

10 Eylül 2013

ZELBORAF® (VEMURAFENİB) İLE İLİŞKİLİ MALIGNİTE PROGRESYONU VE DRESS SENDROMU RİSKİ

Sayın Doktor,

Türkiye’de ZELBORAF® (vemurafenib) adlı ilacın ruhsatlandırma süreci devam etmektedir. Bununla birlikte, Zelboraf ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izniyle Türk Eczacılar Birliği tarafından ithal edilmektedir.

Firmamız Zelboraf kullanımına dair aşağıdaki güvenlik bilgileri ile ilgili olarak sizleri bilgilendirmek istemektedir.

Özet***RAS Mutasyonu ile ilişkili malignite progresyonu***

- Etki mekanizması baz alındığında ZELBORAF, RAS mutasyonları ile ilişkili kanserlerin progresyonuna neden olabilir.
- ZELBORAF, RAS mutasyonu ile ilişkili geçmiş veya eş zamanlı kanserleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Döküntüsü (DRESS Sendromu)

- ZELBORAF kullanımı ile Eozinofili ve sistemik semptomlar ile seyreden ilaç döküntüsü (DRESS sendromu) vakaları bildirilmiştir.
- DRESS Sendromu gelişen hastalarda ZELBORAF tedavisi, kalıcı olarak kesilmelidir.

Güvenlilik sorunları ve tavsiyeler ile ilgili ek bilgiler**• RAS mutasyonu ile ilişkili malignite progresyonu riski**

Bu risk, ZELBORAF tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra, önceden var olan NRAS mutasyonlu kronik miyelomonositik lösemisinde hızlı bir büyümenin gözlemlendiği evre IV melanomu olan 76 yaşındaki erkek bir hasta ile ilgili literatürden¹ elde edilen tek bir rapora dayanmaktadır. ZELBORAF’ın hastanın melanomunda gerilemeye neden olduğu ancak lösemik hücrelerde doza bağlı ve geri dönüşümlü proliferasyona yol açtığı gözlemlenmiştir. ZELBORAF’ın NRAS mutasyonlu lösemi üzerindeki bu proliferatif etkisi, aynı zamanda *in vitro* olarak da gözlemlenmiş ve ERK sinyali artışı ile bağlantılı bulunmuştur. Bu bulgular ZELBORAF’ın RAS mutasyonlu lösemik hücre popülasyonunda ERK sinyalinin paradoksal aktivasyonuna neden olduğunu, bunun da lösemik hücre proliferasyonuna sebebiyet verdiğini ortaya koymaktadır. ZELBORAF kullanımı bırakıldığında bu proliferatif etki düzelmiştir. ZELBORAF’ın KMML progresyonu ile nedensel ilişkisi ilacı kesme ve tekrar başlama yoluyla, pozitif bir doz-yanıt ilişkisi ile, biyolojik olabilirlik, destekleyici deneysel kanıtlar ve preklinik modellerden elde edilen destekleyici benzer kanıtlar ile doğrulanmıştır. ZELBORAF, RAS mutasyonu ile ilişkili geçmiş veya eş zamanlı kanserleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

- **Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Döküntüsü (DRESS Sendromu) Riski**

DRESS Sendromu ilaca başladıktan 2-6 hafta sonra meydana gelen ateş, deride döküntü, lenfadenopati, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositler) ve iç organ tutulumu (karaciğer, böbrek) ile karakterize şiddetli bir ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonudur. DRESS'in klinik tablosunda büyük değişkenlikler söz konusudur, öyle ki bunun tanısı bir dereceye kadar şüphe duymayı ve klinik muhakemeyi gerektirmektedir. 2-6 haftalık bir latens dönemi ile birlikte bir ilaç tedavisi alan ve şu belirti ve semptomların görüldüğü bir hastada DRESS'ten şüphelenilmelidir: morbiliform veya difüz, bitişik veya infiltratif deri döküntüsü; ateş, fasiyal ödem ve büyümüş lenf nodları. Hematolojik anormallikler >700/mikroL düzeyinde eozinofiliyi ve/veya atipik lenfositleri içermektedir. Organ tutulumu anormal karaciğer fonksiyon testlerini (transaminazlarda yükselme), renal bozukluğu, interstisyel pnömoniye ve/veya plevral efüzyonu ve miyokarditi içerebilir. Organ tutulumu genelde asemptomatik olsa da şiddetli organ bozuklukları meydana gelebilir. Klinik tedavi, ilaç kullanımının bırakılması ve destekleyici önlemlerin alınması şeklindedir.

ZELBORAF kullanımı ile bildirilen DRESS sendromu vakaları döküntü, eozinofili ve sistemik tutulum (örn. ateş, lenfadenopati, transaminaz düzeylerinde yükselme ve renal yetmezlik) ile karakterizedir. Başlangıca kadar geçen süre genel olarak 7-25 gündür. Fatalite bildirilmemiştir. Hastaların büyük bir kısmında ZELBORAF kullanımı kesilmiş ve bazı hastalara sistemik steroidler uygulanmış, buna karşılık semptomlarda iyileşme veya düzelme görülmüştür. Bir hastada DRESS sendromu geliştiği takdirde ZELBORAF tedavisi, kalıcı olarak kesilmelidir.

ZELBORAF Avrupa Birliği'nde, BRAF V600 mutasyonu pozitif olup cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik melanomu bulunan yetişkin hastaların tedavisi için monoterapi olarak endikedir.

¹Callahan MK, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2316-21.

Raporlama Çağrısı

Vemurafenib içeren ürünleri reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. Ürün Güvenliği Sorumlusu Ecz. Zeynep Yardımcı (Tel: 0212 366 9259, email: zeynep.yardimci@roche.com) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 3599; tel: 0312 218 3000) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

ROCHE MÜSTAHZARLARI SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ

Dr. Fulya Erman
Medikal Direktör

Ecz. Zeynep Yardımcı
Ürün Güvenliği Yöneticisi