



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

Giden Evrak Servisi  
Giden Evrak No: 24389  
Giden Evrak Tarihi: 05.03.2013  
Güvenlik Kodu: 693479  
İşlem Takip No: 869627

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, “**bupropiyon** içeren ürünlerin bazı konjenital kardiyovasküler malformasyonların riskini artırması”, “**lenalidomid** içeren ürünler ile hepatik bozukluk riski arasındaki ilişki” ve “**karbamazepin** ve **okskarbazepin** içeren ürünlerin bazı konjenital anomalili gebelik sonuçlarının” duyurulması hakkında dağıtılması Bakanlığımızca onaylanan üç adet doktor bilgilendirme mektubunun resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Ecz. Güven ARTIRAN  
Kurum Başkanı a.  
Başkan Yardımcısı

- Ek 1: Revlimid (lenalidomid) Sayın Doktor Mektubu (2 sayfa)  
Ek 2: Zyban ve Wellbutrin XL (bupropiyon) Sayın Doktor Mektubu (3 sayfa)  
Ek 3: Tegretol (karbamazepin) ve Trileptal (okskarbazepin) Sayın Doktor Mektubu (3 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.**

Söğütözü Mahallesi,2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 35 99

[www.iegm.gov.tr](http://www.iegm.gov.tr)



Celgene Turkey  
Büyükdere Cad. No:103  
Şarlı İş Merkezi B Blok Kat: 3  
34394 Mecidiyeköy, İstanbul  
Tel +90 (212) 354 18 00  
Fax +90 (212) 354 19 00

15.01.2013

## **REVLİMİD® (LENALİDOMİD) KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ HEPATİK BOZUKLUK RİSKİ**

Sayın Doktor,

Celgene İlaç Pazarlama, Revlimid® (lenalidomid) ile ilgili yeni bir değerlendirme sonrasında alınan önemli güvenilirlik bilgisi hakkında tarafınızı bilgilendirmeyi arzulamaktadır. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır.

### **Özet**

- Deksetazon ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında, fatal olguları da içeren bazı ciddi karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir: akut hepatik yetmezlik, toksik hepatit, sitolitik hepatit, kolestatik hepatit ve karışık sitolitik/kolestatik hepatit.
- Lenalidomid böbrekler yoluyla atılmaktadır. Daha ciddi hematolojik yan etkiler veya hepatotoksisite riskini artırması muhtemel olan yüksek plazma düzeylerini önlemek için, renal bozukluğu olan hastalarda lenalidomid dozunun ayarlanması önem taşımaktadır.
- İlacın indüklediği ciddi hepatotoksisitenin mekanizması hâlen bilinmemektedir ve risk faktörleri önceden mevcut viral karaciğer hastalığı, başlangıçta yükselmiş karaciğer enzimleri ve muhtemelen antibiyotiklerle tedavi olabilir.
- **Karaciğer fonksiyonunun izlenmesi**, özellikle de geçmiş veya eşzamanlı viral karaciğer enfeksiyonu öyküsü mevcutsa veya lenalidomid, parasetamol gibi karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanılmaktaysa önerilmektedir.

### **Hepatik bozukluk olayları ile ilgili ek bilgiler**

26 Aralık 2011 itibari ile Celgene Farmakovijilans veritabanındaki hepatik bozukluklar ile ilgili bir güvenilirlik değerlendirmesinde, lenalidomide maruz kalan hasta popülasyonunda hepatik bozukluklar için % 0,67'lik bir genel bildirim oranı belirtildi. Bu bildirimler çoğunlukla karaciğerle-ilişkili tetkikler, belirtiler ve semptomlardı. Hepatik yetmezlik, fibroz ve siroz, kolestaz ve sarılığın yanı sıra enfeksiyona bağlı olmayan hepatit bildirim oranları düşüktü. Ölümcül sonuç görülen az sayıda olgu mevcuttu ve çoğu ilerlemiş malign hastalık, daha önceki veya aktif karaciğer hastalığı ve çoklu eşlik eden morbidite ile karıştı. Fizyopatolojide rol oynayan mekanizmalar hâlen bilinmemektedir, ancak lenalidomid ve hepatik bozukluklar arasında nedensel bir ilişki dışlanamaz.

Hepatik bozukluklara katkısı olmuş olabilecek komorbid tablolar ve diğer risk faktörleri hepatik ve renal bozukluk öyküsünü veya eşzamanlı karaciğer enfeksiyonunu, veya parasetamol gibi ağır karaciğer disfonksiyonuna neden olduğu bilinen eşzamanlı ilaç kullanımını içermektedir.

