



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B.10.0.İEG.0.11.00.06
Konu : TNF alfa blokeri ilaçlar

32205

05 Mayıs 2009

TÜRK TABİPLER BİRLİĞİ
GAZİ MUSTAFA KEMAL BULVARI
ŞEHİT DANIŞ KANLIĞIL SOK. NO:2 KAT:4
MALTEPE / ANKARA

TNF alfa blokeri ilaçlar olan “**Remicade, Enbrel, Humira**” isimli ürünlerle ilgili olarak hazırlanan ve ekte bir örneği tarafınıza gönderilen “Sayın Sağlık Mesleği Mensubu Mektubu” Bakanlığımızca uygun bulunarak, ilgili branş hekimlerine dağıtılmıştır.

Bilginizi rica ederim.

Dr. Hanefi ÖZBEK
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

Eki : 6 sayfa (Sayın Doktor Mektubu)

T. T. Birliği Merkez Konseyi	
Geliş Tarihi	07.05.2009
Geliş No.	1552-2009
Eki	

Wyeth İlaçları A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center
No:100-102 Kat:9 34394 Esentepe
İstanbul-Türkiye

+90 (0) 212 355 90 00 tel
+90 (0) 212 212 76 16 fax
www.wyeth.com.tr

Wyeth

27/04/2009

TNF-alfa Blokerleri İle İlgili Ciddi Güvenlilik Uyarıları

Değerli Hekimlerimiz,

Sizleri, Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa) blokeri ilaçların kullanımına ilişkin, ciddi fungal enfeksiyonları riski üzerine, önemli güvenlik verisiyle ilgili olarak, bilgilendirmek istiyoruz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 4 Eylül 2008 tarihinde resmi internet sayfasında, TNF-alfa blokerlerinin kullanıldığı hastalarda, *Histoplazmoz*, *Koksidiyomikoz* ve *Blastomikoz* türlerini içeren, invazif fungal enfeksiyonlarının ortaya çıkması ile ilgili, bir uyarı yayınlamıştır. FDA, yakın bir tarihte, infliksimab (207 vaka), etanercept (17 vaka) ve adalimumab (16 vaka) alan hastalarda 240 histoplazmoz vakasını gözden geçirmiştir; bu vakaların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), Histoplazmoz fungi türünün yaygın olduğu, Ohio Nehri ve Mississippi Nehri vadilerinde yaşayan kişilerde meydana gelmiştir. Bu vakaların en az 21'inde fungal enfeksiyon tanısı, sağlık mesleği mensupları tarafından başlangıçta konamamış ve fungal enfeksiyon tedavisi gecikmiştir. Tanımlanan yirmibir hastanın onikisi ölmüştür. FDA'ya, ayrıca, TNF-alfa blokeri kullanan hastalarda koksidiyomikoz ve blastomikoza bağlı ölüm de dahil olmak üzere bildirimler yapılmıştır. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, histoplazmoz ve diğer invazif fungal enfeksiyonların, TNF alfa blokeri ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, her zaman kolaylıkla tanınmadığını öne sürmektedir. Bu durum, uygun tedavide gecikmeye neden olmuş ve invazif fungal enfeksiyonu olan hastalardan bazıları ölmüştür.

Onaylandıkları tarihten beri, TNF alfa blokeri ilaçlar olan Cimzia (yalnızca ABD'de onaylı), Enbrel, Humira ve Remicade'e ilişkin prospektüs bilgileri fungal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyon riskine ilişkin bilgileri içermektedir. Bu bulgulara dayanarak, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi TNF alfa blokeri ilaçların üreticilerinden, mevcut prospektüs bilgilerinin ("Uyarılar ve Önlemler" bölümlerinin) fırsatçı fungal enfeksiyonların oluşma riskine ilişkin bilgilerle güçlendirilmesini talep etmiştir. TNF alfa blokeri ilaçların prospektüslerinde, bu risklerin vurgulanması sağlık mesleği mensuplarının söz konusu advers etkileri gözlemlerken daha dikkatli olmalarını ve hastalar açısından çeşitli yarar ve riskleri daha iyi değerlendirmelerini sağlayacaktır.

TNF alfa blokeri ilaçlarla tedavi edilen hastalar aynı zamanda dünyanın endemik mikoz bölgelerinde yaşadıkları için bu enfeksiyonlarla ilişkili vakaların sayısı Amerika Birleşik Devletleri'nin dışında son derece azdır. Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, 2005 yılından beri, çeşitli TNF alfa blokeri ilaçları yakından gözlemlemektedir. Bu konuda "İlaç Güvenliği İzlem Formu" uygulaması halen devam etmektedir.

Wyeth İlaçları A.Ş.

Büyükdere Cad. Mevs Akar Center
No:109-102 Kat:9 34394 Esentepe
İstanbul-Türkiye

+90 (0) 212 265 90 00 tel
+90 (0) 212 212 76 16 fax
www.wyethi.com.tr

Wyeth

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin invazif fungal enfeksiyonlara ilişkin uyarısının ardından Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 10 Ekim 2008 tarihinde her üç TNF alfa blokeri ilacın üreticilerine bir yazı gönderilerek ürün prospektüsünde mevcut "Uyarılar" bölümünün değiştirilmesi talep edilmiştir.

Bu doğrultuda Bakanlığımızın önerdiği değişikliklerin ilave edilmesi ile birlikte mevcut prospektüsümüzün "Uyarılar/Önlemler" bölümü ile "İstenmeyen Etkiler" bölümleri aşağıda belirtildiği şekilde güncellenecektir.

Uyarılar/Önlemler:

"Enbrel kullanımı ile birlikte ciddi enfeksiyonlar, sepsis, tüberküloz ve invazif fungal enfeksiyonlar dahil olmak üzere diğer fırsatçı enfeksiyonlar görüldüğü rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar bakteri, mikobakteri, mantar ve virüslere bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda, belirli bir fungal ve başka fırsatçı enfeksiyonların tanısı konulamamış ve bunun somucunda, uygun tedavinin yapılmasında gecikmeler ve bazı durumlarda ölüm meydana gelmiştir. Hastalar enfeksiyon açısından değerlendirilirken fırsatçı enfeksiyon riski (örn. endemik mikozlara maruz kalma) dikkate alınmalıdır".

İstenmeyen etkiler:

"İnvazif fungal, protozoal, bakteriyel (Listeria ve Legionella dahil) ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar, Enbrel ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen bir veri havuzu setinde, Enbrel alan 15,402 hastada fırsatçı enfeksiyonların toplam insidansı %0.09 bulunmuştur. Maruz kalmaya-uyarlanmış görülme oranı, her 100 hasta-yılı için 0.06 olay'dır. Pazarlama-sonrası deneyimlerde, dünyada görülen fırsatçı enfeksiyonlarla ilgili vaka raporlarının yaklaşık yarısı invazif fungal enfeksiyonlardır. En sık bildirilen fungal enfeksiyonlar Pneumocystis ve Aspergillus'tur. Fırsatçı enfeksiyon gelişen hastalardaki ölümlerin yarısından fazlası, invazif fungal enfeksiyonlara bağlıdır. Fatal sonuçlanan vaka bildirimlerinin çoğu, Pneumocystis pnömonisi, belirlenmemiş fungal enfeksiyonlar ve aspergillozis vakalarıdır".

TNF-alfa blokeri ilaçlar reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlilik uyarılarının dikkate alınmasını ve TNF alfa blokerlerinin kullanımı esnasında advers etki oluşması durumunda Wyeth İlaçları A.Ş ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'nin (e-posta:tufam@iegm.gov.tr, tel: 0312 309 11 41/1192, faks:0312 309 71 18) bilgilendirilmesinin gerektiğini hatırlatırız.

Saygılarımızla,

Wyeth İlaçları A.Ş.


