



## TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ MERKEZ HEYETİ



Sayı : 42.A.00/

Ankara,

Konu : Tecentriq (atezolizumab), Xeljanz (tofacitinib) ve Aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin, neomisin) ile İlgili Hazırlanan Doktor Bilgilendirme Mektupları Hakkında

### BÖLGE ECZACI ODASI YÖNETİM KURULU BAŞKANLIĞINA

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından, sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenilirliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmalarını sağlamak amacıyla yürütülen mektup dağıtılması uygulaması kapsamında,

"**Tecentriq (atezolizumab): şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) riski**", "**Xeljanz (tofacitinib): TNF-Alfa inhibitörleri tedavisine kıyasla tofacitinib kullanımıyla artan majör advers kardiyovasküler olaylar ve maligniteler (Melanom Dışı Deri Kanserleri Hariç) riski**" ile "**Aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin ve neomisin): mitokondriyal mutasyonları olan hastalarda artmış sağırılık riski**" başlıkları ile dağıtımı Kurum tarafından onaylanan doktor bilgilendirme mektuplarının Birliğimiz tarafından duyurulması istenmektedir.

İlgili Kurum yazısı ve doktor bilgilendirme mektupları yazımız ekinde yer almakta olup, bilgilerinizi ve konu hakkında üyelerinizin bilgilendirilmesini saygılarımla rica ederim.

Ecz.Arman ÜNEY  
Genel Sekreter

EKLER :

TİTCK'nın 09.04.2021 Tarih ve E-54398317-510.01.10-398175 Sayılı Yazısı (7 Sayfa)

Evrakı Doğrulamak İçin : [https://dys.teb.org.tr/enVision/validate\\_doc.aspx?V=BENN44DNT](https://dys.teb.org.tr/enVision/validate_doc.aspx?V=BENN44DNT)

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

Mustafa Kemal Mah. 2147. Sk. No: 3 06510 Çankaya/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-54398317-510.01.10-398175  
Konu : Sayın Doktor Mektupları Hk.

NORMAL  
09.04.2021

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ  
Mustafa Kemal Mah. 2147 Sokak No:3 06510  
ÇANKAYA/ANKARA

Sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla mektup dağıtılması uygulaması Kurumumuzca yürütülmektedir. Bu doğrultuda, “Xeljanz (Tofacitinib): Tnf-Alfa İnhibitörleri Tedavisine Kıyasla Tofacitinib Kullanımıyla Artan Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar Ve Maligniteler (Melanom Dışı Deri Kanseri Hariç) Riski”, “Tecentriq (Atezolizumab): Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyonlar (SCAR’lar) Riski” ve “Aminoglikozidler (Gentamisin, Amikasin, Tobramisin Ve Neomisin): Mitokondriyal Mutasyonları Olan Hastalarda Artmış Sağırlık Riski” başlıklarıyla dağıtılmaları Kurumumuzca onaylanan ekte yer alan doktor bilgilendirme mektuplarının resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

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

Ek : Tecentriq Mektup (2 sayfa)  
Xeljanz Mektup (2 sayfa)  
Aminoglikozidler Mektup (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır

Belge Doğrulama Kodu: S3k0M0FyS3k0ZmxXRG83RG83Q3NR

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](mailto:halkla.iliskiler@titck.gov.tr) İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





08 Nisan 2021

## ▼ TECENTRİQ (ATEZOLİZUMAB): ŞİDDETLİ KUTANÖZ ADVERS REAKSİYONLAR (SCAR'LAR) RİSKİ

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Tecentriq (atezolizumab) adlı ilaç ile ilgili ortaya çıkan yeni güvenlilik bilgisini sizinle paylaşmaktır. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tabii Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

### Özet

- Tecentriq ile tedavi edilen hastalarda, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) vakalarının da dâhil olduğu Şiddetli Kutanoz Advers Reaksiyonlar (SCAR'lar) rapor edilmiştir.
- Hastalar, şüpheli şiddetli cilt reaksiyonları açısından takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. SCAR'dan şüphelenilmesi durumunda, Tecentriq tedavisi durdurulmalı, hastalar tanı ve tedavi için SCAR konusunda uzman bir hekime yönlendirilmelidir.
- SJS veya TEN tanısının doğrulandığı durumlarda ve herhangi bir grade 4 döküntü/SCAR durumunda, Tecentriq ile tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.
- Diğer immün sistemi uyarıcı kanser ilaçlarıyla, daha önce şiddetli veya hayatı tehdit edici eden SCAR öyküsü bulunan hastalarda, Tecentriq kullanımı değerlendirilirken dikkatli olunması önerilir.