Lenalidomid böbrekler yoluyla atılmaktadır. Daha ağır hematolojik yan etkiler veya hepatotoksisite riskini artırması muhtemel olan yüksek plazma düzeylerini önlemek için, renal bozukluğu olan hastalarda lenalidomid dozunun ayarlanması önem taşımaktadır. Karaciğer fonksiyonunun izlenmesi, özellikle de geçmiş veya eşzamanlı viral karaciğer enfeksiyonu öyküsü mevcutsa veya lenalidomid, karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanılmaktaysa önerilmektedir.

Lenalidomid kullanımı ile ilişkili hepatik bozukluk riskini vurgulamak için Kısa Ürün Bilgisine yeni bir uyarı eklenecektir.

### **Raporlama gerekliliği**

Revlimid adlı ürünü reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlilik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda Celgene İlaç Pazarlama ve Ticaret Ltd. Şti. (Büyükdere Cad. Şarlı İş Merkezi No: 103 B Blok Kat:3 34394 Mecidiyeköy-İstanbul; Tel: 0212 354 18 00, Faks: 0212 212 49 42, e-posta: [dsturkey@celgene.com](mailto:dsturkey@celgene.com)) ve/veya T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TUFAM, e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr), Tel: 0312 218 30 00, Faks: 0312 218 35 99) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

### **Sorularınız için**

Konuya ilişkin sorularınız için veya daha fazla bilgiye ihtiyac duymanız halinde lütfen Celgene İlaç Pazarlama ve Ticaret Ltd. Şti. (Büyükdere Cad. Şarlı İş Merkezi No: 103 B Blok Kat:3 34394 Mecidiyeköy-İstanbul; Tel: 0212 354 18 00, Faks: 0212 212 49 42, e-posta: [dsturkey@celgene.com](mailto:dsturkey@celgene.com)) ile irtibata geçiniz.

Saygılarımızla,



Dr. Kaan Oran  
Medikal İşler Direktörü



Uzm. Ecz. Fulya Yasan  
Ürün Güvenliliği ve Medikal Enformasyon Müdürü

07.01.2013

**ZYBAN VE WELLBUTRİN XL (BUPROPIYON) İLE İLİSKİLİ BAZI KONJENİTAL KARDİYOASKÜLER MALFORMASYON RİSKİNDE ARTMA OLASILIĞI**

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu,

Bu mektup, bupropiyonun (Zyban ve Wellbutrin XL) güvenliliği ile ilgili güncel bilgileri sizlere duyurmak amacıyla, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır.

**Özet**

- Gebeliğin ilk trimesterinde bupropiyona maruz kalınması sonucu bazı konjenital kardiyovasküler malformasyon riskinde artma olasılığı bulunmaktadır.
- Gebe olan ya da gebe kalmayı planlayan hastalarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmeli ve ancak beklenen yararların olası risklerden daha yüksek olması durumunda bupropiyonun reçetelenmesi gerekmektedir.

**Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler**

Bupropiyon; majör depresif bozukluk ve sigaranın bırakılmasında endikedir.

Gebeliğin ilk trimesterinde bupropiyon maruziyeti sonrası konjenital kardiyovasküler malformasyon riskini inceleyen epidemiyolojik çalışmanın sonuçları ışığında, yeni güvenlik verilen elde edilmiştir. Bu veriler, konuyla ilgili diğer çalışmalardan gelen bulgularla bir araya getirildiğinde bazı konjenital kardiyovasküler malformasyonların riskinde artma olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Bazı veriler ventriküler septal defekt riskinde artış olasılığını, bazı veriler ise sol ventrikül çıkış yolu kalp defektlerinin riskinde artış olasılığını göstermektedir; fakat bulgular, çalışmalar arasında tutarlılık göstermemektedir.

Annenin gebeliğin ilk trimesterinde bupropiyona maruz kalmasından sonraki konjenital kardiyovasküler malformasyon riski hakkında dört çalışmadan veri elde edilmiştir ve aşağıda bunların sonuçları özetlenmektedir.

Uluslararası Gebelik Kayıtlarında ilk trimesterde bupropiyona prenatal maruziyetten sonra, gebeliklerdeki kardiyak doğum defekti oranı 9/675 (%1.3) idi.

United Healthcare verilerini (n=7005 bebek) kullanan retrospektif, koruyucu hekimlik yönelimli bir veritabanı çalışmasında (Cole ve ark., 2007), ilk trimesterde bupropiyona maruz kalan bebeklerin (n=121 3) genel konjenital malformasyon (düzeltilmiş OR = 0.95; %95 GA 0.62, 1.45) veya kardiyovasküler malformasyon (düzeltilmiş OR 0.97; %95 GA 0.52, 1.80) riskinde ilk trimesterde diğer antidepressanlara maruz kalan bebeklere göre (n=4743) bir artış olmadığını göstermiştir. İlk trimesterde bupropiyona maruz kalan bebeklerde daha sonra maruz kalan bebeklere göre (n=1049) ne herhangi bir konjenital malformasyonda (düzeltilmiş OR = 1.00; %95 GA 0.57, 1.73) ne de kardiyovasküler malformasyonlarda (düzeltilmiş OR = 1.07; %95 GA 0.48, 2.40) bir risk artışı gözlenmiştir.

