



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

Giden Evrak Servisi  
Giden Evrak No: 61999  
Giden Evrak Tarihi: 06.06.2013  
Güvenlik Kodu: 838318  
İşlem Takip No: 953831

Sayı : 46977249-510.01.10  
Konu : Doktor Bilgilendirme Mektubu

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

İlgi : 24.03.2008 sayılı yazımız

Bakanlığımızca sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla mektup yazılması uygulamasına karar verildiği ilgi yazımız ile daha önce tarafınıza bildirilmiştir.

Bu doğrultuda, “**pazopanib**” içeren ürünlerin hepatotoksisite riski nedeniyle serum karaciğer testi izleminin sıklığında yapılan değişiklik, “**rituksimab**” içeren ürünler için önemli yeni güvenlik bilgilerinin sunulması hakkında dağıtılması Bakanlığımızca onaylanan iki adet doktor bilgilendirme mektubunun resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Ec. Güven ARTIRAN  
Kurum Başkanı a.  
Başkan Yardımcısı

Ek 1: Votrient (pazopanib) Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)  
Ek 2: Mabthera (rituksimab) Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)

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

27.05.2013

**VOTRIENT<sup>®</sup> (pazopanib) – HEPATOTOKSİSİTE RİSKİ NEDENİYLE SERUM  
KARACİĞER TEST İZLEMİ SIKLIĞINDA ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİK**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Votrient'in hepatotoksisite riski nedeniyle serum karaciğer testi izleminin sıklığında yapılan değişiklik ile ilgili olarak tarafınızı bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır.

**Özet:**

**Pazopanib ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin 3, 5, 7 ve 9. haftalarında serum karaciğer testi izlenmelidir. Daha sonra 3 ve 4. aylarda ve klinik durumun gerektirdiği durumlarda izlenmelidir. Periyodik izlem, 4. ay sonrasında devam etmelidir.**

**Güvenlilik sonuçlarının detayları**

VOTRIENT, biyolojik tedaviler (interferon ya da interlökin) sonrasında progresyon gelişmiş lokal ileri ya da metastatik evredeki renal hücreli kanserli hastalarda endikedir.

VOTRIENT klinik çalışmalarından bildirilen verilerin periyodik güvenlilik değerlendirmesinde, ağırlıklı olarak tedavinin 3 ve 9. haftalarında görülen ALT (>3xULN) ve eşzamanlı ALT (>3xULN) ve bilirubin (>2xULN) artışları tanımlanmıştır. VOTRIENT ile yapılan çalışmaların karşılaştırması, VOTRIENT ile tedavi edilen hastaların %1 'inde 2. haftada ALT değerinin > 3 x ULN olduğunu göstermektedir. Yaklaşık olarak hastaların %5'inde 3. haftada ALT değeri > 3 x ULN gözlenmiştir. Yeni ALT> 3 x ULN olgularının çoğu, 9. haftaya kadar görülmüştür. 3 ila 9. haftalar arasında yapılacak daha sık izlem ile VOTRIENT alan hastalarda serum karaciğer testlerindeki yükselmeler ve hepatotoksisite erken tespit edilebilecektir.

Serum karaciğer testlerinin, tedavinin ilk 9 haftasında daha önce önerilmiş olandan daha sık izlenmesi gerekmektedir.

**Hekime yönelik tavsiyeler hakkında bilgi**

Pazopanib ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin 3, 5, 7 ve 9. haftalarında, daha sonra 3 ve 4. aylarda ve klinik durumun gerektirdiği durumlarda serum karaciğer testi izlemi yapmanız gerekmektedir. Periyodik izlem, 4. ay sonrasında devam etmelidir.

Yüksek KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri) düzeyleri, mevcut Kısa Ürün Bilgisinde tarif edildiği gibi tedavi edilmelidir:

- İzole transaminaz düzeylerinde Normalin Üst Sınırı (ULN)'nin 8 katına kadar artış görülen hastalarda pazopanib tedavisi sürdürülebilir ancak transaminaz değerleri Derece 1 veya başlangıç düzeylerine dönene kadar karaciğer fonksiyonu haftada bir kez olmak üzere izlenmeye devam edilmelidir.
- Transaminaz değeri ULN'nin 8 katının üzerinde olan hastalarda Derece 1 veya başlangıç düzeyine dönene kadar pazopanib tedavisi kesilmelidir. Pazopanib tedavisinin yeniden başlatılmasıyla elde edilecek potansiyel yararın hepatotoksisite riskinden daha fazla olduğu düşünülüyorsa pazopanib tedavisi daha düşük dozda yeniden başlatılmalı ve 8 haftalık sürede haftada bir kez serum karaciğer tetkikleri yapılmalıdır. Pazopanib uygulamasına yeniden başlanmasını takiben transaminaz değerleri ULN'nin 3 katının üzerine yeniden çıkarsa pazopanib kesilmelidir.
- Transaminaz düzeyleri ULN'nin 3 katının üzerine ve bilirubin düzeyleri ULN'nin 2 katının üzerine çıkarsa bilirubin fraksiyonasyonu yapılmalıdır. Direkt (konjuge) bilirubin, total bilirubin % 35'inden yüksek ise ise pazopanib tedavisi kesilmelidir.

