



TÜRK ECZACILARI BİRLİğİ
MERKEZ HEYETİ



Sayı : 43.A.00/

Ankara,

Konu : İrinotekan İçeren İlaçlar İçin Hazırlanan Sağlık Mesleği
Mensubu Mektubu Hakkında

BÖLGE ECZACI ODASI
YÖNETİM KURULU BAŞKANLIğINA

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından Birlięimize gönderilen 05.07.2022 tarih ve E-58821274-510.01.10-807237 sayılı yazı ile,

Sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla mektup dağıtılması uygulamasının Kurum tarafından yürütüldüğü belirtilerek,

İrinotekan içeren ürünlerin başlangıç dozunun azaltılması hakkında önemli bilgilendirme içeren ve Kurumca onaylanan sağlık mesleği mensubu bilgilendirme mektubunun Birlięimiz tarafından duyurulması istenmektedir.

İlgili Kurum yazısı ve sağlık mesleği mensubu bilgilendirme mektubu yazımız ekinde yer almakta olup, bilgilerinizi ve yelerinizin bilgilendirilmesini saygılarımla rica ederim.

Ecz.Saygın Garęın
Genel Sekreter

EKLER :

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 05.07.2022 tarih ve E-58821274-510.01.10-807237 sayılı yazısı (3 Sayfa)

Evrakı Doęrulamak İçin : https://dys.teb.org.tr/enVision/validate_doc.aspx?eD=BSD4A4CK2Z

TS-EN ISO 9001:2015 Belge No: KY-2570-03/10-R15

Mustafa Kemal Mah. 2147. Sk. No: 3 06510 ankaya/ANKARA Tel: 0312 409 81 00 • Fax: 0312 409 81 09

e-posta: teb@teb.org.tr internet sayfası: www.teb.org.tr



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

Sayı : E-85521274-510.01.10-807237
Konu : İrinotekan mektup - TEB

05.07.2022

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, irinotekan içeren ürünlerin başlangıç dozunun azaltılması hakkında önemli bilgileri içeren ve Kurumumuzca hazırlanan ekteki doktor bilgilendirme mektubunun resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Asım HOCAOĞLU
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı

Ek: İrinotekan sayın doktor mektubu (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: RG83ak1UYnUyZ1AxZW56RG83Z1Ax

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





01.07.2022

İrinotekan İçeren Ürünlerin Başlangıç Dozunun Azaltılması Hakkında Önemli Bilgiler

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, UGT1A1 için zayıf metabolizör olan ve $>180 \text{ mg/m}^2$ dozunda irinotekan alması gereken veya herhangi bir doz düzeyinde sağlık durumu iyi olmayan hastalarda başlangıç dozunun azaltılması gerektiği hakkında sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Gilbert sendromlu (UGT1A1*28 veya UGT1A1*6 varyantları için homozigot) hastalar gibi UGT1A1 için zayıf metabolizör olan hastalar, irinotekan uygulamasından sonra görülen şiddetli nötropeni ve diyare bakımından yüksek risk altındadır. Bu risk, uygulanan irinotekan dozuyla birlikte artmaktadır.
- UGT1A1 için yavaş metabolizör olan hastalarda, özellikle 180 mg/m^2 üzerinde bir doz alması gereken hastalar veya sağlık durumu kırılgan olan hastalarda, irinotekanın başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. İrinotekanın başlangıç dozunda ne kadar azaltma yapılması gerektiği net olarak belirlenmemiştir ve bu nedenle geçerli klinik kılavuzlar dikkâte alınmalıdır. Daha sonraki irinotekan dozları, hastanın 1. siklustaki bireysel tedavi toleransına bağlı olarak artırılabilir.
- UGT1A1 için orta metabolizör olan hastalarda (UGT1A1*28 veya UGT1A1*6 varyantları için heterozigot) irinotekanın başlangıç dozunun azaltılması gerekli değildir.
- Şiddetli nötropeni ve diyare riski yüksek olan hastaların belirlenmesi amacıyla, zorunlu olmamakla birlikte UGT1A1 genotiplemesi yapılabilir. Öte yandan, irinotekan ile gözlemlenen toksisitelerden sorumlu tek parametrenin UGT1A1 polimorfizmi olmaması nedeniyle tedaviye başlamadan önce genotipleme yapmanın klinik faydası belirsizliğini korumaktadır.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

İrinotekan, ileri evre kolorektal kanserin tedavisi için monoterapi olarak veya kombinasyon halinde endike olan bir topoizomeras I inhibitörüdür. Monoterapi için önerilen doz, 3 haftada bir 350 mg/m^2 irinotekan şeklindedir. Kombinasyon için önerilen doz, 2 haftada bir 180 mg/m^2 irinotekan şeklindedir.

Üridin difosfat-glukuronil transferaz 1A1 (UGT1A1), irinotekanın aktif metaboliti olan SN-38'in, inaktif SN-38 glukuronid (SN-38G) oluşturacak şekilde metabolik deaktivasyona uğramasında rol oynayan primer enzimdir. UGT1A1 geni son derece polimorfiktir ve bu durum bireye bağlı olarak değişken metabolik kapasitelerin görülmesi anlamına gelir. UGT1A1'in en iyi karakterize edilmiş ve enzimin metabolik aktivitesinde azalmaya neden olduğu bilinen genetik varyantları UGT1A1*28 ve UGT1A1*6 varyantlarıdır. Homozigot UGT1A1*28, Avrupa, Afrika, Orta Doğu ve Latin popülasyonlarında %8 ila %20 sıklıkta görülmektedir. 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 yaklaşık %17, *6/*28 için %4 ve *6/*6 için %0,2'dir.

UGT1A1 için zayıf metabolizör olan hastalar (UGT1A1*28 veya UGT1A1*6 için homozigot), irinotekan uygulamasından sonra görülen şiddetli nötropeni ve diyare bakımından yüksek risk altındadır. Bu risk, uygulanan irinotekan dozuyla birlikte artmaktadır. En anlamlı etkilerin görüldüğü grup, UGT1A1*28 için homozigot olan ve >200 mg/m² dozlarda irinotekan tedavisi alan hastalar olmuştur. 180 mg/m² dozda, UGT1A1*28 için homozigot olan hastalarda şiddetli nötropeni ve diyare bakımından görülen yüksek risk, istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da ilgili toksisiteler onkologlar tarafından bilindiği ve bunların yönetimi standart tıbbi uygulamanın bir parçası olduğu sürece, ilişkili komorbiditesi olmayan hastalar için kabul edilebilir olarak değerlendirilebilir.

UGT1A1 *28 ve/veya *6 için homozigot olan hastalarda irinotekanın başlangıç dozunu azaltmanın etkisi az sayıda klinik çalışmada araştırılmıştır. Etkililik üzerinde olumsuz bir etki bildirilmemiş, advers etkilerin insidansı konusunda ise çelişkili bulgular kaydedilmiştir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmalar planlanan irinotekan başlangıç dozunun 180 mg/m² altında olduğu sınırlı sayıda hastayla yürütülmüştür.

İrinotekan ile gözlemlenebilecek tüm advers etkilerin UGT1A1 polimorfizmiyle açıklanması mümkün değildir. Bu nedenle, irinotekanın başlangıç dozunun azaltılması UGT1A1 için zayıf metabolizör olan hastalarda şiddetli toksisite riskini azaltabilse de riski tamamen ortadan kaldırmayacaktır.

Mevcut bilgilere dayanarak, ürün bilgileri en son verileri ve önerileri yansıtacak şekilde güncellenecektir.

Hekimlere yönelik tavsiyeler

- Konuyla ilgili belirsizlikler de dikkâte alınarak, riskin en yüksek olduğu grupta yani UGT1A1 için zayıf metabolizör olan ve planlanan irinotekan başlangıç dozu 180 mg/m² üzerinde olan veya UGT1A1 için yavaş metabolizör olan ve şiddetli nötropeni ve/veya diyareden zarar görebilecek hastalarda irinotekanın başlangıç dozunda bir azaltma yapılması önerilmektedir.
- İrinotekanın başlangıç dozunda ne kadar azaltma yapılması gerektiği net olarak belirlenmemiştir ve bu nedenle geçerli klinik kılavuzlar dikkâte alınmalıdır. Dozun sonradan artırılması, her bir hastanın tedaviye gösterdiği toleransa bağlı olarak düşünülebilir.
- UGT1A1 genotiplenmesi, irinotekan tedavisine başlamadan önce şiddetli nötropeni ve diyare riski yüksek olan hastaların belirlenmesi için kullanılabilir ancak zorunlu değildir.

Raporlama gerekliliği

İrinotekan reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkât edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Daire Başkanlığı, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu