

# Edukacijska knjižica za zdravstvene radnike koji primjenjuju lijek **XOSPATA™▼ (gilteritinib)**

Ova knjižica predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Xospata u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

Za informacije o lijeku pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka XOSPATA priložen ovoj knjižici ili posjetite mrežnu stranicu [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_hr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_hr.pdf).

Datum pripreme: ožujak 2020. XOS\_2020\_0004\_AB

# SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Svrha ove knjižice je pružiti informacije o sindromu diferencijacije kod liječenja lijekom XOSPATA.

Ako se ne liječi, sindrom diferencijacije može biti smrtonosan ili opasan po život.

Poslužite se ovom knjižicom kako biste pridonijeli zdravlju i sigurnosti svojih bolesnika te im savjetujte da se upoznaju s rizikom od razvoja sindroma diferencijacije prije nego što uzmu lijek XOSPATA.

Druge nuspojave povezane s lijekom XOSPATA navedene su u Sažetku opisa svojstava lijeka, koji je priložen ovoj knjižici.

## O LIJEKU XOSPATA

XOSPATA (gilteritinibfumarat) je inhibitor FMS-u slične tirozinske kinaze 3 (engl. FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) i AXL-a. XOSPATA inhibira signalizaciju putem receptora FLT3 i njegovu proliferaciju u stanicama koje egzogeno ekspimiraju FLT3, uključujući FLT3-ITD (unutarnje uzastopne duplikacije [engl. internal tandem duplication, ITD]), FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a inducira i apoptozu u leukemijskim stanicama koje ekspimiraju FLT3-ITD.<sup>1</sup>

### INDIKACIJA

XOSPATA je indicirana kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsirajućom ili refraktornom akutnom mijeloidnom leukemijom (AML) i mutacijom gena FLT3.<sup>1</sup>

## SINDROM DIFERENCIJACIJE

### INCIDENCIJA SINDROMA DIFERENCIJACIJE U BOLESNIKA S AML-om LIJEČENIH LIJEKOM XOSPATA

Od 319 bolesnika liječenih lijekom XOSPATA u programu kliničkog razvoja, sindrom diferencijacije (bilo kojeg stupnja) javio se u njih 11 (3,4%). U 7 od tih 11 bolesnika prijavljen je sindrom diferencijacije  $\geq$  3. stupnja.<sup>1</sup>

### ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Sindrom diferencijacije razvija se u bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) i drugim podvrstama AML-a liječenih lijekovima koji mogu utjecati na diferencijaciju, kao što su FLT3 inhibitori poput gilteritiniba.<sup>1,2</sup>

Točan mehanizam uključen u patogenezu sindroma diferencijacije nije poznat, no povezuje se s proizvodnjom upalnih citokina koji se otpuštaju pri brznoj proliferaciji mijeloidnih stanica i njihovoj diferencijaciji u neutrofile, a uzrokuju sistemski upalni odgovor i sindrom povećane propusnosti kapilara.<sup>3</sup> XOSPATA može inducirati diferencijaciju mijeloblasta u bolesnika s AML-om.<sup>4</sup>

U *post mortem* ispitivanjima bolesnika s APL-om utvrđena je leukemijska zahvaćenost limfnih čvorova, slezene, pluća, jetre, pleure, bubrega, perikardija i kože.<sup>3</sup>

## ZNAKOVI I SIMPTOMI

Sindrom diferencijacije javljao se u razdoblju od samo dva dana pa sve do 75 dana nakon uvođenja lijeka XOSPATA, a opažen je uz popratnu leukocitozu ili bez nje.<sup>1</sup>

Klinički nalazi sindroma diferencijacije u bolesnika liječenih lijekom XOSPATA uključivali su:<sup>1</sup>

- vrućicu
- dispneju
- pleuralni izljev
- perikardijalni izljev
- plućni edem
- hipotenziju
- naglo povećanje tjelesne težine
- periferni edem (ruke i noge)
- osip
- poremećaj bubrežne funkcije
- u nekim se slučajevima istodobno javila i akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetsov sindrom)<sup>1,5</sup>

Kao nalazi sindroma diferencijacije u bolesnika liječenih zbog APL-a prijavljeni su i bol u mišićima i kostima, hiperbilirubinemija te plućno krvarenje.<sup>5</sup>

## DIJAGNOZA

Nijedan se pojedinačan znak ili simptom ne smatra dostatnim za dijagnozu sindroma diferencijacije te stoga najprije treba isključiti sve druge moguće uzroke koji bi objasnili opažene kliničke značajke.

