

Voorlichtingsbrochure over de risico's van gilteritinib▼ voor voorschrijvers

Deze voorlichtingsbrochure voor voorschrijvers is een additioneel risicominimalisatie-materiaal, onderdeel van het Risico Management Plan voor gilteritinib, aangeboden door Astellas Pharma B.V.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Voor voorschrijfinformatie zie de Samenvatting van de productkenmerken van gilteritinib op www.astellas.com/nl/therapy-areas/xospatam.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Versie 2.0: maart 2021

Deze voorlichtingsbrochure is bedoeld om de voorschrijvers te informeren over het risico op het differentiatiesyndroom gerelateerd aan gilteritinib en om dit risico zo veel mogelijk te beperken.

Iedere voorschrijver dient dit voorlichtingsmateriaal te lezen en te begrijpen voordat ze gilteritinib voorschrijven.

Raadpleeg deze brochure om bij te dragen aan de gezondheid en veiligheid van uw patiënten en om uw patiënten te informeren zodat zij kennis hebben van het risico op het differentiatiesyndroom voordat zij gilteritinib gaan gebruiken.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van gilteritinib staan vermeld in de Samenvatting van de productkenmerken van gilteritinib op www.astellas.com/nl/therapy-areas/xospatm.

GILTERITINIB..... 4

Indicatie

Ernstige bijwerkingen

Belangrijke informatie over het differentiatiesyndroom bij het gebruik van gilteritinib

DIFFERENTIATIESYNDROOM 5

Incidentie van het differentiatiesyndroom bij AML-patiënten die worden behandeld met gilteritinib

Etiologie en pathogenese

Tekenen en symptomen

Diagnose

Differentiële diagnose

Behandeling

WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT 7

MELD BIJWERKINGEN..... 7

CONTACTGEGEVENS 7

GILTERITINIB

Gilteritinib (als fumaraat) is een remmer van FMS-achtige tyrosinekinase 3 (FLT3) en AXL. Gilteritinib remt FLT3-receptorsignaalroutes en proliferatie in cellen die FLT3 tot expressie brengen, waaronder interne tandemduplicatie van FLT3 (FLT3-ITD), FLT3-D835Y en FLT3-ITD-D835Y, en het induceert apoptose in leukemiecellen die FLT3-ITD tot expressie brengen.

INDICATIE

Gilteritinib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten die gerediveerde of refractaire acute myeloïde leukemie (AML) met een FLT3-mutatie hebben.

ERNSTIGE BIJWERKINGEN

319 patiënten zijn behandeld met gilteritinib in de klinische studies met gilteritinib. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren:

- acute nierschade (6,6%)
- diarree (4,7%)
- alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd (4,1%)
- dyspneu (3,4%)
- aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (3,1%)
- hypotensie (2,8%)

Andere klinisch significante ernstige bijwerkingen waren:

- differentiatiesyndroom (2,2%)
- electrocardiogram QT verlengd (0,9%)
- posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (0,6%)

BELANGRIJKE INFORMATIE OVER HET DIFFERENTIATIESYNDROOM BIJ HET GEBRUIK VAN GILTERITINIB

Indien het differentiatiesyndroom niet wordt behandeld, kan het levensbedreigend of fataal zijn. In deze voorlichtingsbrochure voor voorschrijvers wordt informatie verstrekt over het aan gilteritinib gerelateerde differentiatiesyndroom met het doel het hieraan verbonden risico zo veel mogelijk te beperken.

DIFFERENTIATIESYNDROOM

INCIDENTIE VAN HET DIFFERENTIATIESYNDROOM BIJ AML-PATIËNTEN DIE WORDEN BEHANDELD MET GILTERITINIB

Van de 319 patiënten die in de klinische studies met gilteritinib werden behandeld, kregen er 11 (3,4%) het differentiatiesyndroom (alle graden). Bij 7 van deze 11 patiënten werd differentiatiesyndroom als graad ≥ 3 gemeld.

