

# **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.

Podrobnejšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke alebo na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).

Dátum prípravy: júl 2024 VV-PVG-011720

v. 03: Schválené Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv v septembri 2024



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

Každý predpisujúci lekár si musí pozorne prečítať a porozumieť obsahu tejto Edukačnej príručky pre predpisujúcich lekárov skôr, ako predpíše liek XOSPATA.

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

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

Podrobnejšie informácie 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 diferenciačnom syndróme spojenom s užívaním lieku XOSPATA

DIFERENCIAČNÝ SYNDRÓM..... 5

Výskyt diferenciačného syndrómu u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) liečených liekom XOSPATA

Etiológia a patogenéza

Príznaky a symptómy

Diagnóza

Diferenciálna diagnostika

Liečba

KARTA PRE PACIENTA..... 7

HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY..... 7

KONTAKTNÉ ÚDAJE..... 7

ODKAZY..... 8

# 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>

- akútne poškodenie obličiek (6,6 %),
- 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>

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

Podrobnejšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku XOSPATA, ktorý je priložený k tejto príručke 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 objavil diferenciačný syndróm (všetky stupne) u 11 pacientov (3,4 %). U 7 z 11 pacientov bol hlásený diferenciačný syndróm stupňa  $\geq 3$ .<sup>1</sup>

## ETIOLÓGIA A PATOGENÉZA

Diferenciačný 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 diferenciačného 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

Diferenciačný syndróm sa vyskytol už po jednom dni a najneskôr po 82 dňoch od začiatku užívania lieku Xospata a bol pozorovaný súčasne s leukocytózou alebo bez nej.<sup>1</sup>

Symptómy a klinické príznaky diferenciačného syndrómu u pacientov liečených liekom XOSPATA zahŕňali:<sup>1</sup>

- horúčku,
- dýchavičnosť,
- pleurálny výpotok,
- perikardiálny výpotok,
- pľúcny edém,
- hypotenziu,
- rapidný nárast hmotnosti,
- periférny edém,
- vyrážku,
- renálnu dysfunkciu.
- V niektorých prípadoch sa objavila sprievodná akútna febrilná neutrofilná dermatóza.

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

## DIAGNÓZA

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

Diagnóza diferenciačného 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 diferenciačného syndrómu súvisiaceho s terapiou gilteritinibom sú veľmi obmedzené
- Hneď pri prvom klinickom podozrení na diferenciačný 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 diferenciačného syndrómu sa môžu pri predčasnom vysadení kortikoidov znovu objaviť<sup>1</sup>
- Oneskorené podávanie kortikoidov sa spája so zlými výsledkami pri diferenciačnom syndróme APL<sup>5,6</sup>

*i.v.* - intravenózne

Podrobnejšie informácie 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 diferenciačný 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 po registrácii 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 11, 825 08 Bratislava

tel: +421 2 507 01 206

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

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Astellas.

**Oddelenie farmakovigilancie 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, Galvaniho 15/A, 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. *Ann Intern Med* 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.

Podrobnejšie informácie 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.