### Güvenlilik Sorunu Üzerine Ayrıntılı Bilgiler

SCAR'lar heterojen immünoloji aracılı ilaç erüpsiyonları sınıfıdır. Nadir olmakla birlikte bu olaylar potansiyel olarak ölümcüldür ve başlıca akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), Stevens-Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) ile eozinofili ve sistemik semptomlar eşliğinde ilaç döküntüsünden (DRESS) oluşur.

Daha önce, SCAR'ların atezolizumab kullanımıyla potansiyel bir ilişkisi olduğu biliniyordu ve sürekli olarak takip ediliyordu. Yakın zamanda yapılan bir analizin total kanıtlarına dayanarak, SCAR'lar, artık atezolizumab için tanımlanmış bir risk olarak düşünülmektedir.

Tecentriq programından alınan verilerle, firma güvenlilik veritabanında kümülatif bir analiz ile 99 vaka tanımlanmış olup, bunlardan 36 SCAR vakası Tecentriq almış hastalarda histopatoloji veya uzman tanısı ile doğrulanmıştır. 17 Mayıs 2020 itibariyle yaklaşık 23,654 klinik çalışma hastası ve pazarlama sonrası düzenlerde 106,316 hasta ürüne maruz kalmıştır. Birleştirilmiş atezolizumab monoterapisi (N=3178) ve kombinasyon tedavisi (N=4371) ile firma sponsorluğunda yürütülen klinik çalışmalardan, şiddetine bakılmaksızın SCAR insidans oranları sırasıyla %0.7 ve %0.6'dur. **Bu oran, atezolizumab monoterapisi alan 77 yaşındaki bir kadın hastada fatal bir TEN vakasını içermektedir.**

Ürün bilgisinde, SCAR'larla ilgili uyarı ve önlem, ilacın bırakılmasıyla ilgili bir yönlendirme ve riskin daha detaylı bir tanımını eklemek üzere kısa süre içerisinde bir güncelleme yapılacaktır.

### **Raporlama Gerekliliği**

Atezolizumab reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlilik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Etabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TÜFAM) (e-posta: tufam@titeck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Roche Müstahzarları San. A.Ş.'ye e-posta istanbul.adversolay@roche.com) veya telefon aracılığı ile (0212 366 90 00) bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

ROCHE MÜSTAHZARLARI SANAYİ A.Ş.

Dr. Mahir Kurt  
Medikal Direktör



Ecz. Seren Selçuk  
Farmakovijilans Yetkilisi



▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

**Pfizer PFE Türkiye**  
Pfizer PFE İlaçlar A.Ş.  
Muallim Naci Cad. No:55  
Ortaköy 34347 İstanbul/Türkiye



**▼ XELJANZ (TOFASİTİNİB): TNF-ALFA İNHİBİTÖRLERİ TEDAVİSİNE KIYASLA TOFASİTİNİB KULLANIMIYLA ARTAN MAJÖR ADVERS KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR VE MALİGNİTELER (MELANOM DIŞI DERİ KANSERLERİ HARİÇ) RİSKİ**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Xeljanz (tofositinib) adlı ilaç ile ilgili ortaya çıkan yeni güvenlik bilgisini sizinle paylaşmaktır. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolç Tabii Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

**Özet:**

- Romatoid artritli hastalarda tamamlanan klinik çalışmanın (A3921133) ön sonuçlarına göre, tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü (TNFi) alan hastalara kıyasla tofositinib kullananlarda majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) ve malignitelerin (melanom dışı deri kanserleri hariç) riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir.
- Tofositinib reçetelemeyen veya tofositinib ile tedaviye devam etmeden önce yarar/risk değerlendirmesi yapılması düşünülmelidir.
- Hastalara, doktorları ile konuşmadan tofositinib almayı bırakmamaları ve herhangi bir soruları ya da endişeleri olduğunda doktorlarına danışmaları önerilmektedir.
- A3921133 çalışmasının sonuçları değerlendirilmeye devam edilmekte olup Xeljanz ürün bilgisine etkisi ve alınacak nihai kararlar, tavsiyeler sizinle paylaşılacaktır.

**Güvenlik Sorunu Üzerine Ayrıntılı Bilgiler:**

Xeljanz, romatoid artrit ve psöriyatik artrit tedavisinde kullanılan bir JAK inhibitörüdür. ORAL. surveyans çalışması (A3921133) geniş (N= 4362) randomize aktif kontrollü bir çalışmaydı ve bu klinik çalışmanın birincil amacı romatoid artriti olan 50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne (protokolde sigara içicisi olmak, yüksek tansiyon, yüksek densiteli lipoprotein [HDL] <40 mg/dL, diyabetes mellitus, koroner arter hastalık öyküsü, prematüre koroner arter hastalığı aile öyküsü, ekstraartiküler RA hastalığı varlığı olarak tanımlanmıştır ki bunlardan bazıları aynı zamanda malignite içinde risk faktörü olarak bilinmektedir) sahip gönüllülerde Xeljanz'ın 2 dozunun (günde 2 kere 5 mg ve günde 2 kere 10 mg) TNFi'ne kıyasla güvenliliğinin incelenmesiydi.

Bu çalışmanın eş birincil sonuçları karar verilmiş majör advers kardiyovasküler olaylar ve karar verilmiş maligniteler (melanom dışı deri kanserleri hariç) olmuştur. Bu klinik çalışmanın tamamlanabilmesi için en az 1500 denek üç yıl boyunca takip edilmiştir. Bu eş birincil sonuçları sonuçlarına göre önceden belirlenmiş non inferiorite kriteri sağlanamamıştır ve klinik çalışma Xeljanz'ın TNFi'ne kıyasla non inferior ("daha kötü değil") olduğunu gösterememiştir. Önde gelen sonuçlara göre bu riskler her iki onaylı doz ve tedavi rejimi (günde 2 kere 5 mg ve sadece ülseratif kolit endikasyonunda geçerli olan günde 2 kere 10 mg) ile de ilişkilidir.

Birincil analiz, karar verilmiş MACE'si olan 135 gönüllü ve karar verilmiş maligniteli (melanom dışı deri kanserleri hariç) 164 gönüllüyü içermektedir. En sık rapor edilen MACE miyokard enfarktüsü olmuştur. En sık rapor edilen malignite (melanom dışı deri kanserleri hariç) akciğer kanseridir. MACE ve malignite için, tüm tedavi gruplarında bilinen risk faktörlerinin (örn: ileri yaş, sigara içme) daha yüksek prevalansta olduğu gönüllülerde bu olayların görülmesi daha yüksek olmuştur.

Ticaret Sicil No: 952769  
Mersis No: 07290561296000 8

[www.pfizer.com.tr](http://www.pfizer.com.tr)

### Karar verilmiş MACE\*

	Tofasitinib 5 mg BID	Tofasitinib 10 mg BID**	Kombine Tofasitinib Dozları	TNFi
Toplam gönüllü sayısı	1455	1456	2911	1451
Risk periyodu*** içerisinde ilk olayın görüldüğü gönüllü sayısı (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
Kişi-yıl	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27
IR (%95 GA) (olay/100 kişi-yıl olan gönüllü sayısı)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HIR (%95 GA) tofasitinib vs TNFi için	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)****	

(\*) Cox proportional hazard model'ine göre

(\*\*) Şubat 2019'da yapılan çalışma modifikasyonu sonucu 10 mg BID tedavi grubu 10 mg BID den 5 mg BID'e geçmiş olan hastaları içerir

(\*\*\*) Risk periyodu tedavinin başlangıcından en son dozdan 60 gün sonrasına kadardır

(\*\*\*\*) Kombine tofasitinib dozlarının TNFi ile birincil karşılaştırması için non-inferiyorite kriteri karşılanmadı çünkü %95 GA'nın üst sınırı önceden belirlenmiş olan non inferiorite kriteri olan 1.8 değerini aşmıştır, yani 1.94 > 1.8

### Karar verilmiş maligniteler, melanom dışı deri kanserleri hariç\*

	Tofasitinib 5 mg BID	Tofasitinib 10 mg BID**	Kombine Tofasitinib Dozları	TNFi
Toplam gönüllü sayısı	1455	1456	2911	1451
Risk periyodu*** içerisinde ilk olayın görüldüğü gönüllü sayısı (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
Kişi-yıl	5491.48	5311.71	10803.19	5482.30
IR (%95 GA) (olay/100 kişi-yıl olan gönüllü sayısı)	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HIR (%95 GA) tofasitinib vs TNFi için	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)****	

(\*) Cox proportional hazard model'ine göre

(\*\*) Şubat 2019'da yapılan çalışma modifikasyonu sonucu 10 mg BID tedavi grubu 10 mg BID den 5 mg BID'e geçmiş olan hastaları içerir

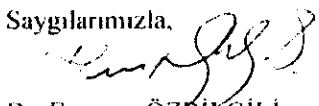
(\*\*\*) Risk periyodu tedaviye maruz kalmaya bakılmaksızın tüm var olan takipleri içermektedir


(\*\*\*\*) Kombine tofasitinib dozlarının TNFi ile birincil karşılaştırması için non-inferiyorite kriteri karşılanmadı çünkü %95 GA'nın üst sınırı önceden belirlenmiş olan non inferiorite kriteri olan 1.8 değerini aşmıştır, yani 2.09 > 1.8

### Bildirim gerekliliği

Tofasitinib reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlilik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TÜFAM) (e-posta: [tufam@itic.gov.tr](mailto:tufam@itic.gov.tr); faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

  
Dr. Egemen ÖZBİLGİLİ  
Medikal Direktör  
Pfizer PFE İlaçları

  
Uzm. Dr. Sultan Elif Dinçel  
Ülke Ürün Güvenliliği Lideri  
Pfizer PFE İlaçları

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu ilaç için yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporların yapılması, hasta yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Ticaret Sicil No: 952769  
Menşei No: 0729055-296000-8

[www.pfizer.com.tr](http://www.pfizer.com.tr)



09 Nisan 2021

**AMİNOGLİKOZİDLER (GENTAMİSİN, AMİKASİN, TOBRAMİSİN ve NEOMİSİN):  
MİTOKONDİRİYAL MUTASYONLARI OLAN HASTALARDA ARTMIŞ SAĞIRLIK  
RİSKİ**

Sayın Doktor,

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

**Özet**

- Aminoglikozid kullanımı nadir olarak ototoksisiteye yol açabilmektedir. Bazı veriler mitokondriyal mutasyonlu özellikle **m.1555A> G mutasyonu** olan hastalarda artmış ototoksisite riskini göstermiştir (hastanın serum aminoglikozid düzeylerinin önerilen aralıkta olduğu vakalar da dâhil olmak üzere).
- Bu mitokondriyal mutasyonlar nadirdir ve gözlenen artmış ototoksik etkinin penetrasyonu bilinmemektedir.
- Bu nedenle, aşağıdaki önlemler alınmıştır:
  - Özellikle aminoglikozidlerle tekrarlayan veya uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda genetik test ihtiyacını göz önünde bulundurun, ancak test için acil tedaviyi geciktirmeyin.
  - Duyarlı mutasyonları olan hastalarda reçeteleme kararları verirken, mevcut alternatif seçeneklere karşı aminoglikozid tedavisine olan ihtiyacı göz önünde bulundurun.
  - Ototoksisite dâhil olmak üzere advers olay risklerini en aza indirmek için, tüm hastalara böbrek fonksiyonunun (serum kreatinin, kreatinin klirensi) ve işitme fonksiyonunun yanı sıra karaciğer ve laboratuvar parametrelerinin sürekli izlenmesi (tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında) önerilir. Ek risk faktörleri olan hastalarda işitsel, vestibüler ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi özellikle gereklidir.
  - Bilinen mitokondriyal mutasyonları veya ailelerinde ototoksisite öyküsü olan hastaların, bir aminoglikozid almadan önce doktorlarını veya eczacılarını bilgilendirmeleri tavsiye edilir.

**Güvenlilik endişesi üzerine ayrıntılı bilgiler**

Aminoglikozidler, geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerdir. Bu grup; gentamisin, amikasin, tobramisin ve neomisini içerir. Aminoglikozidler için dar bir terapötik pencere vardır ve bunların kullanımı nefrotoksisite ve ototoksisite dâhil olmak üzere toksisiteye neden olabilir, bu da **kalıcı işitme kaybıyla** sonuçlanabilir. Bu etki, tedavinin dozu ve süresiyle ilişkilidir ve böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği ile şiddetlenir ve daha olasılıkla yaşlılarda ve yeni doğan bebeklerde görülür.

