

# XOSPATA™ ▼ (gilteritinib)

## Edukačná informačná príručka pre predpisujúcich lekárov

Táto edukačná príručka pre lekárov predpisujúcich liek XOSPATA je dodatočné opatrenie na minimalizáciu rizika, ktoré je súčasťou plánu riadenia rizík pre liek XOSPATA poskytnuté spoločnosťou Astellas Pharma s.r.o.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Informácie o predpisovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke alebo na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).

Dátum prípravy: September 2019 ONC\_2019\_0084\_APE

v. 01: Schválené Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv v marci 2020.



Cieľom tejto príručky pre lekárov predpisujúcich XOSPATU je poskytnúť informácie o diferenciacnom syndróme súvisiacom s užívaním lieku XOSPATA, aby sa minimalizovalo toto bezpečnostné riziko.

Každý predpisujúci lekár si musí pred predpísaním lieku XOSPATA prečítať obsah tohto edukačného materiálu pre predpisujúcich lekárov a porozumieť mu.

V tejto príručke nájdete informácie na podporu zdravia a bezpečnosti vašich pacientov. Pred použitím lieku XOSPATA poučte svojich pacientov, aby pochopili riziko vzniku diferenciacného syndrómu.

Iné nežiaduce účinky spojené s liekom XOSPATA sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke.

Informácie o predpisovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke alebo na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).

XOSPATA .....	4
Indikácia	
Závažné nežiaduce účinky	
Dôležité informácie o diferenciacnom syndróme spojenom s užívaním lieku XOSPATA	
<b>DIFERENCIAČNÝ SYNDRÓM.....</b>	<b>5</b>
Výskyt diferenciacného syndrómu u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) liečených liekom XOSPATA	
Etiológia a patogenéza	
Príznaky a symptómy	
Diagnóza	
Diferenciálna diagnostika	
Liečba	
<b>KARTA PRE PACIENTA .....</b>	<b>7</b>
<b>HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY .....</b>	<b>7</b>
<b>KONTAKTNÉ ÚDAJE .....</b>	<b>7</b>
<b>ODKAZY .....</b>	<b>8</b>

# XOSPATA

XOSPATA (gilteritinib-fumarát) je inhibítor FMS-like tyrozín kinázy 3 (FLT3) a AXL. XOSPATA inhibuje signalizáciu receptoru FLT3 a proliferáciu buniek, ktoré exogénne exprimujú mutácie FLT3 vrátane internej tandemovej duplikácie (FLT3-ITD), FLT3-D835Y a FLT3-ITD-D835Y a indukuje apoptózu leukemických buniek exprimujúcich FLT3-ITD.<sup>1</sup>

## INDIKÁCIA

XOSPATA je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML) s mutáciou FLT3.<sup>1</sup>

## ZÁVAŽNÉ NEŽIADUCE ÚČINKY

Liekom XOSPATA bolo v rámci klinického skúšania na vývoj gilteritinibu liečených 319 pacientov. Najčastejšie závažné nežiaduce účinky boli:<sup>1</sup>

- hnačka (4,7 %),
- zvýšená hodnota alanínaminotransferázy (ALT) (4,1 %),
- dýchavičnosť (3,4 %),
- zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy (AST) (3,1 %) a
- hypotenzia (2,8 %).

Iné klinicky významné závažné nežiaduce účinky zahŕňali:<sup>1</sup>

- diferenciálny syndróm (2,2 %),
- predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (0,9 %) a
- syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (0,6 %).

## DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE O DIFERENCIAČNOM SYNDRÓME SPOJENOM S LIEKOM XOSPATA

Ak sa diferenciálny syndróm nelieči, môže byť fatálny alebo život ohrozujúci.<sup>1</sup> Táto edukačná príručka pre predpisujúcich lekárov poskytuje informácie o diferenciálnom syndróme súvisiacom s užívaním lieku XOSPATA, aby sa minimalizovalo toto bezpečnostné riziko.

Informácie o predpisovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený spolu s touto príručkou alebo na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).

# DIFERENCIAČNÝ SYNDRÓM

## VÝSKYT DIFERENCIAČNÉHO SYNDRÓMU U PACIENTOV S AKÚTNOU MYELOIDNOU LEUKÉMIOU (AML) LIEČENÝCH LIEKOM XOSPATA

Z 319 pacientov liečených liekom XOSPATA sa v rámci klinických štúdií počas vývoja gilteritinibu diferenciálny syndróm (všetky stupne) objavil u 11 pacientov (3,4 %). U 7 z 11 pacientov bol hlásený diferenciálny syndróm stupňa  $\geq 3$ .<sup>1</sup>

## ETIOLÓGIA A PATOGENÉZA

Diferenciálny syndróm sa vyskytuje u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) a inými poddruhmi AML liečených liečivami, ktoré môžu ovplyvniť diferenciáciu, ako sú napríklad inhibítory FLT3 ako gilteritinib-fumarát.<sup>1,2</sup>

Presný mechanizmus zapojený do patogenézy diferenciálneho syndrómu nie je známy. Spája sa s produkciou zápalových cytokínov uvoľňovaných rapidnou proliferáciou a diferenciáciou myeloidných buniek na neutrofile, čo spôsobuje systémovú zápalovú reakciu a syndróm kapilárneho úniku.<sup>3</sup> XOSPATA môže u pacientov s AML vyvolať diferenciáciu myeloblastov.<sup>4</sup>

Post-mortem štúdie u pacientov s APL preukázali leukemickú infiltráciu lymfatických uzlín, sleziny, pľúc, pečene, pohrudnice, obličiek, perikardu a kože.<sup>3</sup>

