

# **RISICOMINIMALISATIE MATERIAAL VOOR VOORSCHRIJVERS OVER DE RISICO'S VAN QUIZARTINIB**

## **Quizartinib dihydrochloride**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van quizartinib te beperken of te voorkomen.

Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)

## Samenvatting

- Quizartinib wordt geassocieerd met QT-intervalverlenging.
- Quizartinib mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom.
- Quizartinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een significant risico lopen op het ontwikkelen van QT-intervalverlenging en patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.
- ECG's moeten worden uitgevoerd en elektrolytenafwijkingen moeten worden gecorrigeerd voorafgaand aan de start van de behandeling.
- Start de behandeling met quizartinib niet als het QT-interval gecorrigeerd met Fridericia's formule (QTcF) groter is dan 450 ms.
- Stop de behandeling met quizartinib definitief bij patiënten die een verlenging van het QT-interval ontwikkelen met tekenen of symptomen van levensbedreigende aritmie.

### **Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan QTc-intervalverlenging :**

Quizartinib is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval. Dit kan leiden tot een groter risico op ernstige bijwerkingen:

- Ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes of ventrikelfibrillatie (inclusief met fatale afloop)
- Hartstilstand (inclusief met fatale afloop)

In het cruciale klinische fase 3-onderzoek kregen twee (0,8%) patiënten die werden behandeld met quizartinib een hartstilstand met opgenomen ventrikelfibrilleren, waarvan één met fatale afloop, beide in de setting van ernstige hypokaliëmie.

### **Quizartinib starten**

**Quizartinib mag alleen worden gestart als QTcF  $\leq$  450 ms is.**

**Tabel 1: Doseerregime**

Quizartinib inwijding	Inductie <sup>a</sup>	Consolidatie <sup>b</sup>	Onderhoud
	Vanaf dag 8 (Voor 7 + 3 kuur) <sup>c</sup>	Vanaf dag 6	Eerste dag van onderhoudstherapie
Dosis	35,4 mg eenmaal daags	35,4 mg eenmaal daags	<ul style="list-style-type: none"> <li>• - Beginndosis van 26,5 mg eenmaal daags gedurende twee weken als QTcF <math>\leq</math> 450 ms is.</li> <li>• Na twee weken, als QTcF <math>\leq</math> 450 ms is, moet de dosis worden verhoogd tot 53 mg eenmaal daags.</li> </ul>
Duur (cycli van 28 dagen)	Twee weken in elke cyclus	Twee weken in elke cyclus	Eenmaal daags zonder pauze tussen de cycli gedurende maximaal 36 cycli.

a Patiënten kunnen maximaal 2 inductiecycli krijgen.

b Patiënten kunnen maximaal 4 cycli consolidatie krijgen.

c Bij een 5+2-regime als tweede inductiecyclus wordt quizartinib op dag 6 gestart.

**Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor QTc-verlenging op ECG**

<b>QTcF-interval op ECG</b>	<b>Aanbevolen actie</b>
QTcF 450-480 ms (Graad 1)	Ga door met de quizartinib-dosis.
QTcF 481-500 ms (Graad 2)	Verlaag de quizartinib-dosis (zie Tabel 3) zonder onderbreking. Hervat quizartinib bij de vorige dosis in de volgende cyclus als QTcF is afgenomen tot < 450 ms. Controleer de patiënt nauwgezet op QT-verlenging voor de eerste cyclus bij de verhoogde dosis.
QTcF ≥ 501 ms (Graad 3)	Onderbreek quizartinib. Hervat quizartinib in een verlaagde dosis (zie Tabel 3) wanneer QTcF terugkeert naar < 450 ms. Niet escaleren naar 53 mg eenmaal daags tijdens onderhoud als QTcF > 500 ms werd waargenomen tijdens inductie en/of consolidatie en vermoed wordt dat dit verband houdt met quizartinib. Handhaaf de dosis van 26,5 mg eenmaal daags.
Terugkerend QTcF ≥ 501 ms (Graad 3)	Stop definitief met quizartinib als QTcF > 500 ms opnieuw optreedt ondanks passende dosisreductie en correctie/eliminatie van andere risicofactoren (bijv. afwijkingen in serumelektrolyten, gelijktijdig gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen).
Torsade de pointes; polymorfe ventriculaire tachycardie; tekenen/symptomen van levensbedreigende aritmie (Graad 4)	Stop quizartinib definitief.

Ingedeeld volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.03 (NCI CTCAE v4.03) van het National Cancer Institute.

**Dosisaanpassingen voor bijwerkingen en/of gelijktijdige medicatie tijdens de behandeling met quizartinib**

**Tabel 3. Dosisaanpassingen per fase voor bijwerkingen en/of gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers tijdens behandeling met quizartinib**

<b>Fase van behandeling</b>	<b>Volledige dosis</b>	<b>Dosisverlagingen</b>		
		<b>Bijwerking</b>	<b>Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers</b>	<b>Bijwerking en gelijktijdige sterke CYP3A-remmers</b>
Inductie of consolidatie	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg	Onderbreek
Onderhoud (eerste twee weken)	26,5 mg	Onderbreek	17,7 mg	Onderbreek
Onderhoud (na twee weken)	53 mg	35,4 mg	26,5 mg	17,7 mg

### **Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers**

Gelijktijdig gebruik met sterke cytochroom P450 enzym 3A (CYP3A) remmers kan de blootstelling aan quizartinib verhogen. Als gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A-remmer onvermijdelijk is (zoals **ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, nefazodon, telitromycine, grapefruitsap en veel antiretrovirale geneesmiddelen**), moet de dosis quizartinib worden verlaagd zoals weergegeven in Tabel 3. Na stopzetting van de sterke CYP3A-remmer moet quizartinib in de oorspronkelijke dosis worden hervat.

