

▼ **XOSPATA™**  
**(gilteritinib)**

# Opplærings- og informasjonsbrosjyre for helsepersonell

Denne opplærings- og informasjonsbrosjyren for helsepersonell er en supplerende risikominimeringsaktivitet i risikohåndteringsplanen for XOSPATA levert av Astellas.

- ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

Forskrivningsinformasjon finnes i preparatomtalen for XOSPATA, som kan søkes opp på [www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no)

Dato for utarbeiding: Januar 2021 ONC\_2021\_0003\_ABC



Denne opplærings- og informasjonsbrosjyren for helsepersonell har som formål å gi informasjon om differensieringssyndrom relatert til XOSPATA for å minimere risikoen i forbindelse med dette sikkerhetsproblemet.

Alt helsepersonell må lese og forstå dette opplæringsverktøyet for helsepersonell før forskrivning av XOSPATA.

Bruk denne brosjyren for å ivareta pasientenes helse og sikkerhet, og informer pasientene dine så de forstår risikoen for å utvikle differensieringssyndrom før de bruker XOSPATA.

Andre bivirkninger forbundet med XOSPATA finnes i preparatomtalen.

XOSPATA.....	4
Indikasjon	
Alvorlige bivirkninger	
Viktig informasjon om differensieringssyndrom forbundet med XOSPATA	
<b>DIFFERENSIERINGSSYNDROM .....</b>	<b>5</b>
Forekomst av differensieringssyndrom hos AML-pasienter som behandles med XOSPATA	
Etiologi og patogenese	
Tegn og symptomer	
Diagnose	
Differensialdiagnose	
Behandling	
<b>PASIENTKORT .....</b>	<b>7</b>
<b>MELDING AV MISTENKTE BIVIRKNINGER .....</b>	<b>7</b>
<b>KONTAKTINFORMASJON .....</b>	<b>7</b>
<b>REFERANSER .....</b>	<b>8</b>

# XOSPATA

XOSPATA (gilteritinibfumarat) er en FMS-lignende tyrosinkinase 3 (FLT3)- og AXL-hemmer. XOSPATA hemmer FLT3-reseptorsignaler og proliferasjon i celler som uttrykker FLT3 eksogent, inkludert FLT3-intern tandemduplisering (FLT3-ITD), FLT3-D835Y og FLT3-ITD-D835Y, og induserer apoptose i leukemiske celler som uttrykker FLT3-ITD.<sup>1</sup>

## INDIKASJON

Xospata er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.<sup>1</sup>

## ALVORLIGE BIVIRKNINGER

319 pasienter har blitt behandlet med XOSPATA i det kliniske utviklingsprogrammet for gilteritinib. De vanligste alvorlige bivirkningene var:<sup>1</sup>

- akutt nyreskade (6,6 %)
- diaré (4,7 %)
- økt nivå av alaninaminotransferase (ALAT) (4,1 %)
- dyspné (3,4 %)
- økt nivå av aspartataminotransferase (ASAT) (3,1 %) og
- hypotensjon (2,8 %)

Andre klinisk signifikante alvorlige bivirkninger omfattet:<sup>1</sup>

- differensieringssyndrom (2,2 %)
- forlenget QT-intervall i elektrokardiogram (0,9 %) og
- posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (0,6 %)

## VIKTIG INFORMASJON OM DIFFERENSIERINGSSYNDROM FORBUNDET MED XOSPATA

Differensieringssyndrom kan være livstruende eller dødelig uten behandling.<sup>1</sup>

Denne opplærings- og informasjonsbrosjyren for helsepersonell gir informasjon om differensieringssyndrom relatert til XOSPATA for å minimere risikoen i forbindelse med dette sikkerhetsproblemet.

# DIFFERENSIERINGSSYNDROM

## FOREKOMST AV DIFFERENSIERINGSSYNDROM HOS AML-PASIENTER SOM BEHANDLES MED XOSPATA

Av 319 pasienter behandlet med XOSPATA i det kliniske utviklingsprogrammet, opplevde 11 (3,4 %) differensieringssyndrom (alle grader). Hos 7 av disse 11 pasientene ble differensieringssyndrom rapportert som grad  $\geq 3$ .<sup>1</sup>

## ETIOLOGI OG PATOGENESE

Differensieringssyndrom utvikles hos pasienter med akutt promyelocytteukemi (APL) og andre AML-undertyper behandlet med midler som kan påvirke differensiering, slik som FLT3-hemmere som gilteritinib.<sup>1,2</sup>

Den nøyaktige mekanismen for patogenese av differensieringssyndrom er ikke kjent, men den har vært satt i sammenheng med produksjon av inflammatoriske cytokiner frigjort ved rask proliferasjon og differensiering av myeloidceller til nøytrofiler, noe som forårsaker en systemisk inflammatorisk respons og et kapillærlekkasjesyndrom.<sup>3</sup> XOSPATA kan indusere differensiering av myeloblaste hos pasienter med AML.<sup>4</sup>

