

Psikiyatride Sık Kullanılan İlaçların Kısa Ürün Bilgisinde ve Kullanma Talimatında Yazılı Araç Makine Kullanımı Uyarılarının İncelenmesi

Investigation of Warnings Regarding Driving and Machine Use in Summary of Product Characteristics and Patient Information Leaflets of Drugs Frequently Used in Psychiatry

Dilara Bayram, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada psikiyatride sıklıkla kullanılan ve santral sinir sistemine yönelik istenen ve istenmeyen etkileri bulunan belirli ilaçların kısa ürün bilgisi (KÜB) ve kullanma talimatında (KT) araç ve makine kullanımına dair uyarıların yer alma durumlarının incelenmesi amaçlandı.

Metot: Türkiye genelinde psikiyatride sık kullanıldığı bildirilen on ilacın güncel KÜB/KT'lerinin ayrıntıları incelendi. İlaçların KÜB'lerinde "Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler", KT'lerinde ise "Araç ve makine kullanımı" başlıkları altında yazılı bilgiler standart değerlendirme ölçütleri kullanılarak en az iki farklı zaman diliminde değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada toplam 409 jenerik müstahzarın KÜB/KT'si incelendi. Bu müstahzarların %80,2'sinde KÜB/KT'lerdeki ilgili uyarılar orijinallerindeki ile tam benzerlik gösterirken, KÜB/KT'lerde sırasıyla %8,3 ve %8,1 oranında orijinallerine kıyasla "majör farklılık" bulundu. Bu "majör farklılığı" KÜB'ünde barındıran etkin maddelerin venlafaksin (%47,8), risperidon (%34,0), sertraline (%22,2) ve paroksetin (%5,6) olduğu, KT'sinde barındıranların ise paroksetin (%72,2), mirtazapin (%52,0), sertraline (%22,2) ve venlafaksin (%13,0) olduğu saptandı. KÜB'de yer alan uyarıların KT'ye ne ölçüde yansıtıldığına ilişkin yapılan incelemede, paroksetin dışında tüm etkin maddelere ait jeneriklerin her birinin KÜB/KT'lerinin kendi içinde uyumlu olduğu saptandı.

Sonuç: Araç ve makine kullanımı uyarıları bakımından her ne kadar KÜB ile KT arasında genel olarak uyum görülse de, incelenen azımsanmayacak oranda ilacın orijinalinin KÜB/KT'lerinde yazılı uyarı bilgilerinin bunların jenerik müstahzarlarının KÜB/KT'lerindekilerden farklılıklar gösterdiği dikkati çekmektedir. Çalışmada elde edilen tespitler, KÜB/KT'deki bilgi içeriklerinin standardizasyonu konusunda daha titiz bir yaklaşım ihtiyacına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antidepresan, Antipsikotik, Jenerik, Kısa ürün bilgisi, Kullanma talimatı

Geliş Tarihi: 24.05.2019

Kabul Tarihi: 02.10.2019

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate details of warnings about effects on ability to drive and use machines in the summary of product characteristics (SmPC) and patient information leaflet (PIL) of the drugs that are frequently used in psychiatry and have expected and undesirable effects in central nervous system.

Methods: Current SmPCs/PILs of the ten most commonly prescribed drugs in Turkey were examined in detail. The information under the subheadings of "effects on ability to drive and use machines" in SmPC and "driving and using machines" in PILs was assessed in at least two different time periods via standard evaluation criteria.

Results: SmPCs/PILs of 409 generic drugs were examined. While 80.2% of these generics had same warnings as their reference drugs, major differences were found in 8.3% of SmPCs and 8.1% of PILs, compared to that of originals. The active ingredients with major differences in SmPCs included venlafaxine (47.8%), risperidone (34.0%), sertraline (22.2%), and paroxetine (5.6%) whereas those having major differences in their PILs were paroxetine (72.2%), mirtazapine (52.0%), sertraline (22.2%) and venlafaxine (13.0%). Except paroxetine, all examined active ingredients were found to have consistent SmPCs and PILs in their warnings about driving and machine use.

Conclusion: Although SmPCs/PILs of examined drugs overall seem compatible regarding the warnings of driving and machine use, it is noteworthy that warnings in SmPCs/PILs of considerable amount of reference drugs differed from their generics. The study findings indicate the need for a more rigorous approach to the standardization of the content within the SmPCs/PILs.

Key Words: Antidepressant, Antipsychotic, Generic, Summary of product characteristics, Patient information leaflet

Received: 05.24.2019

Accepted: 10.02.2019

ORCID ID: D.B. 0000-0001-7037-353X, V.A. 0000-0002-8511-6349, A.A. 0000-0002-8593-0818

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Prof. Dr. Ahmet AKICI, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D., İstanbul, Türkiye E-posta: aakici@marmara.edu.tr

