

DAHA ÖNCE YAŞANAN TECRÜBELER

1960-1999 yılları arasında tüm dünya ilaç pazarından geri çekilen reçeteli ilaç sayısının 121 olduğu saptanmıştır²⁹. NSAİ'lar en sık geri çekilen ilaç grubu olduğu görülmüş³⁰ ve narkotik olmayan analjezikler, antidepresanlar, vazodilatörler, anoreksiyenler, merkezi sinir sistemi uyarıcıları, barbitüratlar, anestezipler ve antihistaminikler ise bu ilaç grubunun ardından gelmiştir.

İlaçların en sık neden olduğu advers etkiler ise hepatik rahatsızlıklar olarak bulunmuştur. Hepatotoksitenin genel bilgilerimize paralel olarak en yaygın nedenler arasında olmasının nedeni birçok ilacın karaciğerde metabolize olmasıdır. Ayrıca karaciğer, sitokrom p450 enzimlerini kullanan birçok ilaç olduğu için ilaç etkileşimlerinin gerçekleştiği bölgedir. Hematolojik, kardiyovasküler ve dermatolojik advers etkilerde diğer sık rastlanılan geri çekilme nedenlerini oluşturmuştur. Bunları karsinogenik, renal, ilaç etkileşimleri, nörolojik ve psikiyatrik ve ilaç suistimali durumları takip etmiştir. Kemik iliği supresyonu, agranülositoz, hemolitik anemi, tromboembolizm ya da kanamaya yol açan bozukluklar sık görülen hematolojik reaksiyonlardır. Kalp kapakçığı rahatsızlıkları, aritmiler ve sonucunda ortaya çıkan mortalite artışı ise piyasadan geri çekilmeye neden olan kardiyovasküler advers etkilerdir. **Eczane eczacılarının** hepatik, hematolojik, kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi hastane ortamında ortaya konulabilecek advers etkileri tespit etmesi çok kolay değilken **dermatolojik rahatsızlıklar**

daha kolay tespit edilebilir (Tablo 3.). İlginç olarak, teratojenisiteye bağlı geri çekme olaylarına nadiren rastlanmaktadır. Talidomit faciası sonrasında doğum anomalileri konusunda prelinik testlerin artması bu problemin daha nadir olarak görülmesine neden olmuştur. Günümüzde talidomit ve izotretinoin gibi bu teratojenisite potansiyeli olan ilaçlar uygun uyarılarla piyasada bulunabilmektedir.

Yapılan çalışmalar son on yılda daha çok ilacın piyasadan çekildiğini göstermektedir. Bunun nedenleri:

1. Piyasaya çıkan ilaç sayısının artması
2. Alternatif tedavi ürünlerinin (bitkisel ilaçlar, diyet destekleyicileri, homeopatik terapiler) popülaritesinin artması ve bu ürünlerin reçeteli ilaçlarla etkileşim potansiyellerinin artması
3. Bildirim sistemlerinin daha iyi çalışmaya başlaması
4. İlaç güvenliği konularında halkın bilincinin artması
5. Bilgisayar tabanlı güvenlik sinyali belirleme sistemlerinin gelişmesi
6. İlaç idari otoriteleri ve ilaç firmalarında farmakovijilans konusunda çalışanların ve aralarındaki işbirliğinin artması olabilir.

Dolayısıyla, sağlık çalışanlarının ve biz eczacıların piyasadan geri çekilme nedeniyle doğacak krizlere şimdiden hazır olmamız gerekmektedir. Aşağıdaki örnekler piyasadan ilaç çekilmesinin karmaşıklığını, hastalar ve tıp camiası

29 Fung ve ark. Drug Information Journal, 35; 293-317, 2001.

30 2004 yılında piyasadan geri çekilen rofekoksib de COX-2 sınıfına dahil bir NSAİ'dir.

üzerine olan büyük etkisini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bazı durumlarda ilacın piyasadan geri çekilmesinin bütün hastaların sağlığı üzerine koruyucu etkisi olmamaktadır. İlaçların piyasadan geri çekilmesinin tarihçesine bakıldığında çıkarılacak dersler:

1. Piyasadan geri çekilen ve belirgin güvenlilik riskleri olan ilaçlar, uygun uyarıcı ibarelerle veya dikkatli bir şekilde takip edilerek kullanılabilirler.

Örneğin doğum anomalilerine neden olduğu bilinen **talidomit**, günümüzde lepranın bazı tipleri ve **multipl myeloma**'da kullanılmaktadır. Talidomit, teratojenik etkili bir ilaç olması nedeniyle bir risk yönetimi programı ile TÜFAM tarafından izlenmektedir. Doğum yapma yaşındaki bayanların bu ilacı kullanmasını önlemek için sağlık çalışanları ve hasta bir eğitimden geçirildikten sonra bu ilacı kullanmaya başlamaktadır. Ayrıca, günümüzde talidomit romatoid artrit, oral ülserler ve kütanöz infeksiyon hastalıklarında denenilen ümit vaat eden bir ilaçtır.

