

XOSPATA (gilteritinib)

Material Informativo sobre seguridad dirigido al médico

Este material es una medida adicional de minimización de riesgos recogida dentro del plan de gestión de riesgos de XOSPATA

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diciembre 2024

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Este material tiene como finalidad proporcionar información relevante sobre el síndrome de diferenciación asociado al tratamiento con gilteritinib y cómo minimizar dicho riesgo.

En caso de sospecha de síndrome de diferenciación, administrar corticoides e iniciar la monitorización hemodinámica (ver esquema completo de tratamiento en la página 6 de este folleto).

Lea este material informativo de seguridad junto con la ficha técnica del producto.
Puede encontrar la ficha técnica y el prospecto completo de este medicamento en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) a través del enlace <https://cima.aemps.es>

XOSPATA (gilteritinib) 4

Indicación

SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN 4

Signos y síntomas 4

Etiología y patogénesis 5

Diagnóstico 5

Tratamiento 5

TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE..... 7

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS
DE REACCIONES ADVERSAS..... 7

REFERENCIAS 8

XOSPATA (Gilteritinib)

El fumarato de gilteritinib es un inhibidor de la tirosina quinasa 3 tipo FMS (FLT3) y AXL. Gilteritinib inhibe la señalización y proliferación del receptor FLT3 en células que expresan FLT3 de forma exógena, incluidas las mutaciones FLT3-ITD (duplicación interna en tándem), FLT3- D835Y y FLT3-ITD-D835Y, e induce apoptosis en células leucémicas que expresan FLT3-ITD.¹

INDICACIÓN

XOSPATA está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con mutación FLT3.¹

SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN

El uso de gilteritinib se ha asociado con el síndrome de diferenciación. De los 319 pacientes tratados con XOSPATA en el programa de desarrollo clínico, 11 (3,4 %) presentaron síndrome de diferenciación (de todos los grados). En 7 de los 11 pacientes, se notificó síndrome de diferenciación de grado ≥ 3 .¹ Este síndrome si no se trata puede poner en riesgo la vida o ser mortal.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Se han observado casos de síndrome de diferenciación desde el primer día y hasta 82 días después del inicio de gilteritinib, con o sin leucocitosis concomitante.¹

Entre los síntomas y hallazgos clínicos del síndrome de diferenciación en pacientes tratados con gilteritinib, se incluyeron:¹

- Fiebre.
- Aumento rápido de peso.
- Algunos casos presentaron dermatosis neutrofílica aguda febril concomitante (síndrome de Sweet).
- Disnea.
- Edema periférico (brazos y piernas).
- Derrame pleural.
- Erupción.
- Derrame pericárdico.
- Disfunción renal.
- Edema pulmonar.
- Hipotensión.

También se ha notificado dolor musculoesquelético, hiperbilirrubinemia y hemorragia pulmonar como hallazgos del síndrome de diferenciación en pacientes tratados por LPA.⁵

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El síndrome de diferenciación se desarrolla en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) y otros subtipos de LMA tratados con agentes que pueden afectar a la diferenciación, entre ellos, inhibidores de FLT3, como gilteritinib.^{1,2}

No se conoce el mecanismo preciso que interviene en la patogénesis del síndrome de diferenciación, pero se ha vinculado con la producción de citoquinas inflamatorias liberadas por la rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides en neutrófilos, lo que causa una respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de fuga capilar.³ Gilteritinib puede inducir la diferenciación de mieloblastos en pacientes con LMA.⁴

Algunos estudios post mortem realizados en pacientes con LPA han demostrado infiltración leucémica en los nódulos linfáticos, el bazo, los pulmones, el hígado, la pleura, los riñones, el pericardio y la piel.³

DIAGNÓSTICO

No existe ningún signo o síntoma específico que se considere suficiente para diagnosticar el síndrome de diferenciación, por lo que es necesario descartar en primer lugar cualquier otra causa posible que explique las características clínicas.