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

Het differentiatiesyndroom ontstaat bij patiënten met acute promyelocyttaire leukemie (APL) en andere subtypes van AML die behandeld worden met middelen die invloed kunnen hebben op de differentiatie, zoals FLT3-remmers als gilteritinib.

Welk mechanisme precies betrokken is bij de pathogenese van het differentiatiesyndroom is niet bekend, maar het is in verband gebracht met de productie van inflammatoire cytokines die vrijkomen door snelle proliferatie en differentiatie van myeloïde cellen tot neutrofielen, waardoor een systemische ontstekingsreactie en een capillairleksyndroom worden veroorzaakt. Gilteritinib kan bij patiënten met AML de differentiatie van myeloblasten induceren.

Uit post-mortemstudies bij patiënten met APL bleek leukemische infiltratie van de lymfeklieren, milt, longen, lever, pleura, nieren, het pericardium en de huid.

TEKENEN EN SYMPTOMEN

Het differentiatiesyndroom deed zich al voor na een dag en tot 82 dagen nadat met gilteritinib was begonnen en werd zowel met als zonder bijkomende leukocytose waargenomen.

Tot de symptomen en klinische bevindingen bij het differentiatiesyndroom bij AML-patiënten die worden behandeld met gilteritinib, behoren:

- koorts
- snelle gewichtstoename
- dyspneu
- perifere oedeem
- pleurale effusie
- rash (huiduitslag)
- pericardeffusie
- nierfunctiestoornis
- longoedeem
- in sommige gevallen deed zich bijkomend acute febriele neutrofiële dermatose voor
- hypotensie

Ook skeletspierstelselpijn, hyperbilirubinemie en longbloeding werden gemeld als bevindingen bij het differentiatiesyndroom bij patiënten die werden behandeld voor APL.

DIAGNOSE

Geen enkel teken of symptoom wordt op zichzelf voldoende geacht voor het vaststellen van het differentiatiesyndroom. Eerst dienen alle andere oorzaken die de klinische verschijnselen kunnen veroorzaken, te worden uitgesloten.

De diagnose differentiatiesyndroom wordt meestal gebaseerd op de aanwezigheid van bovengenoemde klinische en radiologische criteria en ondersteund door de opmerkelijke reactie op een tijdige behandeling met intraveneuze corticosteroiden.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

In de differentiële diagnose dienen altijd longinfectie, sepsis, trombo-embolie en hartfalen te worden opgenomen.

BEHANDELING

- De ervaring met het behandelen van het aan gilteritinib gerelateerde differentiatiesyndroom is zeer beperkt
- Zodra er een klinische verdenking op het differentiatiesyndroom is, dienen corticosteroiden te worden toegediend (om de 12 uur i.v. 10 mg dexamethason of een equivalente dosis van een andere oraal of intraveneus toegediende corticosteroïde), tegelijkertijd met hemodynamische bewaking, totdat er verbetering optreedt
- Het gebruik van gilteritinib dient te worden onderbroken indien ernstige tekenen en/of symptomen langer dan 48 uur na aanvang van de behandeling met corticosteroiden aanhouden
- Het gebruik van gilteritinib kan in dezelfde dosering worden hervat wanneer de tekenen en symptomen verbeterd zijn tot graad 2 of lager
- Het gebruik van corticosteroiden kan na het verdwijnen van de symptomen geleidelijk worden afgebouwd, maar ze dienen gedurende ten minste 3 dagen te worden gebruikt
- Indien de behandeling met corticosteroiden te vroeg wordt gestaakt, kunnen symptomen van het differentiatiesyndroom terugkeren
- Late toediening van corticosteroiden wordt in verband gebracht met slechte uitkomsten bij het differentiatiesyndroom bij patiënten met APL

WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

Uw patiënten ontvangen in hun XOSPATA-verpakking een waarschuwingskaart voor de patiënt. Deze kaart helpt de patiënt om het differentiatiesyndroom beter te begrijpen. U wordt verzocht de patiënt te instrueren om het volgende te doen:

