17 Ocak 2022

▼XOSPATA (GİLTERİTİNİB): DİFERANSİASYON SENDROMU RİSKİ İLE İLGİLİ ÖNEMLİ BİLGİLENDİRME

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, XOSPATA (gilteritinib) adlı ilaca ait güvenlilik bilgisi hakkında sizleri bilgilendirmektir. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Fairnakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- XOSPATA (gilteritinib) kullanan hastalarda Diferansiasyon Sendromu gelişebilir.
- Semptomlar arasında ateş, dispne, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem, hipotansiyon, hızlı kilo alma, periferik ödem, döküntü ve böbrek disfonksiyonu bulunmaktadır.
- Diferansiasyon Sendromundan şüphelenilirse, semptomlar düzelene kadar hemodinamik izlem eşliğinde kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır (semptomlar ortadan kaybolduktan sonra kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltılabilir, kortikosteroid tedavisi minimum 3 gün uygulanmalıdır).
- Kortikosteroid başlandıktan sonra 48 saatten daha uzun süren şiddetli bulgu ve/veya belirtiler devam ederse, bulgu ve belirtiler şiddetli olmayana kadar XOSPATA tedavisine ara verilmelidir.
- Diferansiasyon Sendromu tedavi edilmezse yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

XOSPATA, FMS benzeri bir tirozin kinaz 3 (FLT3) ve AXL inhibitörüdür. XOSPATA, FLT3 internal tandem duplikasyonu (FLT3-ITD), FLT3-D835Y ve FLT3-ITD-D835Y dahil olmak üzere ekzojen olarak FLT3 eksprese eden hücrelerde FLT3 reseptör sinyalizasyonunu ve proliferasyonunu inhibe etmekte ve FLT3-ITD eksprese eden lösemi hücrelerinde apopitozu indüklemektedir. XOSPATA, FLT3 mutasyonu olan yetişkin relaps veya refrakter akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

Akut promiyelositik lösemili (APL) hastalarda ve FLT3 inhibitörleri (gilteritinib gibi) gibi diferansiasyonu etkileyebilecek ajanlarla tedavi edilen diğer akut miyeloid lösemi (AML) alt tiplerinde Diferansiasyon Sendromu gelişebilir. [1,2]

Diferansiasyon Sendromunun patogenezinde yer alan kesin mekanizma bilinmemektedir, ancak miyeloid hücrelerin nötrofillere hızlı proliferasyonu ve diferansiasyonuyla salınan inflamatuar sitokinlerin üretimiyle bağlantılıdır, bu da sistemik bir inflamatuar yanıta ve kapiller kaçış sendromuna neden olmaktadır.[3] XOSPATA, AML'li hastalarda miyeloblastların diferansiasyonunu indükleyebilir.[4]

APL'li hastalarda yapılan ölüm sonrası çalışmalar, lenf düğümleri, dalak, akciğer, karaciğer, plevra, böbrek, perikard ve deride lösemik infiltrasyon göstermiştir.[3]

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12W56M0FLQ8RM0F dadd7d1-1f58-883f-0Fs Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Diferansiasyon sendromu XOSPATA tedavisinin başlatılmasından sonraki birinci gün gibi erken bir zamandan 82. güne kadar olan zaman diliminde eşzamanlı lökositoz ile veya

lökositozsuz olarak oluşmuştur. Klinik çalışmalarda XOSPATA ile tedavi edilen 319 hastanın %2,2'si Grade ≥3 Diferansiasyon Sendromu yaşamıştır.[1]

XOSPATA ile tedavi edilen hastalarda Diferansiasyon Sendromunun semptomları ve klinik bulguları arasında ateş, dispne, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem, hipotansiyon, hızlı kilo alma, periferik ödem, döküntü ve böbrek disfonksiyonu bulunmaktadır. Bazı olgularda eşzamanlı akut febril nötrofilik dermatoz görülmüştür. APL tedavisi gören hastalarda Diferansiasyon Sendromu bulguları olarak kas-iskelet ağrısı, hiperbilirubinemi ve pulmoner hemoraji de bildirilmiştir.[5]

Diferansiasyon Sendromunu teşhis etmek için tek bir belirti veya semptom yeterli görülmemekte ve öncelikle klinik özellikleri açıklayan olası alternatif nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Diferansiasyon Sendromu tanısı çoğunlukla yukarıdaki klinik ve radyolojik kriterlerin varlığına dayanmakta ve intravenöz kortikosteroidlerle erken tedaviye verilen çarpıcı yanıtla desteklenmektedir.[5] Ayırıcı tanı her zaman akciğer enfeksiyonu, sepsis, tromboembolizm ve kalp yetmezliğini içermelidir.[6]

Gilteritinib ile ilişkili Diferansiasyon Sendromunun tedavisindeki deneyim çok sınırlıdır. Diferansiasyon Sendromunun en erken klinik şüphesinde, kortikosteroidler (deksametazon 10 mg IV, 12 saatte bir veya eşdeğer bir dozda alternatif bir oral veya IV kortikosteroid) iyileşme sağlanana kadar hemodinamik izlem eşliğinde uygulanmalıdır. Kortikosteroid başlandıktan sonra 48 saatten daha uzun süren şiddetli bulgu ve/veya belirtiler devam ederse, gilteritinibe ara verilmelidir.[1] Gilteritinib, belirtiler ve semptomlar Grade 2 veya altına düşerse aynı dozda yeniden başlatılabilir.[1] Kortikosteroid dozu semptomlar ortadan kaybolduktan sonra azaltılabilir, kortikosteroid tedavisi minimum 3 gün uygulanmalıdır.[1] Diferansiasyon Sendromu semptomları, kortikosteroid tedavisinin erken kesilmesiyle tekrarlayabilir. Gecikmiş kortikosteroid uygulaması, APL Diferansiasyon Sendromunda kötü sonuçlarla ilişkilidir.[5,6]

Raporlama gerekliliği

Gilteritinib reçete edilirken yukarıda belirtilen hususlara dikkat edilmesi ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

Dr. Hakan Topaloğlu
Medikal Direktör
Astellas Pharma İlaç Ticaret Ve Sanayi A.Ş

Ecz. Gonca Pınarbaşı
Farmakovijilans Ülke Lideri
Astellas Pharma İlaç Ticaret Ve Sanayi A.Ş

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

1. XOSPATA™ Kısa Ürün Bilgisi
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. Mevahon CM, Cannata J, Rea D 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0Ev0ONRM0Ev4-LUZ1AcRG83M0E Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys