

Sayı : 46977249-510.01.10
Konu : Doktor Bilgilendirme Mektubu

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ MERKEZ KONSEYİ
GMK Bulvarı Şehit Daniş Tunalıgil Sok. No: 2 Kat: 4
Maltepe / ANKARA

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,

- “**Kapesitabin**” etkin maddesini içeren ilaçların kullanımına bağlı olarak bazı vakalarda ölümle sonuçlanan Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ciddi deri reaksiyonlarının gözlenmesi,
- “**Tasigna**” ile tedavi edilen hastalarda ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların raporlanması,
- “**Rituksimab, Ofatumumab**” etkin maddesini içeren ilaçların kullanımına bağlı gözlenen hepatit B virüs (HBV) enfeksiyon reaktivasyonu riski

hakkında Kurumumuzca onaylanan doktor bilgilendirme mektuplarının resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Belgenin Aslı Elektronik İmzalıdır.

Dr. Ecz. N. Demet AYDINKARAHALİLOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Ek 1: Kapesitabin Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)

Ek 2: Tasigna Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)

Ek 3: Rituksiamb ve Ofatumumab Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)

T. T. Birliği Merkez Konseyi	
Geliş Tarihi	07-01-2014
Geliş No.	040-2014
Ek 1	

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.

TASIGNA (NİLOTİNİB) KULLANIMIYLA ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN GELİŞME RİSKİ HAKKINDA BİLGİLENDİRME

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, TASIGNA (nilotinib) ile tedavi edilen hastalarda ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların raporlanması hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır.

Özet

- Klinik çalışmalar esnasında ve Tasigna kullanımıyla edinilen pazarlama sonrası deneyimde ateroskleroz ile ilişkili hastalıklara dair vakalar raporlanmıştır.
- Hastalar Tasigna tedavisi esnasında ateroskleroz ile ilişkili hastalıklar açısından takip edilmelidir.
- Tasigna tedavisinden önce ve tedavi esnasında sık sık ve klinik olarak gereken durumlarda glukoz ve lipid profilleri takip edilmelidir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

Novartis global güvenlik veritabanı incelendiğinde (1 Ocak 2005-31 Ocak 2013 tarihine kadar elde edilmiş tüm veriler) 277 ateroskleroz vaka tespit edilmiş olup, bu olaylardan 7 tanesi Türkiye’den bildirilmiştir. Tasigna’nın ilk defa piyasaya sürüldüğü 2007 yılından bu yana kümülatif hasta maruziyetinin yaklaşık 39.299 hasta yılı olduğu tahmin edilmektedir.

Yeni tanı konmuş Ph+ KML’li hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir Faz III çalışmada (CAMN107A2303 (ENESTnd)), Tasigna alan hastalarda periferik hastalığı, femoral arter stenozu, koroner arter stenozu gibi aterosklerozla ilişkili hastalıklar ve serebrovasküler kaza bildirilmiştir. (Tasigna 300 mg BID ile % 5.0 ve Tasigna 400 mg BID ile % 6.1)

ENESTnd çalışmasının 48 aylık takip verilerine göre, günde iki kez 400 mg nilotinib ile tedavi edilen hastaların % 5.8’inde, kan glukozunda derece 3/4 yükselme olmuş, 300 mg nilotinib ile tedavi edilen hastaların ise % 6.5’inde kan glukozunda aynı dereceli artışlar gözlenmiştir. Tedavi kollarının herhangi birinde az sayıda hastada değişen glukoz metabolizmasının kontrolü için anti-diyabetik ilaçlar gerekmiştir. HbA_{1c} düzeyleri zaman içinde nispeten stabil seyretmiştir. **Tasigna tedavisinden önce ve tedavi esnasında sık sık ve klinik olarak gereken durumlarda glukoz profilleri takip edilmelidir.** Test sonuçlarına göre tedavi gerektiği anlaşılırsa, hekimler yükselmiş glukoz düzeylerinin tedavisine ilişkin uygulama yapmalıdır.

ENESTnd çalışmasının 48 aylık takip verilerine göre, günde iki kez 400 mg nilotinib ile tedavi edilen hastaların % 1.1’inde derece 3/4 kolesterol yükselmesi olmuştur. Günde iki kez 300 mg doz grubunda derece 3/4 yükselme olmamıştır. Bu analize dayanarak, “**dislipidemi**” ve “**lipoprotein artışı**” Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) advers ilaç reaksiyonlarına “yaygın olmayan” şeklinde eklenmiştir. Ayrıca yaygın sıklığı ile “**hipertrigliseridemi**” eklenmiştir. **Tasigna tedavisinden önce ve tedavi esnasında sık sık ve klinik olarak gereken durumlarda lipid profilleri takip edilmelidir.** Test sonuçlarına göre tedavi gerektiği anlaşılırsa, hekimler yükselmiş kolesterol düzeylerinin tedavisine ilişkin uygulama yapmalıdır.

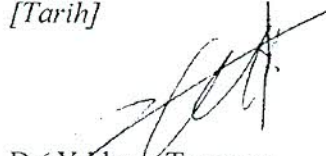
Kardiyovasküler bağlantılı hastalıklar, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiye bağlı belirti ve semptomlarının görüldüğü hastaların tanı ve tedavisi için mevcut klinik kılavuzların takip etmesi önerilmektedir.

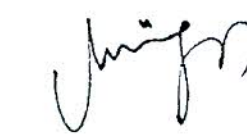
Raporlama gerekliliği

Tasigna reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesi ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda, Novartis Ürünleri İlaç Sektörü'nü (e-posta: zeynep.gulder@novartis.com Tel 0216 681 20 00; Faks 0216 681 22 11) ve/veya Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (e-posta tufan@titck.gov.tr, Tel 0312 218 30 00, Faks 0312 218 35 99) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,
NOVARTIS

[Tarih]


Dr. Yıldırım Tanrıver
Onkoloji Medikal Direktörü


Dr. Müge Mert
Bilimsel Operasyonlar Direktörü


Uzm. Ecz. Zeynep Gülder
İlaç Güvenlik Müdürü

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

**KAPESİTABİN İÇEREN İLAÇLARIN KULLANIMINA BAĞLI OLARAK
GÖZLENEN CİDDİ DERİ REAKSİYONLARI**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, kapesitabin etkin maddesini içeren XELODA, XELTABİN ve KAPEDA adlı ilaçların kullanımına bağlı olarak bazı vakalarda ölümlü sonuçlanan Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ciddi deri reaksiyonlarının gözlenmesi hakkında sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Kapesitabin tedavisi sırasında, bazı vakalarda ölümlü sonuçlanan, SJS ve TEN gibi çok seyrek ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir.
- Kapesitabin tedavisine bağlı olduğu düşünülen ciddi deri reaksiyonu görülen hastalarda kapesitabin kalıcı olarak derhal kesilmelidir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

SJS ve TEN gibi ciddi deri reaksiyonlarının sıklığının kapesitabin maruziyeti dikkate alındığında, çok seyrek olduğu hesaplanmaktadır.

TEN ve SJS, öncesinde sıklıkla fotofobi, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve ateş görülen, yaygın ve hassas eritematöz makülaların büllere ve erozyona ilerlemesiyle karakterize deri hastalıklarıdır.

Özellikle SJS ve TEN'de olmak üzere, çeşitli deri reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiş anlamlı morbidite ve mortalite bulunmaktadır. Büllerin gelişimi gözlemlendikten sonra şüpheli ilaca devam edilen hastalara kıyasla, şüpheli ilacın erken durdurulduğu hastalarda morbidite ve mortalite daha düşük olabilir.

Kapesitabin ile görülen diğer deri reaksiyonları hakkında bilgi almak için lütfen ilaçlara ait Kısa Ürün Bilgilerine (KÜB) bakınız.



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

Hekimlere yönelik tavsiyeler

- Sağlık çalışanlarının kapesitabin tedavisinin ciddi deri reaksiyonlarına neden olma potansiyelinin farkında olmaları ve hemen müdahale etmek ve tedavi uygulayabilmek için bu gibi reaksiyonlara karşı dikkatli olmaları gerekir. Buna kapesitabin tedavisinin kesilmesi de dâhildir.
- Hastalar bu ilişki konusunda bilgilendirilmeli ve ciddi deri reaksiyonlarının herhangi bir belirtisi ortaya çıkarsa tıbbi yardım istemek konusunda bilinçlendirilmelidir.

Bu güncel bilgilerin, ilaçların KÜB'lerine ve bu risk hakkında hastaları bilgilendirmek adına Kullanma Talimatına (KT) ilave edilmesi için çalışmalar başlatılmıştır.

Raporlama gerekliliği

XELODA, XELTABİN ve KAPEDA adlı ürünleri reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda ilgili firma yetkililerini ve/veya Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; tel: 0 312 218 30 00) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,
Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Risk Yönetimi Dairesi



**RİTUKSİMAB VE OFATUMUMAB KULLANIMINA BAĞLI
HEPATİT B VİRÜS (HBV) ENFEKSİYONU REAKTİVASYON RİSKİ**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Türkiye’de ruhsatlı rituksimab etkin maddesini içeren MABTHERA ve yeni ruhsat almış olan ofatumumab etkin maddesini içeren ARZERRA adlı ürünlerin kullanımına bağlı gözlenen hepatit B virüs (HBV) enfeksiyon reaktivasyonu riski hakkında sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Rituksimab ve ofatumumab gibi immün-supresif antineoplastik ilaçların kullanımı ile gözlenen HBV enfeksiyon reaktivasyon riski bilinmekte olup bu ilaçların kullanımı ile ölümü de içeren vakalar raporlanmaya devam etmektedir.
- Ofatumumab ve rituksimab tedavisine başlamadan önce bütün hastalar HBV enfeksiyonu açısından gözlenmelidir.
- Aktif hepatit B hastalığı olanlar rituksimab ve ofatumumab ile tedavi edilmemelidir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

Ofatumumab ve rituksimab gibi CD20’ye yönelik sitolitik antikorlar olarak sınıflandırılan ilaçların kullanımı ile bağışıklık sistemi zayıflayan hastalardan daha önce HBV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu vakaların bazıları şiddetli hepatit, hepatik yetmezlik, fulminan hepatit ve ölümle sonuçlanmıştır.

Hepatit B yüzey antijeni pozitif (HBsAg+) olanlar ile HBsAg negatif (HBsAg-) olup hepatit B kor antikoru pozitif (HBsAg-/HBcAb+) olan hastalarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir



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

Hekimlere yönelik tavsiyeler

- Ofatumumab ve rituksimab tedavisine başlamadan önce tüm endikasyonlar için tüm hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B kor antikor (anti-HBc) ölçümleri yapılarak HBV enfeksiyonu açısından gözlenmelidir.
- Hepatit B serolojisi pozitif olan (fakat aktif hastalığı olmayan) hastaları ofatumumab ve rituksimab tedavisine başlamadan önce bir karaciğer hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir.
- Aktif hepatit B hastalığı olanlar rituksimab ve ofatumumab ile tedavi edilmemelidir.
- Önceden HBV enfeksiyonu varlığı durumunda ofatumumab ve rituksimab tedavisi sürecinde ve tedavi sonrası birkaç ay boyunca hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla HBV veya hepatit B reaktivasyonu açısından gözlemlenmelidir. Tedavi tamamlanmasını takiben on ikinci aya kadar HBV reaktivasyon vakaları bildirilmiştir.
- Ofatumumab ve rituksimab tedavisinde HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen ilaç kesilmeli ve uygun bir HBV tedavisinde başlanmalıdır.
- HBV enfeksiyonu kontrol altına alınana kadar hastanın aynı zamanda aldığı başka kemoterapi varsa o da bırakılmalıdır.

Bu güncel bilgilerin, ürünün kısa ürün bilgisi (KÜB)'ne kara kutu içerisinde yer alacak şekilde ve bu risk hakkında hastaları bilgilendirmek adına kullanma talimatına ilave edilmesi için çalışmalar başlatılmıştır.

Raporlama gerekliliği

MABTHERA ve ARZERRA adlı ürünleri reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda ilgili firma yetkililerini ve/veya Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; tel: 0 312 218 30 00) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,
Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Risk Yönetimi Dairesi

