



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

Sayı :
Konu : İrinotekan İçeren İlaçlar - Acil
Güvenlilik Kısıtlaması

DOSYA

İrinotekan içeren ilaçlarla ilgili olarak; Fransa İlaç ve Sağlık Ürünleri Güvenliği Ulusal Ajansı (ANSM) resmi internet sitesinde yayımlanan “UGT1A1 için zayıf metabolizör olan ve >180 mg/m² dozunda irinotekan alması gereken veya herhangi bir doz düzeyinde sağlık durumu iyi olmayan hastalarda başlangıç dozunun azaltılması” hakkındaki uyarı, Kurumumuzca değerlendirilmiş olup söz konusu ilaçların kısa ürün bilgisine ekte yer alan ifadelerin ilave edilmesi gerekmektedir.

Söz konusu değişikliklerin yansıtıldığı referans ürünlere ait KÜB başvurularının incelenmek üzere duyuru tarihinden itibaren 15 gün içinde Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne gönderilmesi gerekmektedir. Referans ürüne ait KÜB metinlerinin resmi internet sitemizde yayımlanmasından sonraki 15 gün içinde irinotekan içeren diğer ilaçlar için Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvurulmalıdır. Ancak söz konusu etkin maddeyi içeren ilaçlardan referansı bulunmayan veya referansı piyasada aktif olmayan ilaçlar için; herhangi bir referans ilaca ait KÜB metninin resmi internet sitemizde yayımlanmasını beklemeksizin, duyuru tarihinden itibaren 15 gün içinde Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvurulması gerekmektedir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Tolga KARAKAN
Kurum Başkanı

Ek: 1 Sayfa

Dağıtım:

Gereği:

Türkiye İlaç Sanayi Derneği
Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
Gelişimci İlaç Firmaları Derneği
Sağlık Ürünleri Derneği





KISA ÜRÜN BİLGİSİ

4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri [mevcut ürün bilgilerinin 4.4 bölümünde “UGT1A1 aktivitesinin düşük olduğu hastalar” alt başlığı var ise bu alt başlıktaki tüm ifadeler kaldırılıp yerine aşağıdaki metin ilave edilmelidir.]

UGT1A1 aktivitesinin düşük olduğu hastalar

Gilbert sendromlu (UGT1A1*28 veya UGT1A1*6 varyantları için homozigot) hastalar gibi UGT1A1 için zayıf metabolizör olan hastalar, irinotekan tedavisinden sonra görülen şiddetli nötropeni ve diyare bakımından yüksek risk altındadır. Bu risk, irinotekan doz düzeyi ile birlikte artmaktadır.

İrinotekanın başlangıç dozunda ne kadar azaltma yapılması gerektiği net olarak belirlenmemiş olsa da, UGT1A1 için yavaş metabolizör olan hastalarda, özellikle 180 mg/m² üzerinde bir doz alması gereken hastalar veya sağlık durumu kırılğan olan hastalarda, irinotekanın başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. Bu hasta popülasyonlarında doz önerisi için uygun klinik kılavuzlar dikkate alınmalıdır. Daha sonraki irinotekan dozları, hastanın bireysel tedavi toleransına bağlı olarak artırılabilir.

UGT1A1 genotipleme, şiddetli nötropeni ve diyare riski yüksek olan hastaların belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Öte yandan, irinotekan tedavisi ile gözlemlenen toksisitelerden sorumlu tek parametrenin UGT1A1 polimorfizmi olmaması nedeniyle tedaviye başlamadan önce genotipleme yapmanın klinik faydası belirsizliğini korumaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

UGT1A1 aktivitesinin düşük olduğu hastalar

Üridin difosfat-glukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1), irinotekanın aktif metaboliti olan SN-38'in, inaktif SN-38 glukuronide (SN-38G) metabolik deaktivasyonunda rol oynar. UGT1A1 geni oldukça polimorfiktir ve bu durum bireye bağlı olarak değişken metabolik kapasitelerin görülmesi anlamına gelir. UGT1A1'in en iyi karakterize edilmiş genetik varyantları UGT1A1*28 ve UGT1A1*6'dır. UGT1A1 ekspresyonundaki (Gilbert sendromu ve Crigler-Najjar gibi) bu varyantlar ve diğer konjenital eksiklikler, bu enzimin azalmış aktivitesi ile ilişkilidir.

UGT1A1'i yavaş metabolize eden hastalarda (örn. UGT1A1*28 veya *6 varyantları için homozigot), SN-38 birikiminin bir sonucu olarak irinotekan uygulamasını takiben nötropeni ve diyare gibi ciddi advers reaksiyon riski artar. Birçok meta-analizden elde edilen verilere göre, irinotekan dozları >180 mg/m² alan hastalarda risk daha yüksektir. (bkz. bölüm 4.4).

UGT1A1 genotipleme, şiddetli nötropeni ve diyare riski yüksek olan hastaların belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Homozigot UGT1A1*28, Avrupa, Afrika, Yakın Doğu ve Latin popülasyonunda %8-20 sıklıkta görülür. UGT1A1*6 varyantı bu popülasyonlarda neredeyse hiç görülmemektedir. Doğu Asya popülasyonunda UGT1A1 varyantlarının sıklığı *28/*28 için yaklaşık %1-4, *6/*28 için %3-8 ve *6/*6 için %2-6'dır. Orta ve Güney Asya popülasyonunda UGT1A1 varyantlarının sıklığı *28/*28 için %17, *6/*28 için %4 ve *6/*6 için %0,2'dir.