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.10>

GİRİŞ

İlaç müstahzarlarına ait bilgilendirme kaynaklarının olabildiğince standart bilgileri içermesi beklenir. Bu bakımdan ilaçların sırasıyla sağlık çalışanlarını ve hastaları bilgilendirmesi odaklı dokümanlar olan kısa ürün bilgisi (KÜB) ve kullanma talimatı (KT) içeriklerinde yer alan bilgilerin her bir müstahzar arasında azami ölçüde uyumlu olması gerekir. KÜB’de yer alan ayrıntılı bilgilerin tamamını içermemekle birlikte, KÜB’ün hastaların/kullanıcının anlayabileceği yeterlilikteki kısmı, açık ve uyumlu bir şekilde KT’ye de yansıtılmalıdır (1-4). Sağlık otoriteleri, tüm bu işlemlerde standartların korunabilmesi ve muhataplarına gereken bilginin iletilebilmesi için çeşitli düzenlemelere gitmekte ve ilaç endüstrisinin hazırlamış olduğu bu bilgi kaynaklarının uygunluğunu ve varsa düzeltilmesini sağlamaya çalışmaktadırlar. Türkiye, ilaç bilgilerini tüm muhataplar için uzun yıllar tek bir evrakta “prospektüs” adı altında sunarken, bu uygulamayı 2005 yılında Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ile değiştirmiş yerine KÜB ve KT düzenlemesini getirmiştir (5). Bu kapsamda mevcut beşeri tıbbi ürünlere ait KÜB ve KT içeriklerinin evrensel standartlara taşınması ve uyumlu hale getirilmesine çalışılmaktadır. Ülkemizde söz konusu işlemlerin ne düzeyde başarılı olduğunu inceleyen literatüre yansıyan içerik bilgisi odaklı ayrıntılı çalışmaya rastlanmamıştır.

İlaç kullanımının beklenen yararlarının yanı sıra beklenen veya beklenmeyen bazı advers etkileri de bulunmaktadır. Bunlar arasında çeşitli mekanizmalara bağlı olarak meydana gelebilen halsizlik, hipotansiyon, ataksi, sedasyon, senkop, bilinç bulanıklığı vb. advers etkiler araç ve makine kullanımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (6). Araç ve makine kullanımı toplumda iş hayatını, sosyal ve günlük yaşamı kolaylaştıran ve giderek daha fazla yer tutan faaliyetlerdir. Bu nedenle, yeni ilaç geliştirme sürecinde ilaç adayının araç ve makine kullanımı üzerine olan etkisi araştırılır. İlaçlar güvenli sürüş için gerekli olan görsel, bilişsel ve/veya motor fonksiyonları etkileyebilir. Bu etkiler arasında uyuklama, bulanık görüş, baş dönmesi, yavaş hareket etme, bayılma, odaklanamama/dikkat eksikliği, mide bulantısı vb. etkiler bulunmaktadır. Araç ve makine kullanırken tehlikeli olabilecek ilaçlar arasında merkezi sinir sistemi üzerinde etkisi olan benzodiazepinler ve diğer anksiyolitikler, bazı antidepresanlar, antihistaminikler ve opioidler ön sıralarda yer almaktadır (6-10).

İlaç kullanımı nedeniyle meydana gelebilecek araç ve makine kazalarının azaltılması, halk sağlığını koruma öncelikleri arasında yer alır. Bu nedenle ilaçların araç ve makine kullanımını nasıl etkilediğini öğrenmek ve bu konuda hastalar, hekimleri, ilaç üreticilerini, idare ve yargı mercilerini ve halkı bilgilendirmek önemli bir güvenlik tedbiridir (11,12). İlaçların araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi KÜB’de “araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler” ve KT’de ise “araç ve makine kullanımı” başlıkları altında değerlendirilir. KÜB’de bulunan bu bölüm, tıbbi ürünün farmakodinamik/farmakokinetik profili, ilacın sürüş/yol güvenliği ve makine kullanımı üzerindeki etkisi hakkında bilgi sağlamalıdır. KT ise ilgili ilacın araç ve makine kullanımı üzerinde oluşturabileceği potansiyel risk hakkında hastaya bilgi sunmalı/uyarıda bulunmalıdır. Araç ve makine kullanımı ile ilgili uyarıların aynı içerikteki müstahzarların KÜB’lerinde benzer şekilde ifade edilmesi gerekir. İlgili benzerlik koşulu bu ürünlerin KT’leri için de aranır. Buna ilaveten, bir ilaç için yapılan söz konusu uyarıların içerik uyumunu kaybetmeksizin uygun bir ifade ile o ilacın KÜB’ü ile KT’si arasında da tutarlı olması gerekir (1-3).

Bu çalışmada psikiyatride sıklıkla kullanılan ve santral sinir sistemini etkilediği bilinen belirli ilaçların KÜB ve KT’lerinde araç ve makine kullanımına dair uyarıların yer alma durumlarının ve her bir ilaç özelinde ilgili bilgilerin birbirleri ile uyumlarının incelenmesi amaçlandı.

METOT

Bu çalışmada Türkiye genelinde psikiyatride sık kullanıldığı bildirilen (13) ilk on ilacın (essitalopram, sertraline, ketiapin, duloksetin, venlafaksin, paroksetin, fluoksetin, olanzapin, risperidon ve mirtazapin) orijinal ve jenerik müstahzarlarının Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna (TİTCK) kayıtlı güncel KÜB ve KT’lerinin ayrıntıları incelendi. İlaçların KÜB’lerinde “araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler”, KT’lerinde ise “araç ve makine kullanımı” başlıkları

altında yazılı bilgiler standart değerlendirme ölçütleri kullanılarak bir uzman eczacı tarafından en az iki farklı zaman diliminde olmak üzere değerlendirildi. Bu işlem sırasında yorum gücünü yaşanması halinde iki farklı farmakoloji uzmanından görüş alınarak değerlendirme tamamlandı. Bu işlemler 11-25 Mart 2019 tarih aralığında TİTCK’ye kayıtlı olan en güncel KÜB ve KT’ler kullanılarak gerçekleştirildi.