## PRÍZNAKY A SYMPTÓMY

Diferenciálny syndróm sa vyskytol najskôr po dvoch dňoch a najneskôr po 75 dňoch od začiatku užívania lieku Xospata a bol pozorovaný súčasne s leukocytózou alebo bez nej.<sup>1</sup>

Klinické nálezy diferenciálneho syndrómu u pacientov liečených liekom XOSPATA zahŕňali:<sup>1</sup>

- horúčku,
- dýchavičnosť,
- pleurálny výpotok,
- perikardiálny výpotok,
- pľúcny edém,
- hypotenziu,
- rapidný nárast hmotnosti,
- periférny edém (rúk a nôh),
- vyrážku,
- renálnu dysfunkciu.
- V niektorých prípadoch sa objavila sprievodná akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov Syndróm).<sup>1,5</sup>

U pacientov liečených na APL boli ako nálezy diferenciálneho syndrómu hlásené aj muskuloskeletálna bolesť, hyperbilirubinémia a pľúcne krvácanie.<sup>5</sup>

## DIAGNÓZA

Na základe prítomnosti jedného príznaku či symptómu nie je možné diagnostikovať diferenciálny syndróm. Najskôr je potrebné vylúčiť akúkoľvek inú možnú príčinu vysvetľujúcu klinické príznaky.

Diagnóza diferenciálneho syndrómu je väčšinou založená na prítomnosti vyššie uvedených klinických a rádiologických kritérií a je podporená výraznou odpoveďou na včasnú liečbu intravenóznymi kortikoidmi.<sup>5</sup>

## DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Diferenciálna diagnostika by mala vždy zahŕňať infekciu pľúc, sepsu, tromboembolizmus a zlyhanie srdca.<sup>6</sup>

## LIEČBA

- Skúsenosti s liečbou diferenciálneho syndrómu súvisiaceho s terapiou gilteritinibom sú veľmi obmedzené.
- Hneď pri prvom klinickom podozrení na diferenciálny syndróm má byť nasadená liečba kortikoidmi (dexametazón 10 mg i.v. každých 12 hodín alebo ekvivalentná dávka alternatívneho perorálneho alebo i.v. kortikoidu) spolu so sledovaním hemodynamických parametrov pacienta až do zlepšenia symptómov<sup>1,2</sup>
- Ak závažné príznaky a/alebo symptómy pretrvávajú dlhšie ako 48 hodín po podaní kortikoidov, užívanie gilteritinibu sa má prerušiť<sup>1</sup>
- S užívaním gilteritinibu sa môže pokračovať v rovnakej dávke, keď sa príznaky a symptómy zlepšia na stupeň 2 alebo nižší<sup>1</sup>
- Dávka kortikoidov môže byť po vymiznutí symptómov znížená a podávať sa majú po dobu aspoň 3 dní<sup>1</sup>
- Symptómy diferenciálneho syndrómu sa môžu pri predčasnom vysadení kortikoidov znovu objaviť<sup>1</sup>
- Oneskorené podávanie kortikoidov sa spája so zlými výsledkami pri diferenciálnom syndróme APL<sup>5,6</sup>

Informácie o predpisovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke alebo na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).

## KARTA PRE PACIENTA

Vaši pacienti dostanú vo svojom balení lieku XOSPATA kartu pre pacienta. Táto karta im pomôže lepšie pochopiť diferenciálny syndróm. Požiadajte, prosím, svojich pacientov, aby:

- vyplnili kartu pre pacienta a nosili ju neustále so sebou,
- ukázali kartu pre pacienta všetkým zdravotníckym pracovníkom, s ktorými prídu do styku pri akomkoľvek lekárskom ošetrení (vrátane lekárne) alebo pri akejkoľvek návšteve nemocnice alebo kliniky.

Povedzte svojim pacientom, že ak sa u nich vyskytne horúčka, problémy s dýchaním, vyrážka, závrat, rýchly nárast hmotnosti alebo opuch rúk alebo nôh, musia vás okamžite kontaktovať alebo navštíviť pohotovosť v najbližšej nemocnici.

## HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,  
Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: +421 2 507 01 206,

E-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžu byť hlásené aj na:

**Oddelenie pre bezpečnosť liekov spoločnosti Astellas**

Tel.: +421 903 454 680

E-mail: [PharmacovigilanceSK@astellas.com](mailto:PharmacovigilanceSK@astellas.com)

## KONTAKTNÉ ÚDAJE

**Adresa:** Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka, Galvániho 15/C, 821 04 Bratislava

**Webová stránka:** [www.astellas.com/sk](http://www.astellas.com/sk)

**Bezpečnosť liekov:** [PharmacovigilanceSK@astellas.com](mailto:PharmacovigilanceSK@astellas.com)

**Medicínske informácie:** [info@sk.astellas.com](mailto:info@sk.astellas.com)

# ODKAZY

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku XOSPATA.
2. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15):1630-1643.
3. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G et al. The "Retinoic Acid Syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Annals of Internal Medicine* 1992;117(4):292-296.
4. McMahon CM, Canaani J, Rea B et al. Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019;3(10):1581-1585.
5. Montesinos P and Sanz MA. The Differentiation Syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the Pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011059.
6. Cabral R, Caballero JC, Alonso S et al. Late Differentiation Syndrome in acute promyelocytic leukemia: a challenging diagnosis. *Hematol Rep* 2014;6(4):5654.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Informácie o predpisovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke alebo na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).

© 2019 Astellas Pharma Inc. Všetky práva vyhradené.

XOSPATA, Astellas, a logo letiacej hviezdy sú obchodnými značkami spoločnosti Astellas Pharma Inc.

v.01: Schválené Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv v marci 2020.