Ulusal Doğum Defektlerini Önleme Çalışması'nın verilerini kullanan retrospektif bir olgu-kontrol analizinde (Alwan ve ark, 2010), 12383 olgu bebek ve 5869 kontrol bebek bulunmaktaydı. Erken gebelikte bupropiyon kullandığını bildiren kadınlarla sol kardiyak çıkış yolu kalp defektleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tanımlanmıştır (n=10; düzeltilmiş OR=2.6; %95 GA 1.2, 5.7). Maternal bupropiyon kullanımıyla diğer kardiyak defekt tipleri veya kombine olarak tüm kalp defektleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Slone Epidemiyoloji Merkezi Doğum Defektleri Çalışması'nın kısa bir süre önce bildirilen olgu-kontrol analizinin verilen 7913 kardiyak defektli bebek olgusunu ve 8611 kontrolü içermektedir. Bu çalışmada maternal bupropiyon kullanımıyla sol kardiyak çıkış yolu kalp defektlerinde istatistiksel anlamı olan bir artış bulunmamıştır (n=2; düzeltilmiş OR= 0.4; %95 GA 0.1, 1.6). Bununla birlikte, ilk trimesterde tek başına bupropiyon kullanımıyla ventriküler septal defektler arasında istatistiksel anlamı olan bir ilişki bulunmuştur (n=17; düzeltilmiş OR=2.5; %95 GA 1.3, 5.0).

Metropolitan Atlanta Konjenital Defektler Programı'nın (MACDP) verilerine göre, sol çıkış yolu kalp defektlerinin genel nüfustaki prevalansı 0.82/1000 canlı doğum ve ventriküler septal defekt prevalansı 4.18/1000 canlı doğum olarak tahmin edilmektedir (Reller ve ark. 2008).

**Annenin gebeliğin ilk trimesterinde bupropiyona maruz kalmasından sonraki durumu inceleyen yukarıdaki çalışmaların bazıları, bazı konjenital kardiyovasküler malformasyonların riskinin arttığını bildirmiştir.**

*GSK, bupropiyon içeren tüm ürünlerin kısa ürün bilgilerinin ve kullanma talimatlarının gebelik bölümlerinde yer alan ifadeleri güncellemektedir.*

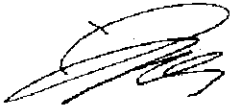
#### **Sağlık Mesleği Mensuplarına Öneriler**

Bupropiyon ile bazı konjenital kardiyovasküler malformasyonlar hakkındaki yeni bilgiler göz önüne alınmalıdır. Reçete eden hekimin gebe olan ya da gebe kalmayı planlayan hastalarında alternatif tedavi seçeneklerini düşünmeli ve ancak beklenen yararların olası risklerden daha yüksek olması durumunda bupropiyonu reçetelemesi gerekmektedir.

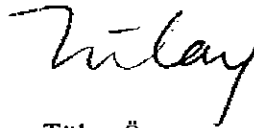
#### **Bildirim yapılması için çağrı**

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@titek.gov.tr](mailto:tufam@titek.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 Kalite Güvence Müdürü  
(Ürün Güvenliği Sorumlusu)

Referanslar

Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM. Maternal Use of Bupropion and Risk for Congenital Heart Defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:52.e1-6

Cole JA, Oh KS, Chiang CC, Walker AM, Haight BR, Modell JG. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007; 16: 474-484.

Reller MD, Strickland MJ, Richle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta. 1998-2005. *J Pediatr* 2008; 153: 807-813.

The Bupropion Pregnancy Registry. Final Report: 1 September 1997 through 31 March 2008. Wilmington, NC; 2008.

[http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/bup\\_report\\_final\\_2008.pdf](http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/bup_report_final_2008.pdf)

First Trimester Exposure to Bupropion in Relation to the Risk of Cardiac Defects. 11 July 2012, Boston University

Şubat 2013

**TEGRETOL VE TRILEPTAL'İN HAMİLELİKTE RECETELENMESİ İLE İLGİLİ HEKİMLERE HATIRLATMA**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Tegretol (karbamazepin) ve Trileptal'in (okskarbazepin) gebelikte kullanımı ile ilgili hekimlere hatırlatma sağlamaktır. 1999'da kurulan Avrupa Anti-Epileptik İlaçlar ve Gebelik Kayıt sistemi (EURAP) tarafından vaka listeleri halinde Novartis'e bildirilen Tegretol (karbamazepin) ve Trileptal'in (okskarbazepin) ciddi gebelik sonuçlarına dair 447 bildirimini de içeren raporların, Novartis tarafından ilaç güvenliliği veri tabanına tek tek vakalar halinde girilmemesi ve Sağlık Otoritelerine hızlandırılmış olarak değil Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları içerisinde bildirilmesi ile ilgili güncelleme yapmayı amaçlamaktadır. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetim Daire Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır.