2020 yılında, mitokondriyal mutasyonların aminoglikozidlerle ototoksisite riski üzerindeki etkisi hakkında duyulan endişeleri takiben bir güvenlilik incelemesi gerçekleştirilmiştir. Aminoglikozid verilen **m.1555A> G mutasyonu** olan hastalarda artmış sağırılık riskini gösteren yayınlanmış birkaç epidemiyolojik çalışma belirlenmiştir. Ayrıca önerilen serum seviyeleri dâhilinde aminoglikozid kullanımı ile **m.1555A> G hastalarında sağırılık vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalar, annede sağırılık öyküsü veya mitokondriyal mutasyonlar veya her ikisi ile ilişkilendirilmiştir.**



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

Neomisin veya topikal gentamisin, amikasin veya tobramisin preparatları ile hiçbir vaka tanımlanmamasına rağmen, ortak bir etki mekanizmasına dayanarak, neomisin ve toksisite bölgesine (kulak) uygulanan diğer aminoglikozidlerin benzer bir etki potansiyeli vardır.

m.1555A> G mutasyonu, genel popülasyonda tahmini prevalansı % 0,2 olan en yaygın mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonudur. Mutasyon, sensörinöral sağırlıkla ilişkilidir ve anneden geçen sağırlığı olan ailelerde ortaya çıkar.<sup>1</sup>

Klinisyenler, annede sağırlık veya mitokondriyal mutasyonlar veya her ikisi de olan ve aminoglikozid tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda mitokondriyal mutasyon taramasına ilişkin güncel uygulamaları takip etmelidir. Ototoksisite riskinin arttığı, tekrarlayan veya uzun süreli aminoglikozid tedavisi gerektiren hastalarda özellikle genetik tarama uygun olabilir.

İncelemeler<sup>1,2,3,4</sup>, mitokondriyal mutasyonlara sahip olmak ve aminoglikozid kullanımı ile artmış sağırlık riski arasında bir ilişki olduğunu bildiren dört anahtar epidemiyolojik çalışmaya odaklanmıştır. Ek olarak, tıbbi literatürden bu toksisiteyi gösteren 10 vaka raporu belirlenmiştir. Bu kanıt ayrıca, mutasyona uğramış mitokondriyal ribozomun bakteriyel ribozoma daha çok benzediği ve aminoglikozidler için bir bağlanma yeri sağlayabildiğini makul bir biyolojik mekanizma ile desteklenmektedir; bu etki biyokimyasal testlerde gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, mitokondriyal mutasyonların nadir olması nedeniyle zayıf istatistiksel güce sahip olsa da sistemik absorpsiyonlu veya toksisite yerinde (kulak) uygulanan aminoglikozid ürünleri için ürün bilgilerini güncellemek için kanıtların yeterli olduğu düşünülmektedir.

Her ilacın ürün bilgisinde, dozlama konuları ve toksisite eşikleri için öneriler bulunmaktadır.

### **Raporlama gerekliliği**

Aminoglikozid (Gentamisin, Amikasin, Tobramisin ve Neomisin) içeren ilaçlar reçete edilirken yukarıda belirtilen hususlara dikkat edilmesi ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

### **Kaynaklar:**

- 1.Göpel W and others. 'Mitochondrial mutation m. 1555A> G as a risk factor for failed newborn hearing screening in a large cohort of preterm infants'. BMC Pediatrics 2014; volume 14; number 210 (viewed 1 May 2020).
- 2.Ealy M and others. 'The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced sensorineural hearing loss in an NICU population'. Laryngoscope 2011; volume 121; pages 1184–86 (viewed 1 May 2020).
- 3.Estivill X and others. 'Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides'. The American Journal of Human Genetics 1998; volume 62; pages 27–35 (viewed 1 May 2020).
- 4.Johnson RF and others. 'Genetic mutations and aminoglycoside-induced ototoxicity in neonates'. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; volume 142; pages 704–07 (viewed 1 May 2020).
- 5.Gao Z and others. 'Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside-induced ototoxicity'. Journal of Otolology 2017; volume 12; pages 1–8 (viewed 1 May 2020).