### **Afwijkingen in elektrolyten**

Controle en correctie van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten voorafgaand aan en tijdens de behandeling met quizartinib worden uitgevoerd. Frequentere monitoring van elektrolyten en ECG's moet worden uitgevoerd bij patiënten die diarree of braken ervaren.

### **ECG-bewaking**

- Tijdens inductie en consolidatie:
  - ECG moet worden uitgevoerd voorafgaand aan de start en
  - vervolgens eenmaal per week tijdens de behandeling met quizartinib of vaker indien klinisch geïndiceerd.
- Tijdens onderhoud:
  - ECG moet worden uitgevoerd vóór aanvang en
  - vervolgens eenmaal per week gedurende de eerste maand na aanvang van de dosis en escalatie, en daarna zoals klinisch geïndiceerd.
  - De startdosis voor onderhoud mag niet worden verhoogd als het QTcF-interval groter is dan 450 ms (zie tabel 1).

ECG-monitoring van het QT-interval moet vaker worden uitgevoerd bij patiënten die een significant risico lopen op het ontwikkelen van QT-intervalverlenging en torsades de pointes. Patiënten moeten vaker met ECG worden gecontroleerd als quizartinib gelijktijdig moet worden toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Voorbeelden van QT-verlengende geneesmiddelen zijn onder andere antischimmel azolen, ondansetron, granisetron, azitromycine, pentamidine, doxycycline, moxifloxacin, atovaquone, prochlorperazine en tacrolimus.

**Er is extra materiaal voor de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt mee te geven.**

## **Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingscentrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)


Bijwerkingen kunnen tevens gemeld worden bij de vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning van het product op 020/ 407 20 72 of [pharmacovigilance@daiichi-sankyo.nl](mailto:pharmacovigilance@daiichi-sankyo.nl).

U kunt **extra materiaal opvragen** via Daiichi Sankyo Medical Information te bereiken via telefoonnummer [telefoonnummer], of via [medinfo@daiichi-sankyo.nl](mailto:medinfo@daiichi-sankyo.nl). Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.daiichi-sankyo.nl/producten/producten-nederlandse-markt>.

Aanvullende informatie betreffende quizartinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).


NL/QZT/05/24/0001  
Date latest revision: 05/24



 DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH Packaging Material Management 85276 Pfaffenhofen - Germany	Format [mm]:	255 x 76 (Endformat 53 x 76)	Außen
	Produkt:	PAC VANFLYTA 17,7+26,5 FT	
	Material:	NL 122282	
	Laetus Code:	152	
	Druckfarben:	Schwarz, PANTONE 186 C	
Master Stand: 24.04.2023/Le	Datum:	01.12.2023 - 08:35	

Korrekturabzug  
PROOF

76 mm	<b>Patiëntgegevens</b>	<b>Informatie over de behandeling</b>	<b>Informatie over de voorschrijver</b>	<b>Belangrijke informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controleer tijdens behandeling met VANFLYTA de serumelektrolyten en corrigeer zo nodig eventuele hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.</li> <li>Vermijd niet-essentiële geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Indien deze niet kunnen worden vermeden, moet regelmatig monitoring met een ECG plaatsvinden.</li> <li>De dosis VANFLYTA moet worden verlaagd wanneer dit middel gelijktijdig wordt gebruikt met sterke CYP3A-remmers.</li> </ul> <p><b>Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).</b></p>
	Naam van de patiënt: .....	(Moet worden ingevuld door de arts of de patiënt)	(Moet worden ingevuld door de arts of de patiënt)	<p>VANFLYTA wordt in verband gebracht met verlenging van het QT-interval. Dit kan leiden tot een groter risico op ventrikularitmieën of torsade de pointes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek de behandeling met VANFLYTA als QTcF <math>\geq</math> 501 ms is en staak de behandeling definitief als dit gepaard gaat met torsade de pointes, polymorfe ventriculaire tachycardie of verschijnselen/symptomen van een levensbedreigende aritmie. VANFLYTA is gecontra-indiceerd bij patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom.</li> </ul>	
	Geboortedatum:.....	VANFLYTA is voorgeschreven in een eenmaaldaagse dosis van:	Neem voor meer informatie of in geval van nood contact op met:		
	Neem in geval van nood contact op met:	..... mg	Naam van de arts:		
	Naam: .....	Gestart op:	.....		
Telefoonnummer: .....	/ (mm/jj)	Telefoonnummer: .....			
	52 mm	53 mm	51 mm	50 mm	49 mm

 <b>Daiichi-Sankyo</b> DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH Packaging Material Management 85276 Pfaffenhofen - Germany	Format [mm]:	255 x 76 (Endformat 53 x 76)	Innen
	Produkt:	PAC VANFLYTA 17,7+26,5 FT	
	Material:	NL 122282	
	Druckfarben:	Schwarz, <b>PANTONE 186 C</b>	
	Datum:	01.12.2023 - 08:35	