



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 10484
Giden Evrak Tarihi: 27.01.2016
Güvenlik Kodu: 764607
İşlem Takip No: 2103972

Sayı : 46977249-510.01.10
Konu : Doktor Bilgilendirme Mektubu

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ
Willy Brandt Sokak No:9 06690
ÇANKAYA/ANKARA

Sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla mektup dağıtılması uygulaması Kurumumuzca yürütülmektedir. Bu doğrultuda, **Xalkori (krizotinib)** kullanımına bağlı kardiyak yetmezlik ve **Zelboraf (vemurafenib)** ile ilişkili radyasyon toksisitesi potansiyalizasyonu hakkında önemli bilgileri içeren ve Kurumumuzca onaylanan ekteki doktor bilgilendirme mektuplarının resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak tükelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Aslı Can AĞCA
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı V.

Ek: Xalkori Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)
Zelboraf Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)

Belgenin Aslı Elektronik İmzalıdır.
27.01.2016

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.titck.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

★ Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60
www.titck.gov.tr

▼ XALKORI (KRİZOTİNİB) KULLANIMA BAĞLI KARDİYAK YETMEZLİK İLE İLGİLİ BİLGİLENDİRME

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Xalkori (krizotinib) adlı ilaç ile kardiyak yetmezlik riski arasındaki ilişkiye dair önemli yeni güvenlik bilgileri hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Krizotinib ile tedavi edilen ALK-pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, bazen ölümcül olabilen şiddetli kalp yetmezliği vakaları görülmüştür.
- Önceden kardiyak hastalık öyküsü olsun veya olmasın krizotinib alan hastalarda kalp yetmezliği meydana gelmiştir.
- Hastalar, kalp yetmezliği belirtileri ve bulgu (dispne, ödem, sıvı tutulumuna bağlı hızlı kilo artışı) açısından izlenmelidir.
- Eğer kalp yetmezliği semptomları görülürse doza ara verilmesi, doz azaltılması veya ilacın bırakılması değerlendirilmelidir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler ve hekimlere yönelik tavsiyeler

Xalkori, ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış, en az bir seri kemoterapi kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş metastatik non-squamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. ALK testi, üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde veya bu test için sertifikalı özel hastaneler veya laboratuvarlarda yapılmış olmalıdır.

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmaların ve klinik deneyimlerden edinilen raporların güvenlik değerlendirmesinde, krizotinib kullanımını takiben kalp yetmezliği riski olduğu sonucu oluşmuştur.

Klinik çalışmalarda krizotinib ile tedavi edilen 1669 ALK pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının, %1.1'inde (n=19) herhangi bir derecede kalp yetmezliği görülmüştür. 8 vakada (% 0.5) üçüncü ve dördüncü derece kalp yetmezliği, 3 vakada (% 0.2) ölüm raporlanmıştır.

Xalkori piyasaya çıktıktan sonra toplanan verilere bakıldığında, 25 Şubat 2015 tarihi itibarı ile toplamda 40 (%0.27) kalp yetmezliği vakası raporlanmıştır. Bu vakalar genellikle tedavinin ilk aylarında meydana gelmiş ve 15 vaka ölümle sonuçlanmıştır. 7 vakada krizotinib bırakıldığında kalp yetmezliği semptomları ortadan kalkmış, bunların üçünde ilaca tekrar başlanması ardından bu semptomlar yeniden ortaya çıkmıştır. Bu 7 vakanın dışındaki 3 vakada kardiyak hastalık öyküsü (geçmiş tıbbi öykü, eş zamanlı başka hastalık ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar) bulunmamaktadır.

Yukarıda belirtilen riskleri önlemek ve en aza indirmek için Xalkori Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatına aşağıda ibareleri içerecek şekilde güncellenecektir. Kardiyak yetmezlik “yaygın” görülme sıklığına alınmıştır.

Kısa Ürün Bilgisi

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyak yetmezlik

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası surveyans çalışmalarında ciddi, hayatı tehdit edici veya ölümcül advers reaksiyon olarak kardiyak yetmezlik rapor edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8)

Daha önceden kardiyak hastalık öyküsü olsun olmasın krizotinib alan hastalar kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri (dispne, ödem, sıvı tutulumundan dolayı hızlı kilo alışı) açısından izlenmelidir. Eğer kardiyak yetmezlik belirtileri görülürse doza ara verilmesi, doz azaltımı veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Kardiyak yetmezlik

Kullanma Talimatı

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Yaygın yan etkiler

Kalp yetmezliği

Raporlama gerekliliği

Krizotinib içeren ilaçları reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Risk Yönetim Dairesi Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Pfizer PFE İlaçları A.Ş.'ye (tel: 0530 976 94 47 veya faks: 0 212 310 70 72) bildirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.