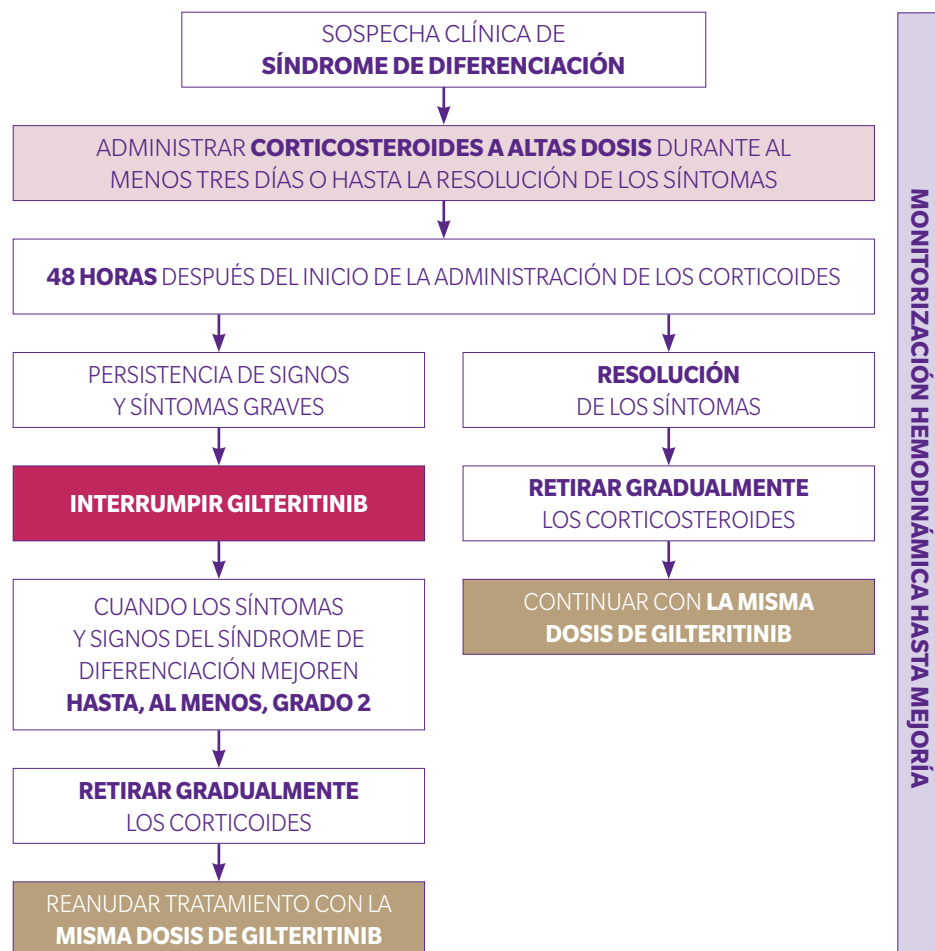
El diagnóstico del síndrome de diferenciación se basa principalmente en la presencia de los criterios clínicos y radiológicos antes mencionados y se corrobora con la respuesta apreciable al tratamiento inmediato con corticosteroides intravenosos.⁵

El diagnóstico diferencial siempre debe incluir infección pulmonar, sepsis, tromboembolia e insuficiencia cardíaca.⁶

TRATAMIENTO

- La experiencia en el tratamiento del síndrome de diferenciación relacionado con gilteritinib es muy limitada.
- Deben administrarse corticosteroides (dexametasona 10mg IV cada 12 horas o una dosis equivalente de otro corticosteroide oral o IV) ante la primera sospecha clínica de síndrome de diferenciación, junto con seguimiento hemodinámico hasta que se registre una mejoría.^{1,2}
- Si los signos o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides, se debe interrumpir la administración de gilteritinib.¹
- Puede reanudarse la administración de gilteritinib a la misma dosis cuando los signos y síntomas se reduzcan hasta el grado 2 o inferior.¹
- Tras la resolución de los síntomas se pueden ir reduciendo los corticosteroides gradualmente y se deben administrar como mínimo 3 días.¹
- Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden reaparecer en caso de interrupción prematura del tratamiento con corticosteroides.¹
- El retraso en la administración de corticosteroides se asocia con peores resultados en el síndrome de diferenciación en LPA.^{5,6}

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN



TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Dentro del envase del medicamento, los pacientes encontrarán una tarjeta de información. Esta tarjeta les ayudará a entender mejor el síndrome de diferenciación y les indica cómo actuar en caso de que presenten alguno de estos signos o síntomas.

Indique a sus pacientes que:

- Rellenen la tarjeta de información para el paciente y la lleven consigo en todo momento.
- Muestren la tarjeta de información para el paciente a cualquier profesional sanitario que le preste atención sanitaria (incluidas las farmacias) o en cualquier visita al hospital o al centro de salud.
- Pida a sus pacientes que contacten inmediatamente con usted o que acudan al servicio de urgencias del hospital más próximo si desarrollan fiebre, problemas para respirar, erupción, mareo o vahídos, aumento rápido de peso o hinchazón de brazos o piernas.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Es fundamental garantizar el uso seguro de XOSPATA. Astellas tiene el compromiso y la obligación de recopilar y notificar las sospechas de reacciones adversas que se produzcan durante el uso de XOSPATA. Las sospechas de reacciones adversas adicionalmente pueden notificarse a:

Farmacovigilancia de Astellas

Tel: 91 495 27 00

Fax: 91 495 27 20

Correo electrónico: pharmacovigilance.es@astellas.com

REFERENCIAS

1. Ficha técnica o resumen de las características de 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.