Post mortem-studier hos pasienter med APL viste leukemisk infiltrasjon av lymfeknuter, milt, lunge, lever, pleura, nyre, perikardium og hud.<sup>3</sup>

## TEGN OG SYMPTOMER

Differensieringssyndrom oppsto så tidlig som etter én dag og opptil 82 dager etter igangsetting av XOSPATA, og har blitt observert med eller uten samtidig leukocytose.<sup>1</sup>

Symptomer og kliniske funn av differensieringssyndrom hos pasienter behandlet med XOSPATA omfattet:<sup>1</sup>

- feber
- rask vektøkning
- dyspné
- perifert ødem
- pleuraeffusjon
- utslett
- perikardeffusjon
- renal dysfunksjon
- lungeødem
- enkelte tilfeller hadde samtidig akutt febril nøytrofil dermatose
- hypotensjon

Smerter i muskler og skjelett, hyperbilirubinemi og lungeblødning ble også rapportert som funn av differensieringssyndrom hos pasienter behandlet for APL.<sup>5</sup>

## DIAGNOSE

Ikke noe enkelt tegn eller symptom anses som tilstrekkelig for å diagnostisere differensieringssyndrom, og enhver mulig alternativ årsak som forklarer de kliniske trekkene, bør utelukkes først.

Diagnosen av differensieringssyndrom er hovedsakelig basert på tilstedeværelsen av de kliniske og radiologiske kriteriene ovenfor, og støttet av den slående responsen på tidlig behandling med intravenøse kortikosteroider.<sup>5</sup>

## DIFFERENSIALDIAGNOSE

Differensialdiagnosen skal alltid omfatte lungeinfeksjon, sepsis, tromboembolisme og hjertesvikt.<sup>6</sup>

## BEHANDLING

- Erfaringen med behandling av giliteritinibrelatert differensieringssyndrom er svært begrenset
- Kortikosteroider (deksametason 10 mg i.v. hver 12. time eller en ekvivalent dose av et alternativt oralt eller i.v. kortikosteroid) skal administreres ved første kliniske mistanke om differensieringssyndrom, sammen med hemodynamisk overvåking inntil forbedring<sup>1,2</sup>
- Giliteritinib skal avbrytes hvis alvorlige tegn og/eller symptomer vedvarer i over 48 timer etter igangsetting av kortikosteroider<sup>1</sup>
- Giliteritinib kan gjenopptas ved samme dose når tegn og symptomer forbedres til grad 2 eller lavere<sup>1</sup>
- Kortikosteroider kan trappes ned etter at symptomene er borte og bør administreres i minst 3 dager<sup>1</sup>
- Hvis kortikosteroidbehandlingen seponeres for tidlig, kan symptomer på differensieringssyndrom gjenoppstå<sup>1</sup>
- Forsinket administrasjon av kortikosteroider er forbundet med dårlige resultater ved APL-differensieringssyndrom<sup>5,6</sup>

i.v.: intravenøs infusjon

Forskrivningsinformasjon finnes i preparatomtalen for XOSPATA, som kan søkes opp på [www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no)

## PASIENTKORT

Pasientene dine får et pasientkort i XOSPATA-pakken. Dette kortet gir dem en bedre forståelse av differensieringssyndrom. Vennligst be pasientene om å:

- fylle ut pasientkortet og ha det med seg til enhver tid
- vise pasientkortet til alt helsepersonell de kommer i kontakt med ved enhver medisinsk behandling (inkludert apotek), og ved alle besøk på sykehuset eller klinikken

Si til pasientene at de skal kontakte deg umiddelbart eller oppsøke akuttmottaket på nærmeste sykehus hvis de får feber, pustevansker, utslett, svimmelhet eller ørhet, rask vektøkning eller hevelse i armer eller bein.

## MELDING AV MISTENKTE BIVIRKNINGER

Det er meget viktig å sikre trygg bruk av XOSPATA. Astellas' forpliktelse er å innhente og melde bivirkninger som er oppstått ved bruk av XOSPATA. Meld alle mistenkte bivirkninger til Astellas' avdeling for legemiddelsikkerhet:

Tlf.: +45 4343 0355

E-post: [drug.safety.nordic@astellas.com](mailto:drug.safety.nordic@astellas.com)

Bivirkninger skal også meldes til Statens legemiddelverk, [www.legemiddelverket.no/](http://www.legemiddelverket.no/) meldeskjema

## KONTAKTINFORMASJON

**Adresse:** Astellas Pharma a/s, Kajakvej 2, 2770 Kastrup, Danmark

**Legemiddelsikkerhet/melding av bivirkninger:** [drug.safety.nordic@astellas.com](mailto:drug.safety.nordic@astellas.com)

**Generelle henvendelser:** [kontakt.no@astellas.com](mailto:kontakt.no@astellas.com)

# REFERANSER

1. XOSPATA preparatomtale.
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.

Forskrivningsinformasjon finnes i preparatomtalen for XOSPATA, som kan søkes opp på [www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no)

© 2021 Astellas Pharma Inc. Med enerett.

XOSPATA, Astellas og logoen med flygende stjerne er varemerker som tilhører Astellas Pharma Inc.