Sisaprit, 2000 yılında kalp ritminde anormallığe yol açtığı için geri çekilmiş olmasına rağmen günümüzde araştırısal kullanımı devam etmektedir. Yararının riskinden çok daha fazla olduğu gücünden düşmüş hastalarda kullanılmakta, gerçekten bu ilaca ihtiyaç duymayan kişilerde kullanılmamaktadır.

- **Piyasadan geri çekildikten sonra tekrar piyasaya dönen ilaçlar:** Talidomit, klozapin, nimesulit, alfraprodin, aminoglutetimit, felbamat, megestrol, molsidomin, tranilsipromin.
- **Özel bir dozaj şekli piyasadan çekilirken diğer dozaj şekilleri piyasada kalan ürünler:** Kısa etkili nifedipin, indometazinin sürekli salın preparatı, intravenöz domperidon, intravenöz naftidrofuril, oral praktolol.

Bu konuda ilginç diğer bir örnek terfenadindir. Terfenadinin bazı ilaçlarla (ketokonazol, eritromisin ve klaritromisin gibi) ve greyfurt suyu ile birlikte alınması veya yüksek doz kullanılması kişiyi *tor-sades de pointes* denilen bir aritmeye duyarlı hale getirmektedir. Bu durumun ortaya çıkması sonucu sağlık otoritesi ilacı OTC grubundan reçeteli ilaç grubuna geçirmiştir. İlaç firması ise terfenadinin etkili metaboliti olan ancak bu advers etkiye sahip olmayan feksofenadini piyasaya çıkarmıştır. Bu örnek, ilaç geliştirme sürecinin ilaç piyasaya çıktıktan sonra da devam ettiğini göstermesi bakımından ilginçtir. Piyasaya çıkmış ilaç değerli ve pahalı bir üründür. Bu yüzden, ilacın güvenli kullanımına ait önlemler alınabiliyorsa ilacın piyasadan geri çekilmesi gerekmemektedir.

2. Yarar-risk oranı bir ilacın piyasadan geri çekilmesinde önemli olmasına rağmen karar aşamasında diğer tedavi seçeneklerinin varlığı ve geri çekilmenin hastalar üzerine etkisi göz önüne alınır.

İndinavir, ritonavir, sakonavir gibi proteaz inhibitörleri hiperglisemi, hiperlipidemi ve ardından koroner arter hastalığı riskini artırma gibi istenmeyen etkilerine rağmen genç AIDS hastalarında kullanılmakta ve piyasada kalmaya devam etmektedirler. FDA bromfenak ve mibefradili hemen piyasadan çekme kararını almasına rağmen troglitazonun piyasada kalmasına izin vermiştir. Çünkü troglitazon diyabetli hastalarda önemli terapötik etkinliğe sahiptir. İzoniazid ve sodyum valproat fatal hepatit yaptıkları bilinmesine rağmen hala geri çekilmemişlerdir.

3. Piyasadan geri çekilen ilacın alternatifleri daha iyi ve güvenli olmayabilir. Antikonvülsanlarında aniden bırakılmaları ciddi risklere neden olabilmektedir. Örneğin felbamatın aplastik anemi ve hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmesi ile birlikte, diğer antikonvülsanlarla iyi bir şekilde kontrol altına alınamayan hastalarda tutarık sayısı

artmıştır. Hekim ve hastaların itirazları sonrasında felbamat sıkı kullanım koşulları altında ABD ilaç piyasasına geri dönmüştür. Kısa etki süreli oral nifedipinin, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonlu hastalarda istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımına kısıtlama getirilmeyip piyasadan çekilmesi sonucu eklampsi gebe kadınlar bu ilacı kullanamamışlardır. İndalpin ve nomifensinin piyasadan geri çekilmesi de, diğer antidepresanlar yeterince etkili olmadığı için, bir grup hastada intihara teşebbüsü artırmıştır. Barbitüratların piyasadan geri çekilmesi ile birlikte antidepresanlar ve nöroleptiklerle kendi kendini zehirleme olaylarında artış meydana gelmiştir. Zomepirakan piyasadan çekilmesi ile birlikte alışkanlık yapan barbitürat ve narkotiklerin kullanımı artmıştır.

SONUÇTA BAZEN PİYASADAN GERİ ÇEKİLMENİN DE İSTENMEYEN, AMAÇLANMAMIŞ VE HASTAYA ZARAR VEREN ETKİLERİ OLABİLMEKTEDİR.

4. Advers etkiye belirli bir bölgede rastlanabilir.

Halojenli 8-hidroksi kinolinler ve özellikle **kliokinolün** yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığında Japonya'da sık görülen bir şekilde optik nörit ve bunun sonucunda körlük ve myelit (subakut myelo-optikonöropati; **SMON**) yaptığı bildirilmiştir. Japonya'da 10.000'den daha fazla olgu saptandığı halde diğer ülkelerde aynı advers etkiler nadir olarak meydana gelmiştir.