**Güvenlilik sonuçlarının detayları**

Tablo 1 ve 2'de, anomalinin olmadığı gebelik sonucu sayısı da dahil olmak üzere, genel bir özet yer almaktadır:

**Tablo1: Karbamazepin olgu raporlarının özeti**

Gebelik kategorisi	Anomalisiz gebelik sonuçları	Konjenital anomalili gebelik sonucu	Toplamlar
Doğum sayısı	2268	130	2398
İstemli düşük	43	22	65
Perinatal ölüm	15	6	21
Spontan düşük	167	0	167
Ölü doğum	41	3	44
		161	2695
Anomalisiz toplam gebelik sonucu sayısı (sarı olmayan kutuların toplamı) =			2311

Toplam ciddi advers gebelik sonuçları (sarı kutuların toplamı) = 384

**Tablo2: Okskarbazepin olgu raporlarının özeti**

Gebelik Kategorisi	Anomalisiz Gebelik sonuçları	Konjenital anomalili gebelik sonucu	Toplamlar
Doğum sayısı	393	15	408
İstemli düşük	4	4	8
Perinatal ölüm	3	0	3
Spontan düşük	38	0	38
Ölü doğum	3	0	3
		19	460
Anomalisiz toplam gebelik sonucu sayısı (sarı olmayan kutuların toplamı) =			397

Toplam ciddi advers gebelik sonuçları (sarı kutuların toplamı) = 63

### **Hekime yönelik tavsiyeler hakkında bilgi**

Bu verilerin analizi sonucunda Tegretol ve Trileptal'in yarar/risk değerlendirmesinde herhangi bir değişiklik oluşmamış ve gebelik kategorisi değişmemiştir.

**Tegretol (karbamazepin)** içeren ürünlerin gebelik kategorisi D'dir. Karbamazepin'in, gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

**Karbamazepin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.**

**Trileptal (okskarbazepin)** içeren ürünlerin gebelik kategorisi C'dir. Sınırlı sayıda gebelikten elde edilen veriler, gebelik sırasında kullanılması halinde, okskarbazepinin ciddi doğumsal defektlere (yarık damak v.s.) yol açabileceğini göstermektedir. Hayvan çalışmalarında, maternal toksik doz seviyelerinde embriyo mortalitesinde artış, büyümede gecikme ve malformasyonlar gözlenmiştir.

Eğer okskarbazepin alan kadınlar hamile kalır ya da hamile kalmayı planlarsa veya gebelik esnasında okskarbazepin tedavisi başlatma gereksinimi doğarsa, ilacın sağlayacağı potansiyel yararları karşılık, potansiyel fetal malformasyon riski dikkatle değerlendirilmelidir. Bu durum özellikle gebeliğin ilk üç ayında önemlidir.

Minimum etkin doz verilmelidir. Eğer ilaç ile tedavi kesinlikle gerekli ise ve daha güvenilir bir seçenek yok ise okskarbazepinin yeterli tedaviyi sağlayabilen en düşük dozu verilmelidir.

Doğurganlık yaşında olan kadınlarda, mümkün ise okskarbazepin monoterapi olarak uygulanmalıdır.

Hastalara malformasyon riskinin artabileceği açısından danışmanlık sağlanmalı ve doğum öncesi tarama fırsatı tanınmalıdır.

Etkili bir antiepileptik tedavi gebelik esnasında kesilmemek zorundadır, çünkü hastalığın kötüleşmesi hem anne, hem de fetus için zararlıdır.

Detaylı bilgi için [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinde yayınlı olan karbamazepin ve okskarbazepin içeren ürünlerin kısa ürün bilgilerine bakınız.

### **Raporlama gerekliliği**

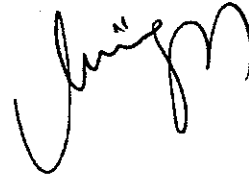
Karbamazepin ve Okskarbazepin reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda Novartis Ürünleri İlaç Sektörü yetkililerine (Tel: 0216 681 20 00, Faks: 0216 681 22 11) ve/veya T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TUFAM, e-posta [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr), Tel: 0312 218 30 00, Faks: 0312 218 35 99) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,



Uzm.Ecz.Zeynep Nefesoğlu

İlaç Güvenliliği Müdürü



Dr.Müge Mert

Bilimsel Operasyonlar Direktörü