Her bir ilacın KÜB ve KT’sindeki araç ve makine kullanımına ilişkin yazılı ifadeler orijinal müstahzar referans alınarak jeneriklerindekiyle benzerlik/farklılık düzeyleri değerlendirildi. Buna göre “cümle sayısı”, “cümle yüklemi”, “kelime sayısı”, “aynı ifade için kullanılmış olan sözcük çeşitliliği” ve “ifadelerin birbiriyle benzerlik durumu” özelinde ölçütler oluşturularak değerlendirildi. İlaçlar arasındaki karşılaştırmalarda kelime sayısı hariç bu parametrelerin her birinde karşılaşılan farklılıkların her biri “1”er puan olarak kabul edildi. Kelime sayısındaki farklılıkta ise ilişkili ifadelerde geçen toplam kelime sayısının %10’u ve katları şeklinde yapılan incelemede her bir %10’luk artış diliminde, puanlamaya “1”er puan eklendi. Buna göre tüm inceleme işlemi sonucunda toplam ≤ 5 puan değerindeki farklılıklar, “minör”; > 5 puan değerindeki farklılıklar ise “majör” olarak belirlendi. Bu işlemler her bir müstahzarın farklı miktarda etkin madde içeren (yitilik) formları arasında olası farklılıklar açısından da yapıldı. Her bir müstahzarın KÜB’ünde bulunan araç ve makine kullanımına ilişkin uyarıların söz konusu ürünlerin KT’sinde uygun şekilde ifade edilip edilmediği incelendi. KÜB ile KT arasındaki uyuma dair bu işlem her bir müstahzarın farklı yitilikleri için de tekrarlandı.

KÜB ve KT’sinde majör fark saptanan ilaçlar özelinde majör farkın oluşmasında yukarıda belirtilen parametrelerden hangilerinin belirleyici olduğuna dair ayrıntılı incelemede bulunuldu. Her bir etkin maddeyi içeren ilaçlar arasında jenerik sayısı “ ≤ 10 olanlar” (bu grup aynı zamanda farklı “yitilik ve form sayısı” bakımından 30’dan az sayıda olan ilaçları ifade etmektedir) ve “ > 10 olanlar” (bu grup aynı zamanda farklı “yitilik ve form sayısı” bakımından 30 ve üstü sayıda olan ilaçları ifade etmektedir) şeklinde iki grupta incelendi. Bu iki grup arasında minör farklar ve majör farkların görülme oranları karşılaştırıldı.

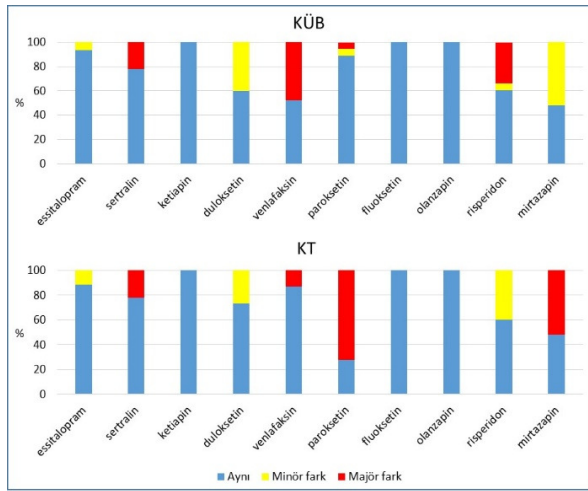
İstatistiksel analizler GraphPad Prism 5.0 programı ile yapıldı. Veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı, tip 1 hatanın %5’in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

İncelemeye dahil edilen 10 etkin maddeyi kapsayan psikiyatri ilaçlarının Türkiye’de 10 orijinal ürüne ait farklı “yitilik ve form”daki toplam 409 jenerik müstahzarının bulunduğu ve bunların 37 farklı firmanın ruhsatına sahip ürün (127 farklı ticari isimde) olduğu saptandı. Bu ürünlerin KÜB ve KT’sinde beyan edilen araç ve makine kullanımına ilişkin uyarılar incelendiğinde, 10 ilacın 3’üne (ketiapin, fluoksetin ve olanzapin) ait tüm jenerik müstahzarlarının KÜB ve KT’lerinin her bir etkin maddenin orijinal müstahzarlarındaki ile tamamen aynı olduğu belirlendi. Bu ilaçların ruhsat sahibi firma sayısı 26 idi ve bunlar incelemeye alınan tüm ürünlerin %44,0’ünü (n=180) oluşturmaktaydı. Bunlar dışında kalan 7 ilacın farklı jeneriklerinde söz konusu tam benzerlik bulunan müstahzar sayısı 148 idi. Buna göre 10 etkin maddeye ait toplam 409 jenerik müstahzarından 328’inde (%80,2) KÜB ve KT’lerin orijinallerinininkiyle tam benzerlik gösterdiği saptandı. Orijinal ilaca göre jeneriklerinin KÜB’ünde majör fark belirlenen etkin maddelerin venlafaksin (%47,8), risperidon (%34,0), sertraline (%22,2) ve paroksetin (%5,6) olduğu saptandı. Bu ilaçların ruhsat sahibi firma sayısı 11 idi ve bunlar incelemeye alınan tüm ürünlerin %8,3’ünü (n=34) oluşturmaktaydı. KT’sinde majör fark bulunanlar ise paroksetin (%72,2), mirtazapin (%52,0), sertraline (%22,2) ve venlafaksin (%13,0) idi. Bu ilaçların ruhsat sahibi firma sayısı 12 idi ve bunlar incelemeye alınan tüm ürünlerin %8,1’ini (n=33) oluşturmaktaydı. KÜB’ünde minör fark olan etkin maddelerin mirtazapin (%52,0), duloksetin (%40,0), essitalopram (%6,5), risperidon (%5,6) ve paroksetin (%5,6) olduğu saptandı. KT’sinde minör fark bulunanlar ise risperidon (%39,6), duloksetin (%26,7) ve essitalopram (%11,3) idi (Tablo 1 ve Şekil 1).

Tablo 1. Psikiyatri ilaçları müstahzarları arasında KÜB/KT bilgilerinde saptanan “minör” ve “majör” farklılıkların ve bu bilgilere ilişkin her bir müstahzarın KÜB ve KT’si arasındaki uyumun dağılımı.

Etkin (n)	Madde	Jenerik Farklı isimdeki müstahzar sayısı	Farklı yitilik ve form sayısı	Araç ve Makine Kullanımı Bilgileri								KÜB/KT uyumu							
				KÜB		Minör fark ≤5		Majör fark >5		KT		Minör fark ≤5		Majör fark >5		Uyumlu		Uyumsuz	
				Aynı n	%	n	%	n	%	Aynı n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Essitalopram	24	62	58	93,5	4	6,5	0	0	55	88,7	7	11,3	0	0	62	100,0	0	0	
Sertralin	10	18	14	77,8	0	0	4	22,2	14	77,8	0	0	4	22,2	18	100,0	0	0	
Ketiapin	16	82	82	100,0	0	0	0	0	82	100,0	0	0	0	0	82	100,0	0	0	
Duloksetin	16	30	18	60,0	12	40,0	0	0	22	73,3	8	26,7	0	0	30	100,0	0	0	
Venlafaksin	8	23	12	52,2	0	0	11	47,8	20	87,0	0	0	3	13,0	23	100,0	0	0	
Paroksetin	8	18	16	88,8	1	5,6	1	5,6	5	27,8	0	0	13	72,2	1	5,6	17	94,4	
Fluoksetin	5	6	6	100,0	0	0	0	0	6	100,0	0	0	0	0	6	100,0	0	0	
Olanzapin	18	92	92	100,0	0	0	0	0	92	100,0	0	0	0	0	92	100,0	0	0	
Risperidon	12	53	32	60,4	3	5,6	18	34,0	32	60,4	21	39,6	0	0	53	100,0	0	0	
Mirtazapin	10	25	12	48,0	13	52,0	0	0	12	48,0	0	0	13	52,0	25	100,0	0	0	

**Şekil 1.** Psikiyatri ilaçları müstahzarları arasında KÜB/KT bilgilerinde saptanan “minör” ve “majör” farklılıkların yüzde dağılımları.

Araç ve makine kullanımına dair KÜB’de yer alan uyarıların KT’ye ne ölçüde yansıtıldığına ilişkin yapılan incelemede, paroksetin dışında tüm etkin maddelere ait jeneriklerin tamamının KÜB ve KT’lerinin kendi içinde uyumlu olduğu saptandı. Paroksetin içeren ürünlerin biri dışındaki hiçbirinin müstahzarında KÜB’de geçen “paroksetin ve alkolün birlikte alınması önerilmemektedir” ifadesinin KT’de yer almadığı tespit edildi. Bu eksikliğin paroksetinin orijinal müstahzarında da bulunduğu belirlendi (Tablo 1).

Majör fark incelemesinde kullanılan beş ölçütten üçünün (“kelime sayısı”, “sözcük çeşitliliği” ve “ifadelerin benzerliği”), KÜB’leri arasında majör fark bulunan sertralin, venlafaksin, paroksetin ve risperidonun jenerik müstahzarlarının tümünde söz konusu farkın saptanmasında rol oynadığı belirlendi. Majör fark ölçütlerinden “cümle sayısı”nın risperidon hariç diğer tüm ilaçlarda; “cümle yüklemi”nin ise venlafaksin ve risperidon hariç diğerlerinde söz konusu farkın oluşmasından sorumlu olduğu görüldü. KT’inde majör fark bulunan ilaçların (sertralin, venlafaksin, paroksetin ve mirtazapin) müstahzarlarında “cümle sayısı” hariç diğer ölçütlerin rol oynadığı bulundu. “Cümle sayısı”nın ise diğer ilaçların tümünde majör fark oluşumunda rol almasına karşın, paroksetinde 13 müstahzarın 2’sinde (%15,4) majör fark oluşumuna katkı sağladığı belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. KÜB ve KT'lerde saptanan majör farklarda etkili olan parametrelerin dağılımı.

Majör fark maddeler (n)	saptanan etkin	Majör farka yol açan parametreler				
		Cümle sayısındaki farklılık n (%)	Kelime sayısındaki farklılık n (%)	Cümle yüklemdeki farklılık n (%)	Sözcük çeşitliliğindeki farklılık n (%)	İfadelerin benzerliğindeki farklılık n (%)
KÜB	Sertralin (4)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
	Venlafaksin (11)	11 (100,0)	11 (100,0)	0	11 (100,0)	11 (100,0)
	Paroksetin (1)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
	Risperidon (18)	0	18 (100,0)	0	18 (100,0)	18 (100,0)
KT	Sertralin (4)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
	Venlafaksin (3)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
	Paroksetin (13)	2 (15,4)	13 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)
	Mirtazapin (13)	13 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)

Etkin maddelerin KÜB ve KT'lerinde araç ve makine kullanımına dair uyarıların içeriğinde saptanan "majör" ve "minör" farklılıklar, ürünlerin varolan müstahzar sayılarına göre karşılaştırıldı. Jenerik sayısı ">10 olanlar"a kıyasla "≤ 10 olan" grupta hem KÜB (sırasıyla %5,6 ve %17,8, p<0,05), hem de KT'de (sırasıyla %0

ve %36,7, p<0,05) majör fark ile anlamlı derecede daha fazla karşılaştığı saptandı. Bu karşılaştırmalar minör fark oluşumu bakımından yapıldığında, bu farklılığın KÜB'de jenerik sayısı az olan grupta, KT'de ise jenerik sayısı çok olan grupta anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Jenerik sayılarına göre iki grubun KÜB/KT'lerinde "minör" ve "majör" fark saptanmasının karşılaştırılması.

	Jenerik sayısı (yitilik-form sayısı)	Farklı yitilik ve form sayısı	Majör n (%)		Fark p	Minör n (%)		Fark p
			(+)	(-)		(+)	(-)	
KÜB	≤ 10 (<30)	90	16 (17,8)	74 (82,2)	<0,05	14 (15,6)	76 (84,4)	<0,05
	>10 (≥30)	319	18 (5,6)	301 (94,4)		19 (6,0)	300 (94,0)	
KT	≤ 10 (<30)	90	33 (36,7)	57 (63,3)	<0,05	0	90 (100,0)	<0,05
	>10 (≥30)	319	0	319 (100,0)		36 (11,3)	283 (88,7)	

Orijinal ilaçların KÜB'lerinde "araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler" başlığı altında geçen ifadelerin bazılarının jeneriklerinkinden farklı olduğu tespit edildi. Bu bağlamda, örneğin orijinalerde yer alan "uyarılmalıdır", "kullanılmaları önerilmelidir", "kaçınmalıdır" "önerilmemektedir" ifadelerine ek olarak jeneriklerde "uyarımları gerekir", "bilgilendirilmelidir", "eğitilmelidir", "tavsiye edilmemektedir", "kullanılmaları önerilmez", "yapılmaları gerekir", "kaçınmaları uyarısı yapılmalıdır" ifadelerinin kullanıldığı görüldü. KT bilgilerinde ise orijinallerinde yer alan "tavsiye edilmez", "kullanmayınız", "etkilenmediğinden emin olunuz" ifadelerine ek olarak jeneriklerde "önerilmez", "kaçınmalısınız", "gözlemlemeniz gerekir", "çalışmayınız" ve "dikkat ediniz" ifadelerinin yer aldığı saptandı.

TARTIŞMA

TİTCK, Avrupa İlaç Ajansı ve diğer pek çok sağlık otoritesi jenerik ilacın KÜB ve KT'sinin orijinal ilaç ile benzer olması gerektiğini, jenerik ürüne ait KÜB'ün içeriğindeki bilgilerin de orijinalinkine tüm açılardan tutarlı olması gerektiğini belirtmektedir (2,5,14). Türkiye 2005 yılında KÜB ve KT'ye ilişkin başladığı ve takip eden mevzuat değişiklikleriyle birlikte söz konusu bilgilerin ilgili dokümanlara geçirilmesinde idari düzenlemelere gitmiş ve daha titiz bir yaklaşım benimsemiştir (2,3,5). KT'deki bilgilerin hastaya daha doğru ve anlaşılır bir şekilde aktarılmasının sağlanması için "okunabilirlik testi" uygulanması, beyan edilen KÜB ve KT bilgilerinin teknik ve bilimsel yönden değerlendirilmesi vb. iyileştirme işlemlerinin hayata geçirilmesine çalışılmaktadır (15). Bu düzenlemelere rağmen ilacın KÜB ve KT'sinde yer alan ilgili ifadelerin farklı dilden çeviri kaynaklı ya da yeni gelişmelerin/direktiflerin aynı içerikteki tüm ürünlere eş zamanlı yansıtılmaması gibi pek çok unsur, bu bilgilerin söz konusu evraklarda beklenildiği ölçüde benzer olmasını engelleyebilmektedir. Bu çalışmada psikiyatri ilaçları gibi KÜB ve KT'lerindeki "araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler" başlığı altında sunulan uyarı bilgilerinin kritik önem taşıdığı

düşünülen ilaçlar incelendi. Bu ilaçların orijinallerinin KÜB ve KT'lerinde geçen ifadelerin bir kısmının jeneriklerinkinden majör ve minör düzeyde farklı yönlerinin bulunduğu ve ürünlerin KÜB'leri ile KT'leri arasında içeriği yansıtma bakımından uyumsuzluklar olduğu ilk kez ortaya kondu.

Çalışmada ayrıntılı incelenen on ilaçtan yedisini oluşturan antidepresanlar arasında yalnızca fluoksetinde KÜB ve KT'lerin orijinal ilaçla tamamen uyumlu olduğu, diğerlerinde ise majör ve minör farklılıkların bulunduğu dikkati çekmektedir. Bu farklılıkların ürünlerin bilgilendirme dokümanları arasındaki standartizasyonu ve tutarlılığı güçleştirdiği söylenebilir. İngiltere'de antidepresanlarla ilgili yapılmış bir çalışmada, araç ve makine kullanımına ait bilgiler de dahil olmak üzere ilaçların KÜB ve KT'lerinde yer alan bazı ifadelerinin farklılıklar içerdiği ve bu durumun hastalar için kafa karışıklığına neden olabileceği rapor edilmiştir (16). Ayrıca Türkiye'de meydana gelen araç kazalarının incelendiği bir çalışmada, antidepresanların kullanımı sırasında yaşanan ve rapor edilen araç kazaları olduğu bildirilmiştir (17). Bu durum ilaçların araç ve makine kullanımına ilişkin uyarılarının muhataplarına kesin ve açık bir dille aktarılmasının önemini vurgulamaktadır. Başta majör olanlar olmak üzere araştırmamızda saptanan farklılıklar, söz konusu sorunların yaşanma riski bakımından dikkate alınması gereken bir tehdite işaret etmektedir.

KÜB'ünde majör fark saptanan venlafaksin, sertralin ve paroksetinin aynı zamanda KT'sinde de majör fark belirlendi. Trisiklik antidepresanları kadar yüksek olmasa da venlafaksin ve sertralin gibi seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin araç kullanımını olumsuz etkileme olasılığı bulunduğu bildirilmiştir (18). Örneğin venlafaksinın sağlıklı gönüllülerde sürücülük parametresini etkilemediği ancak uyanıklık performansını önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (19). Bununla birlikte antidepresan kullanımını gerektirecek psikiyatrik endikasyonların biyolojisinin araç ve makine kullanımı dahil bu tip yetileri ve ilaçların söz konusu performans üzerindeki etkilerini değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim duygudurum bozuklukları ve majör depresyonda dikkat ve odaklanma gibi bilişsel fonksiyonların değişken derecelerde bozulabileceği bildirilmiştir (20).

Ayrıca depresif bozukluğu bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada da venlafaksinin genel sürücülük yeteneğinde zayıflamaya yol açtığı bildirilmiştir (21). Çalışmamızda venlafaksinin müstahzarlarının yaklaşık yarısının KÜB'ünde; sertralinin müstahzarlarının hem KÜB'ünün hem de KT'sinin beşte birinde majör fark saptanması, literatürden elde edilen söz konusu tespitler dikkate alındığında, bu ilaçların oluşturduğu riskin doğru algılanması ve aktarılması ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Risperidonun sinir sistemi ve görme duyusuna ilişkin potansiyel etkileri nedeniyle araç ve makine kullanımı üzerinde minör ya da orta derecede etki gösterdiği bu ilacın orijinal müstahzarının KÜB'ünde belirtilmiştir (22). Çalışmada bu bilginin jeneriklerin yaklaşık üçte birinin KÜB'ünde majör fark, yaklaşık %40'ının da KT'lerinde minör fark oluşturacak düzeyde tam olarak bulunmadığı tespit edildi. Antipsikotiklerle kaza yapma riski arasındaki ilişki tam olarak ortaya konmamış olsa da, literatür verileri artmış kaza riskinin dışlanmadığına işaret etmektedir (23). Ayrıca şizofreni hastalarında sürücü performanslarının önemli oranda etkilendiği bilinmektedir (24). Bu nedenle, saptanan majör KÜB farklılıklarının yanı sıra KT'deki minör farklılıklar da hastanın karşı karşıya kaldığı riskin ciddiyetini artırabilir. Tüm bu tespitler, risperidon başta olmak üzere antipsikotik ilaçların KÜB ve KT'sinde yer alan araç ve makine kullanımına ilişkin uyarıların standardizasyonunun öncelikli olarak hayata geçirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Paroksetinin müstahzarlarının KÜB'leri arasında saptanan majör ve minör farklılıklara ve KT'leri arasında saptanan majör farklılıklara ek olarak bazı müstahzarlarının KÜB ve KT'leri arasında da uyumsuzluklar olduğu görülmektedir. Paroksetinin araç kullanımı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (25,26). Bu göreceli güvenilirlik algısı, incelenen diğer ilaçlara kıyasla söz konusu majör ve minör farklılıkların paroksetin müstahzarlarında bu denli fazla karşılaşılmamasına yol açmış olabilir. Bununla birlikte araç ve makine kullanımını olumsuz etkilediği bilinen alkolün bazı antidepressanların sedatif etkisini arttırdığı bilinmektedir (26). Paroksetinin orijinal müstahzarının KÜB'ünde de buna yönelik bilgi yer almaktadır. Ancak bu müstahzarın "alkol ile eş zamanlı kullanılmaması gerektiği" uyarısının ürünün KT'sine yansıtılmadığı anlaşılmaktadır. Benzer bir sorun İngiliz Ulusal Formülleri'nde kayıtlı antidepressanların "Electronic Medicines Compendium" (eMC) üzerinden ulaşılan KT'lerini inceleyen bir çalışmada da bu ilaçların alkol ile eş zamanlı kullanımlarına ilişkin uyarıların yetersiz olduğu şeklinde bildirilmiştir (16).

Paroksetinden sonra KT'sinde en fazla majör fark olduğu belirlenen ilaç mirtazapin (%52,0) idi. Sürücülük performansını trisiklik antidepressanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerine kıyasla daha az bozmakla birlikte mirtazapinin araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz etkisi olduğu literatüre yansıyan çalışmalarda gösterilmiştir (18,21,27). Nitekim mirtazapinin "araç ve makine kullanma yeteneğini hafif veya orta derecede etkilediği" ifadesi orijinal müstahzarının KÜB'ünde yer almaktadır (28). İlacın olası etkisi göz önüne alındığında KÜB'de yer alan bu ifadelerin KT'ye yeterli ve açık bir şekilde aktarılması, hastaların riski doğru algılamasında önem taşımaktadır.

Psikiyatrik hastalar daha dalgın, unutkan, bazı advers etkilere daha hassas olabilirler. Dolayısıyla bu hastaların kullandığı ilaçların yazılı uyarı bilgileri, hem hastaların kendileri hem de bakımını üstlenenlerce okunup anlaşılabilmesi açısından çok daha kritik önem taşır. Araç ve makine kullanımı uyarısı bu bakımdan daha da hassas bir başlık olup, ruhsat sahiplerinin bilgilendirici materyallerde basit kafa karışıklıklarını bile en aza indirmeleri gerekir (20). Çalışmada KT'lerde görülen bilhassa majör farklılıklar ve KÜB ile KT arasındaki uyumsuzluklar yönündeki tespitler bu bakımdan daha da anlamlıdır.

Psikiyatrik bozuklukların artan prevalansından bağımsız olarak, ilgili endikasyonlarda ilaç tedavisi alan hasta yüzdesinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (29). Buna paralel olarak jenerik ilaç pazarı dinamikleri doğrultusunda özellikle büyük pazarlarda bir orijinal ilacın sekiz ve daha fazla sayıda jeneriğinin çıkması beklenebilir (30). Çalışmamızda ülkemizde en sık kullanılan on etkin maddeye ilişkin ortalama 12,7 jenerik saptanması bu bakımdan tutarlı görünmektedir. Öte yandan, jenerik sayısı fazla olan grupta KÜB ve KT'lerin arasında daha az "majör fark" bulunduğu ve bu dokümanların daha uyumlu oldukları anlaşılmaktadır. Her ne kadar bu durumu inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olsa da, jenerik başvurusu arttıkça gözlenen bu olumlu etki, sağlık otoritesinin ilgili dokümanlar üzerindeki uyumu artırıcı yönde girişimlerinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca jeneriğin fazla sayıda olmasının dolaylı nedenlerinden birinin bu ilaçlardan faydalanacak hasta popülasyonundaki nispi fazlalık olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, hem başvuru sahipleri hem

de sağlık otoritesi dokümanların oluşturulmasında daha titiz bir yaklaşım benimsemiş olabilir. Araç ve makine kullanımı ile ilgili risklere ilişkin ortaya atılan bu tespitlerin, dokümanların diğer uyarıları için geçerli olup olmadığına dair yapılacak daha ayrıntılı metodolojiye sahip çalışmalar ile incelenmesi ve geçerliliklerinin sınanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmada KÜB ve KT'leri incelenen müstahzarların halen piyasada bulunup bulunmama durumu göz önüne alınmamış, araştırma veri toplama periyodu içerisinde bu ürünlerin TITCK'deki güncel bilgileri kullanılmıştır. Piyasada bulunmayan ürünlerin söz konusu KÜB ve KT bilgileri piyasada mevcut olanlara göre bazı farklılıklar içerebilir. Bunun değerlendirilememiş olması, çalışmanın bir sınırlılığıdır. Araç ve makine kullanımına ilişkin bilginin uzman düzeyinde incelenmiş olması ve kullanıcıya yönelik okunabilirlik testi ile değerlendirilmemiş olması, çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Bu kısıtlılıkların dışında orijinal/jenerik ilaçların bilgilerinde zaman içerisinde değişim olması, değişen bilginin KÜB ve KT'ye doğru işlenmemesi, bazen orijinalin yetersizliği gibi sürecin yarattığı bazı sorunlar da bulunmaktadır. Tespitlerimize yansıyan farklılıkların bir kısmının bu problemlerden etkilendiği olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Araç ve makine kullanımına dair uyarılar bakımından her ne kadar KÜB'de yer alan bilgilerin KT'dekilerle genel olarak uyumlu olduğu görülse de, incelenen ilaçlar arasında azımsanmayacak oranda ürünün KÜB ve KT'lerinde yazılı uyarı bilgilerinin orijinal ile bunların jenerik müstahzarları arasında farklılıklar gösterdiği dikkati çekmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda bilişsel sorunların varlığı, bunların tedavilerinde kullanılan ilaçların araç ve makine kullanımına ilişkin uyarıların önemini ve hassasiyetini daha da artırdığı düşünüldüğünde, bu farklılıklar başta hastalar olmak üzere muhataplar açısından anlam karmaşasına yol açabilir ve potansiyel riskler taşıyabilir. Çalışmada elde edilen tespitler, KÜB ve KT'deki bilgilerin içeriği konusunda daha fazla rehberliğe ve standardizasyona ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. European Commission. A guideline on summary of product characteristics. Int J Health Care Qual Assur. 2014;16(7). doi:10.1108/ijhcqa.2003.06216gab.004
2. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Kısa Ürün Bilgisi Standart Değerlendirme Prosedürü. 26.02.2008.
3. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Kullanma Talimatı Standart Değerlendirme Prosedürü. 26.02.2008
4. Akıcı A, Oktay Ş, Kayaalp SO. Reçete yazma kuralları ve akılcı ilaç kullanımı. Kayaalp SO, editör. Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012. I.cilt 15.Konu, p:140-154.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarih No: 19.01.2005; Sayı: 25705. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/01/20050119-7.htm> (son erişim tarihi: 23.05.2019)
6. Hetland A, Carr DB. Medications and impaired driving. Ann Pharmacother. 2014;48:494-506.
7. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: A systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 2011;34:125-56.
8. Ravera S, Ramaekers JG, De Jong-van den Berg LTW, De Gier JJ. Are selective serotonin reuptake inhibitors safe for drivers? What is the evidence? Clin Ther. 2012;34:1070-83.
9. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Is it safe to drive a car when treated with anxiolytics? Evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Current Psychiatry Reviews. 2005;1:215-25.
10. Popescu F. H1 antihistamines and driving. J Med Life. 2008;1:262-8.
11. Talbot J, Stephens MDB. Clinical Trials: Collection of safety data and establishing the adverse drug reaction profile. In: Talbot J, Waller P, eds. Stephens' detection of new adverse drug reactions. Wiley 5th ed. West Sussex, UK. ISBN: 13:978-0-470-84552-3. 2007. p:167-233.

12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Evaluating drug effects on the ability to operate a motor vehicle guidance for industry. FDA-CDER. 2017.
13. Bayram D, Kirmizi NI, Isli F, Aksoy M, Akici A. Investigation of prescribed psychiatric medicines in Turkey. British Pharmacological Society-Pharmacology 2017 Congress, London UK 11-13 December 2017 (abstr.).
14. European Medicines Agency. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. EMA/627621/2011; 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-general-principles-regarding-summary-product-characteristics-information/hybrid/biosimilar-product_en.pdf (son erişim tarihi: 23.05.2019).
15. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği. Resmî Gazete. 25.04.2017. Sayı:30048; <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/04/20170425-4.htm> (son erişim tarihi: 23.05.2019)
16. Haw C, Stubbs J. Patient information leaflets for antidepressants: Are patients getting the information they need? *J Affect Disord.* 2011;128:165-70.
17. Acar F, Asirdizer M, Aker RG, Kucukbrahimoglu EE, Ates I, Erol Y, et al. A review of suspected cases of driving under the influence of drugs (DUID) involved in traffic accidents in Istanbul (Turkey). *J Forensic Leg Med.* 2013;20:626-31.
18. Laddha A, Saini NK, Sharma PK, Garg A. Drugs impairment on driving performance: An overview. *Pharmacologyonline.* 2011;5:737-47.
19. O'Hanlon JF, Robbe HWJ, Vermeeren A, Leeuwen CV, Danjou PE. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:212-21.
20. Trivedi JK. Cognitive deficits in psychiatric disorders: Current status. *Indian J Psychiatry.* 2006;48:10-20.
21. Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Soyka M, Möller HJ. Antidepressants and driving ability: Results from a clinical study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1776-81.
22. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Risperdal® (risperidon) Kısa Ürün Bilgisi <https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/CtYA11I2O3C5T.pdf> (son erişim tarihi: 23.05.2019).
23. Metzner J, Dubovsky S, Caruso G. Psychiatric disorders and commercial motor vehicle driver safety, Opinions of Expert Panel. Federal Motor Carrier Safety Administration, U.S. Department of Transportation, Washington, D.C., Aug. 13, 2009. <https://www.fmcsa.dot.gov/sites/fmcsa.dot.gov/files/docs/Medical-Expert-Panel-Psychiatric-Psychiatric-MEP-Panel-Opin.pdf> (son erişim tarihi: 23.05.2019).
24. Brunnauer A, Geiger E, Laux G, Glaser T, Soyka M, Möller HJ. Driving simulator performance and psychomotor function of schizophrenic patients under flupentixol, risperidone or haloperidol: Results from a clinical study. *Psychopharmakotherapie.* 2005;12:91-6.
25. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, et al. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: A double-blind crossover trial. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2008;23: 399–407.
26. Brunnauer A, Laux G. The effects of most commonly prescribed second generation antidepressants on driving ability: A systematic review. *J Neural Transm.* 2013;120:225–32.
27. Brunnauer A, Laux G. Driving under the influence of antidepressants: A systematic review and update of the evidence of experimental and controlled clinical studies. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50:173-81.
28. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Remeron® (mirtazapin) Kısa Ürün Bilgisi <https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/rlk48C8Kh4xTQ.pdf> (son erişim tarihi: 23.05.2019).
29. Mojtabai R, Jorm AF. Trends in psychological distress, depressive episodes and mental health treatment-seeking in the United States: 2001-2012. *J Affect Disord.* 2015;174:556-61.
30. Reiffen D, Ward MR. Generic drug industry dynamics. *Rev Econ Stat.* 2005, 87: 37–49.