Uzm.Ecz. Emire Yücesoy
Ürün Güvenliği Sorumlusu


Dr. Uğur Tepe
Medikal Direktör



TNF-alfa Blokerleriyle İlgili Ciddi Güvenlik Uyarısı

02 Nisan 2009

Değerli Hekimlerimiz,

Sizleri Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa) blokeri ilaçların kullanımına ilişkin ciddi fungal enfeksiyon riski konusunda önemli güvenlik verisiyle ilgili olarak bilgilendirmek istiyoruz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 4 Eylül 2008 tarihinde resmi internet sayfasında, TNF-alfa blokerlerinin kullanıldığı hastalarda *Histoplazmoz*, *Koksidiyomikoz* ve *Blastomikoz* türlerini içeren invazif fungal enfeksiyonların ortaya çıkması ile ilgili bir uyarı yayınlanmıştır. FDA yakın bir tarihte 240 histoplazmoz vakasını gözden geçirmiştir; bu vakaların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde, Histoplazmoz fungi türünün yaygın olduğu Ohio Nehri ve Mississippi Nehri vadilerinde yaşayan kişilerde meydana gelmiştir. Bu vakaların en az 21'inde fungal enfeksiyon tanısı sağlık mesleği mensupları tarafından başlangıçta konamamış ve fungal enfeksiyon tedavisi gecikmiştir. Bu yirmi bir hastanın on ikisi ölmüştür. FDA'ya ayrıca TNF-alfa blokeri kullanan hastalarda Koksidiyomikoz ve blastomikoza bağlı ölüm de dahil olmak üzere bildirimler yapılmıştır. Birlikte ele alındığında bu veriler histoplazmoz ve diğer invazif fungal enfeksiyonların TNF alfa blokeri ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda her zaman tanınmadığını öne sürmektedir. Bu durum uygun tedavide gecikmelere neden olmuş ve invazif fungal enfeksiyonu olan bazı hastalar ölmüştür.

Onaylandıkları tarihten beri, TNF alfa blokeri ilaçlar olan Humira, Enbrel, Cimzia (yalnızca ABD'de onaylı olan) ve Remicade'e ilişkin prospektüs bilgileri fungal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyon riskine ilişkin bilgileri içermektedir. Bu bulgulara dayanarak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi TNF alfa blokeri ilaçların üreticilerinden mevcut prospektüs bilgilerinin (Uyarılar ve Önlemler bölümlerinin) fırsatçı fungal enfeksiyonların oluşma riskine ilişkin bilgilerle güçlendirilmesini talep etmiştir. TNF alfa blokeri ilaçların prospektüslerinde bu risklerin vurgulanması sağlık mensuplarının söz konusu advers etkileri gözlemlerken daha dikkatli olmalarını ve hastalar açısından çeşitli yarar ve riskleri daha iyi değerlendirmelerini sağlayacaktır.

TNF alfa blokeri ilaçlarla tedavi edilen hastalar aynı zamanda dünyanın endemik mikoz bölgelerinde yaşadıkları için Amerika Birleşik devletleri'nin dışında meydana gelen vaka sayısı son derece azdır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 2005 yılından beri çeşitli TNF alfa blokeri ilaçları yakından gözlemlemektedir. Bu konuda " İlaç Güvenliği İzlem Formu" uygulaması devam etmektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin invazif fungal enfeksiyonlara ilişkin uyarısının ardından Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 10 Ekim



2008 tarihinde üç TNF alfa blokeri ilacın üreticilerine bir yazı gönderilerek ürün prospektüsünde mevcut "Uyarılar" bölümünün değiştirilmesini talep edilmiştir.

Bu doğrultuda Bakanlığımızın uyarısının ilave edilmesi ile birlikte mevcut prospektüsümüzün Uyarılar/Önlemler bölümü şu şekilde revize edilecektir.

Öldürücü, fırsatçı fungal enfeksiyonların ortaya çıkması için zemin oluşturur. Hastada aktif fungal enfeksiyon veya invazif mantar enfeksiyon riski varsa yarar/zarar oranı dikkatle tartılmalıdır.

TNF-alfa blokeri ilaçlar reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve TNF alfa blokerlerinin kullanımı esnasında advers etki oluşması durumunda Abbott Laboratuvarları ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ni (e-posta: tufam@iegm.gov.tr , tel: 0 312 309 11 41 / 1192, fax: 0 312 309 71 18) bilgilendirilmesinin gerektiğini hatırlatırız.