Dijagnoza sindroma diferencijacije uglavnom se temelji na prisutnosti navedenih kliničkih i radioloških kriterija, a podupire je izražen odgovor na rano liječenje intravenskim kortikosteroidima.<sup>5</sup>

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza uvijek treba obuhvatiti plućnu infekciju, sepsu, tromboemboliju i zatajivanje srca.<sup>6</sup>

## LIJEČENJE

- Iskustvo s liječenjem sindroma diferencijacije povezanog s gilteritinibom vrlo je ograničeno
- Kortikosteroide (deksametazon u dozi od 10 mg i.v. svakih 12 sati ili ekvivalentnu dozu nekog drugog kortikosteroida za peroralnu ili i.v. primjenu) treba primijeniti čim se postavi klinička sumnja na sindrom diferencijacije te pratiti hemodinamičke parametre do poboljšanja<sup>1,2</sup>
- Primjenu gilteritiniba treba privremeno prekinuti ako teški znakovi i/ili simptomi potraju dulje od 48 sati nakon uvođenja kortikosteroida<sup>1</sup>
- Liječenje gilteritinibom može se nastaviti u istoj dozi kada se znakovi i simptomi ublaže do 2. ili nižeg stupnja<sup>1</sup>
- Kortikosteroide treba primjenjivati najmanje 3 dana, a nakon povlačenja simptoma njihova se primjena može obustaviti postupnim smanjivanjem doze<sup>1</sup>
- U slučaju prijevremenog prekida liječenja kortikosteroidima simptomi sindroma diferencijacije mogu se ponovno pojaviti<sup>1</sup>
- Odgađanje primjene kortikosteroida za liječenje sindroma diferencijacije kod APL-a povezano je s lošim ishodima<sup>5,6</sup>

# KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

Vaši će bolesnici u pakiranju lijeka XOSPATA dobiti i Karticu s upozorenjima za bolesnika. Ta će im kartica pomoći da bolje razumiju sindrom diferencijacije. Recite svojim bolesnicima:

- da ispune Karticu s upozorenjima za bolesnika i da je uvijek nose sa sobom
- da pokažu Karticu s upozorenjima za bolesnika svakom zdravstvenom radniku s kojim dođu u kontakt zbog bilo kakvog medicinskog liječenja (uključujući ljekarnike), kao i pri svakom posjetu bolnici ili klinici

Recite svojim bolesnicima da Vam se odmah obrate ili odu u najbližu bolnicu ili hitnu službu ako se kod njih pojave vrućica, otežano disanje, osip, omaglica ili ošamućenost, naglo povećanje tjelesne težine ili oticanje ruku ili nogu.

# PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NUSPOJAVU

Izuzetno je važno osigurati sigurnu primjenu lijeka XOSPATA. Astellas je dužan prikupljati i prijaviti svaku sumnju na nuspojavu tijekom liječenja lijekom XOSPATA. Prijavite svaku sumnju na nuspojavu Odjelu za farmakovigilanciju društva Astellas. Sumnju na nuspojave treba prijaviti u:

## Odjel za farmakovigilanciju društva Astellas

Tel: +385 (1) 6700 102

Faks: +385 (1) 6700 127

Email: [Pharmacovigilance\\_hr@astellas.com](mailto:Pharmacovigilance_hr@astellas.com)

Nuspojave treba također prijaviti putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED); Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

# KONTAKTNI PODACI

**Adresa:** Astellas d.o.o., Ilica 1, 10 000 Zagreb

**Mrežna stranica:** [www.astellas.com/si/](http://www.astellas.com/si/)

**Odjel za farmakovigilanciju:** [Pharmacovigilance\\_hr@astellas.com](mailto:Pharmacovigilance_hr@astellas.com)

**Odjel za medicinske informacije:** [medinfo.ab@astellas.com](mailto:medinfo.ab@astellas.com)

# REFERENCE

1. Sažetak opisa svojstava lijeka 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.

▼ **Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.**

Za informacije o lijeku pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka XOSPATA priložen ovoj knjižici ili posjetite mrežnu stranicu [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_hr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_hr.pdf).

© 2019 Astellas Pharma Inc. Sva prava pridržana.

XOSPATA, Astellas i logotip leteće zvijezde žigovi su društva Astellas Pharma Inc.

