se requiere la coadministración de Vanflyta® con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Algunos ejemplos de estos medicamentos son, entre otros, los azoles antifúngicos, ondansetrón, granisetron, azitromicina, pentamidina, doxiciclina, moxifloxacino, atovacuna, proclorperazina y tacrolimus.



Asegúrese de que todos los pacientes a los que se ha recetado Vanflyta® han recibido y leído la Tarjeta del Paciente que se encuentre en el envase de Vanflyta®.

Información adicional

- » Se recomienda consultar la ficha técnica de Vanflyta®. Puede encontrar la ficha técnica y el prospecto completo en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es>

Notificación de sospechas de reacciones adversas

- » Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **Centro Autónomo de Farmacovigilancia** correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>
 - » Adicionalmente, se puede notificar al **Departamento de Farmacovigilancia de Daiichi Sankyo España, S.A.U.** en el **+34 608 982 797** o en farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es
-