#### **Raporlama Gerekliliği**

Sağlık mesleği mensuplarının advers reaksiyon oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, TÜFAM'a (Türkiye Farmakovijilans Merkezi: e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00) ve GSK İlaçları San. ve Tic. A.Ş.'ye 444 5 475 no'lu telefonu arayarak veya ist\_tr\_safety@gsk.com adresine e-posta ile bildirmeleri gerektiğini hatırlatırız.

Saygılarımızla;



Dr. İpek Demircan  
GSK İlaçları Sanayi ve Ticaret AŞ  
Medikal Direktör



Ecz. Tülay Özen  
GSK İlaçları Sanayi ve Ticaret AŞ  
Medikal Uyum ve Farmakovijilans Müdürü  
(Ürün Güvenliği Sorumlusu)

## **MABTHERA’NIN (RİTUKSİMAB) TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ VE STEVENS-JOHNSON SENDROMU İLE İLİŞKİSİ**

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu

Bu mektup, MabThera’nın (rituksimab) kullanımı konusunda sizlere önemli yeni güvenlilik bilgileri sunmak amacıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır.

### **Özet**

- MabThera ile tedavi edilen otoimmün hastalıkları olan hastalarda, ölümcül sonuçları olan Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson Sendromu (SJS) gibi şiddetli deri reaksiyonları çok nadiren bildirilmiştir.
- Hematolojik maligniteleri olan hastalarda, pazarlama sonrası koşullarda nadiren bildirilmiş Toksik Epidermal Nekroliz ve Stevens-Johnson Sendromu’na ilişkin ölümcül vakalar dâhil, şiddetli büllöz deri reaksiyonları konusunda bilgiler hali hazırda MabThera kısa ürün bilgisine dâhil edilmiştir.
- Otoimmün ve onkoloji endikasyonları için şiddetli deri reaksiyonlarının oluşması durumunda MabThera tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

### **Güvenlilik endisesi hakkında diğer bilgiler**

Otoimmün hastalarda Toksik Epidermal Nekroliz ve Stevens-Johnson Sendromu vakaları, ilk kez kullanımda veya sonraki infüzyonlarda bildirilmiştir. Vakalardan bazıları, dozun uygulandığı gün veya doz uygulamasını izleyen birkaç gün içinde oluşmuştur. Diğer vakalarda bu olay, dozdan haftalar sonra veya doz sonrası dört aya kadar oluşmuştur.

Otoimmün hastalardaki dört vaka, MabThera doz uygulamasının zamanıyla yakın bir ilişki göstermiş (dozun uygulandığı gün veya sonraki gün başlamış), bunlardan bir Toksik Epidermal Nekroliz vakası ölümle sonuçlanmıştır.

Otoimmün hastalardaki vakalardan bazılarında Toksik Epidermal Nekroliz ve Stevens-Johnson Sendromu ile olası ilişkili olduğu bilinen tedaviler, MabThera tedavisiyle eş zamanlı verilmiştir.

Bu reaksiyonların mekanizması bilinmemektedir.

MabThera’ya ait kısa ürün bilgileri yeni güvenlilik bilgilerini yansıtmak üzere aşağıdaki gibi güncellenmektedir:

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi Romatoid artrit

Toksik Epidermal Nekroliz ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bazılarında ölümcül sonuçlar olabilen Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu çok seyrek bildirilmiştir.

##### Romatoid artrit Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bazılarında ölümcül sonuçlar olabilen Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu çok seyrek bildirilmiştir.

#### Raporlama Çağrısı

Sağlık mesleği mensupları, ulusal raporlama gereklilikleri uyarınca MabThera kullanımıyla ilişkili olduğundan şüphelenilen ciddi advers olayları bildirmelidir.

Her türlü şüpheli advers reaksiyon; T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Daire Başkanlığı, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 312 218 30 00; faks 0312 218 35 99) bildirilmelidir.

MabThera kullanımına ilişkin herhangi bir sorunuz olursa ya da daha fazla bilgi almak isterseniz lütfen Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.'den Ecz. Zeynep Yardımcı ile temas kurunuz (Tel:0212 366 92 59, e-mail: [zeynep.yardimci@roche.com](mailto:zeynep.yardimci@roche.com)).

Saygılarımızla,  
ROCHE MÜSTAHZARLARI  
SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ

Fulya Erman  
Medikal Direktör

Ecz. Zeynep Yardımcı  
Ürün Güvenliği Uzmanı