- de waarschuwingskaart invullen en altijd bij zich dragen
- de waarschuwingskaart tonen aan iedere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met wie de patiënt te maken krijgt, ongeacht de betreffende medische behandeling (apotheken inbegrepen), en bij alle bezoeken aan het ziekenhuis of de kliniek

Vertel uw patiënt dat hij of zij onmiddellijk contact met u moet opnemen of naar de afdeling Spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis moet gaan bij koorts, ademhalingsmoeilijkheden, huiduitslag, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, snelle gewichtstoename of zwelling van armen of benen.

MELD BIJWERKINGEN

BIJ HET NEDERLANDSE BIJWERKINGENCENTRUM LAREB

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.**

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 Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl. Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan:

Astellas Pharma B.V.

Tel.: 071 545 5745

E-mail: bijwerkingen@astellas.com

163026
XOSPATA TAB 40
NL-NL Netherlands
106x115 mm
CRD_002
04.01.21/09:36
90567
Eq. to: N/A
junction

black	PMS 7680 C
Varnish free	

Mijn naam:

Mijn telefoonnummer:

Contactpersoon voor
noodgevallen:

Telefoonnummer voor
noodgevallen:

Naam van de
hematoloog/oncoloog/
oncologieverpleegkundige:

Telefoonnummer:

Telefoonnummer na kantooruren:

Naam van mijn ziekenhuis:

Telefoonnummer van mijn contact
in het ziekenhuis:

WAARSCHUWINGS- KAART VOOR DE PATIËNT

XOSPATA™ (gilteritinib)

- Draag deze kaart **altijd** bij u, in het bijzonder wanneer u reist of een andere arts bezoekt.
- Toon de kaart aan elke arts, apotheker of verpleegkundige, bij elke medische behandeling en bij elk bezoek aan het ziekenhuis of de kliniek.
- Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts, als u last krijgt van bijwerkingen, in het bijzonder bijwerkingen die op deze kaart vermeld staan.

163026



BELANGRIJKE VEILIGHEIDS- INFORMATIE VOOR PATIËNTEN

Xospata kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder het differentiatiesyndroom.

Het differentiatiesyndroom is een aandoening die van invloed is op uw bloedcellen. Als de aandoening niet op tijd wordt behandeld, kan deze levensbedreigend of dodelijk zijn.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende verschijnselen heeft:

- koorts
- ademhalingsmoeilijkheden
- huiduitslag
- duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd
- snelle gewichtstoename
- zwelling van uw armen of benen

Het differentiatiesyndroom kan op elk moment in de eerste 3 maanden van de behandeling ontstaan, zelfs al 1 dag na de start van de behandeling. Tijdige medische behandeling kan voorkomen dat het probleem ernstiger wordt.

Uw arts zal u in de gaten houden, zal mogelijk de behandeling onderbreken en/of u een geneesmiddel geven ter behandeling van uw aandoening.

Heeft u nog vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts.

BELANGRIJKE INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

- Deze patiënt wordt behandeld met Xospata (gilteritinib), dat het differentiatiesyndroom kan veroorzaken.
- Tot de symptomen behoren koorts, dyspneu, pleurale effusie, pericardeffusie, longoedeem, hypotensie, snelle gewichtstoename, perifeer oedeem, rash en nierfunctiestoornis.
- Indien het differentiatiesyndroom wordt vermoed, moet een behandeling met corticosteroïden gestart worden samen met hemodynamische bewaking totdat de symptomen verdwenen zijn.
- Indien ernstige tekenen en/of symptomen langer dan 48 uur na aanvang van de behandeling met corticosteroïden aanhouden, dient het gebruik van Xospata te worden onderbroken totdat de tekenen en symptomen niet meer ernstig zijn.

Neem voor meer informatie contact op met de hematoloog/oncoloog van de patiënt en raadpleeg de productinformatie voor gilteritinib die beschikbaar is op <https://www.ema.europa.eu/>.