Dr. Esra Dumanlı
Onkoloji Medikal Lideri



Ecz. Sultan Elif Yücel
Ürün Güvenliliği Lideri

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

**▼ * ZELBORAF® (VEMURAFENİB) İLE İLİŞKİLİ
RADYASYON TOKSİSİTESİ POTANSİYALİZASYONU**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Zelboraf (vemurafenib) adlı ilacın radyasyon toksisitesi potansiyalizasyonu riski yaratmasına dair önemli yeni güvenlik bilgileri hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Zelboraf ile tedavi öncesinde, esnasında veya sonrasında radyasyonla tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümcül sonuçlara yol açan, radyasyonla ilgili ciddi hasar vakaları raporlanmıştır.
- Vakaların çoğu kütanöz özellikte olmuş, ancak viseral organları içeren bazı vakalar da mevcuttur.
- Zelboraf, radyasyon tedavisi öncesinde, esnasında veya sonrasında dikkatli kullanılmalıdır.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

Zelboraf, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılamadığı relaps veya metastatik BRAF V600 mutasyonu pozitif olan malign melanom hastalarında tek ajan olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Progresyon sonrası tek ajan veya başka tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılamaz.

Vemurafenib kullanımı ile raporlanan radyasyonla ilgili advers olayların güvenlik analizi, radyasyon tedavisi toksisitesi artışının, vemurafenib için advers ilaç reaksiyonu oluşturduğu sonucunu göstermiştir. Bu sonuç, radyasyon anımsatması (n=8 vaka) ve radyasyon sensitizasyonu (n=12 vaka) olarak belirlenmiş 20* radyasyon hasarı vakasına dayanmaktadır. 20 vakanın tamamında olayların yapısı ve şiddeti, terapötik radyasyona normal doku toleransı için beklenenden daha kötü olarak değerlendirilmiştir. Vemurafenib Faz III ve Faz IV klinik çalışmalarında görülen radyasyonla ilişkili hasarın insidansı, sırasıyla %5.2 ve %6 (GA 1.71-11.74, 3.14 – 10.25) olmuştur. Vakaların büyük bölümünde, hastalara 2 Gy/gün veya daha yüksek radyasyon rejimi uygulanmıştır.

* Hem Zelboraf hem de radyasyon tedavisi gören hastalar üzerindeki maruziyet bilgisi bilinmemektedir.

- **Radyasyon anımsatması (Radiation recall)**

8 radyasyon anımsatması vakası, radyoterapinin tamamlanmasından ≥ 7 gün sonra başlanmış Zelboraf uygulaması ile tetiklenen, daha önceden radyasyona maruz kalmış alanla sınırlı akut enflamasyon göstermiştir. 8 vakadan beşi (%62) cildi etkilerken iki vaka akciğeri, bir vaka ise mesaneyi etkilemiştir. Ciltle ilgili reaksiyonlar, eritem, hiperkeratoz, ekzematöz, veziküler ve ülseratif lezyonlar arasında çeşitlilik göstermiştir.

Ciltle ilgili reaksiyon veren hastalarda, radyoterapinin bitirilmesi ile Zelboraf tedavisinin başlaması arasındaki ortalama zaman aralığı 31 gün (21-42 aralığında) olmuş; ciltle ilgili olmayan anımsatma reaksiyonlarında bu aralık, akciğer için 26 ile 28 gün, mesane için ise 1460 gün olmuştur. Zelboraf başlangıç dozunun ardından radyasyon anımsatması deri reaksiyonun başlangıcı için ortalama süre 12 gündür (7-21 gün aralığında). Bu süre pnömoni için 24 gün, sistit için ise 1 gündür.

- **Radyasyon sensitizasyonu**

12 radyasyon sensitizasyonu vakası, lokal radyasyon hasarı için beklenenden daha büyük reaksiyon şiddetiyle ortaya konan radyasyon reaksiyonu potansiyalizasyonu göstermiştir. Bu 12 vakada 9 cilt, 3 özofagus ve birer karaciğer ve rektum tutulumlu olay görülmüştür. Cilt radyasyon sensitizasyonunun yapısı, radyasyon anımsatması cilt reaksiyonlarında görülenlerle benzerdir. Bir vaka haricinde, tüm vakalar radyasyonla eş zamanlı olarak veya radyoterapinin tamamlanmasının ardından 3 gün içerisinde dozlanmıştır. Raporlama yapıldığında, radyasyon tedavisi veya Zelboraf tedavisinin başlamasının ardından reaksiyon başlangıcı süresi, 3 - 27 gün arasında (ortalama= 10 gün, medyan= 8.5 gün) değişmiştir.

3 ölümcül vaka meydana gelmiştir: bir vaka, Zelboraf alırken, torasik omurga üzerinde 20 Gy fraksiyone radyasyon aldıktan 10 hafta sonra, karaciğerde radyasyon nekrozu geliştiren bir hasta olmuştur. Diğer iki vaka, radyasyon özofajiti geliştiren hastalar olmuştur, bunlardan birinin, Zelboraf'a başladıktan 10 gün sonra, 1. derece özofajitten 4. derece özofajite kötüleşme gösterdiği raporlanmıştır. Diğer ölümcül özofajit vakası hakkındaki bilgiler sınırlıdır.


Zelboraf ürün bilgisi, radyasyon toksisitesinin potansiyalizasyon riski hakkında güncellenecektir.

Raporlama gerekliliği

Vemurafenib içeren ilaçları reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08) ve/veya Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.'ye (Tel: 0212 366 92 59, e-posta: zeynep.yardimci@roche.com) bildirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

ROCHE MÜSTAHZARLARI SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ


Dr. Ebru Gül Fidan
Farmakovijilans ve Medikal Enformasyon
Müdürü


Ecz. Zeynep Yardımcı
Ürün Güvenliği Yöneticisi

* ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüphelendiği advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.