Saygılarımızla

Ecz. Filiz Çevik
Ürün Güvenliği Sorumlusu

Dr. Selin Uçar
Medikal Operasyonlar Müdürü

27/04/2009

TNF-alfa Blokerleri İle İlgili Ciddi Güvenlilik Uyarıları

Değerli Hekimlerimiz,

Sizleri Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa) blokeri ilaçların kullanımına ilişkin ciddi fungal enfeksiyon riski konusunda önemli güvenlilik verisiyle ilgili olarak bilgilendirmek istiyoruz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 4 Eylül 2008 tarihinde resmi internet sayfasında, TNF-alfa blokerlerinin kullanıldığı hastalarda *Histoplazmoz*, *Koksidiyomikoz* ve *Blastomikoz* türlerini içeren invazif fungal enfeksiyonların ortaya çıkması ile ilgili bir uyarı yayınlamıştır. FDA yakın bir tarihte 240 histoplazmoz vakasını gözden geçirmiştir; bu vakaların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde, Histoplazmoz fungi türünün yaygın olduğu Ohio Nehri ve Mississippi Nehri vadilerinde yaşayan kişilerde meydana gelmiştir. Bu vakaların en az 21'inde fungal enfeksiyon tanısı, sağlık mesleği mensupları tarafından başlangıçta konamamış ve fungal enfeksiyon tedavisi gecikmiştir. Bu yirmi bir hastanın on ikisi ölmüştür. FDA'ya ayrıca TNF-alfa blokeri kullanan hastalarda koksidiyomikoz ve blastomikoza bağlı ölüm de dahil olmak üzere bildirimler yapılmıştır. Birlikte ele alındığında bu veriler histoplazmoz ve diğer invazif fungal enfeksiyonların TNF alfa blokeri ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda her zaman tanınmadığını öne sürmektedir. Bu durum uygun tedavide gecikmelere neden olmuş ve invazif fungal enfeksiyonu olan bazı hastalar ölmüştür.

Onaylandıktan tarihten beri, TNF alfa blokeri ilaçlar olan Humira, Enbrel, Cimzia (yalnızca ABD'de onaylı olan) ve Remicade'e ilişkin prospektüs bilgileri fungal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyon riskine ilişkin bilgileri içermektedir. Bu bulgulara dayanarak, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi TNF alfa blokeri ilaçların üreticilerinden mevcut prospektüs bilgilerinin (Uyarılar ve Önlemler bölümlerinin) fırsatçı fungal enfeksiyonların oluşma riskine ilişkin bilgilerle güçlendirilmesini talep etmiştir. TNF alfa blokeri ilaçların prospektüslerinde bu risklerin vurgulanması sağlık mesleği mensuplarının söz konusu advers etkileri gözlemlerken daha dikkatli olmalarını ve hastalar açısından çeşitli yarar ve riskleri daha iyi değerlendirmelerini sağlayacaktır.

TNF alfa blokeri ilaçlarla tedavi edilen hastalar aynı zamanda dünyanın endemik mikoz bölgelerinde yaşadıkları için Amerika Birleşik Devletleri'nin dışında meydana gelen vaka sayısı son derece azdır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 2005 yılından beri çeşitli TNF alfa blokeri ilaçları yakından gözlemlemektedir. Bu konuda "İlaç Güvenliği İzlem Formu" uygulaması devam etmektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin invazif fungal enfeksiyonlara ilişkin uyarısının ardından Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 10 Ekim 2008 tarihinde üç TNF alfa blokeri ilacın üreticilerine bir yazı gönderilerek ürün prospektüsünde mevcut "Uyarılar" bölümünün değiştirilmesi talep edilmiştir.

Bu doğrultuda Bakanlığımızın uyarısının ilave edilmesi ile birlikte mevcut prospektüsümüzün Uyarılar/Önlemler bölümü şu şekilde revize edilmiştir.

TNF blokerleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmektedirler. İnflksimab ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümcül olmak üzere sepsis ve pnömoni dahil tüberküloz, bakteriyel enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir.

Remicade tedavisi altında yeni enfeksiyon gelişen hastalar yakından takip edilmeli ve tam diagnostik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Hastada yeni ciddi enfeksiyon veya sepsis gelişmesi durumunda Remicade uygulaması sona erdirilmeli ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar uygun bir antimikrobiyal veya antifungal tedavi uygulanmalıdır. Histoplazmoz, koksiidiomikoz veya blastomikoz gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat eden hastalarda Remicade tedavisi başlatılmadan önce inflksimab'ın yarar/zarar oranı dikkatle tartışılmalıdır.

TNF-alfa blokeri ilaçlar reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve TNF alfa blokerlerinin kullanımı esnasında advers etki oluşması durumunda ilgili firmaların ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'nin (e-posta:tufam@iegm.gov.tr, tel: 0312 309 11 41/1192, faks: 0312 309 71 18) bilgilendirilmesinin gerektiğini hatırlatırız.

Saygılarımızla,


Ecz. Elvan Gediz
Ürün Güvenliği Sorumlusu


Dr. Yıldırım Tanrıver
Medikal Direktör