5. Advers etki sadece etken maddeye bağlı olarak değil ilacın formülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Kontraseptif Norplant'ın implante edildiği bölgede enfeksiyon ve kapsülün çıkarılmasındaki zorluktan dolayı hastaneye başvurmaya neden olduğu bildirilmiştir. Yine, sürekli etkili indometazin preparatı olan Osmosin'in, etken maddesine bağlı olarak

değil de, formülasyonuna bağlı olarak ülserasyon ve fatal intestinal perforasyona yol açtığı düşünülmektedir.

6. Piyasada uzun süre bulunma ve halk tarafından geniş ölçekte kullanılma ilaç güvenliğini garanti etmemektedir.

Çoğu ilacın advers etkiye neden olduğu ilk bildirimden yıllar sonra anlaşılmıştır. Örneğin **aspirinin** gastro-intestinal kanama insidansını arttırmasının ortaya konulması ilk bildirimden 20 sene sonra olmuştur. **Fenilpropanolamin** sık kullanılan bir dekonjestandır, 2001'de piyasadan geri çekilmeye kaçaklar 40 yıl piyasada kalmıştır. Fenfluraminin kalp kapakçıklarında anomaliye yol açtığı anlaşılmaması 25 yıl sürmüştür. Bu örnekler reçetelenen her ürünün piyasada bulunma süresi ne olursa olsun dikkatle izlenmesi, uyanık (vijilant) olunması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

7. İlaç etkileşmelerine bağlı geri çekilme olayları dikkat çekmektedir.

Mibefradil tek başına kullanıldığında toksisiteye yol açmazken 1998 yılında en az 25 ilaç ile etkileştiği için piyasadan geri çekilmiştir. Etkileştiği ilaçların kan seviyelerini belirgin derecede artırdığı için diğer ilaçlarla birlikte ölümcül advers etkilere yol açmaktadır. 1997'de piyasaya çıkan mibefradilin 3 ilaç ile olası etkileşimi prospektüsünde bildirilmekteydi. Daha sonra 2 ilaç daha bu listeye eklendi. Ancak advers etki bildirim formları gelmeye devam ediyordu. Bu şartlar altında FDA, mibefradili kendi sınıfında diğer bir ilaçla karşılaştırıldığında hastalara özel bir fayda (diğer ilaçlarla tedaviye cevap vermeyen hastalarda etkili olması gibi) sağlamadığı için piyasadan geri çekti. Astemizol, mebenazin, nialamit, fenoksipropazin ve terfenadin ilaç etkileşmeleri nedeniyle piyasadan geri çekilen diğer ilaç örnekleridir.

8. Daha önce yaşanan kötü tecrübelerden ders alınması gerekmektedir

Güney Amerika'da 1969 ve 1995 yılları arasında talidomidin gebe bayanlarda kullanılması sonucu 34

talidomit embriyopatisine rastlanmıştır. Oral anti-biyotik sülfonilamidin çözücüsü olarak kullanılan dietilen glikolün özellikle çocuklarda böbrek toksisitesi sonucu ölüme yol açtığı öğrenildikten sonra da Bangladeş ve Nijerya'da bu facia tekrarlanmıştır.

**DOĞRU KULLANILMAYAN HER İLAÇ
TEHLİKE YARATABİLİR.**

**BİZLERE DÜŞEN GÖREV DAHA ÖNCEKİ
TECRÜBELERDEN DERS ALARAK BENZER
OLAYLARIN ÜLKEMİZDE YAŞANMASINA
ENGEL OLMAK OLMALIDIR.**

PİYASADAN ÇEKİLEN³¹ İLAÇLARLA İLGİLİ ECZACILARIN DİKKATLİ OLMASI GEREKEN KONULAR

Eczacıların farmakovijilans aktiviteleri içerisinde önemli bir rolü de, ilaçların zararlı etkileri ile ilgili iletişim organlarında iyi ya da kötü bir haber ortaya çıktığında yapılması gereken "hasta bilgilendirme"dir. Kullandığı ilaçlarla ilgili bir advers etkinin ortaya çıktığını duyan hastalar eczacılarına başvurduklarında "Bu ilacı kullanıyorum, ne yapmalıyım?" veya "Aynı gruptan diğer bir ilaç kullanıyorum, aldığım risk nedir?" sorularına hazırlıklı olunmalıdır. Bunun için ilacın geri çekilme nedeni net bir şekilde anlaşılmalı ve bu nedenler halka uygun kelimelerle anlatılmalıdır. Bu yüzden, farmakovijilans ile ilgili haberleri izlemek eczacılar açısından son derece önemlidir.

Bazen alınan risk ciddi olmadığı halde, hastalar sansasyonel haberlere dayanarak kullandıkları ilacı kendi başlarına bırakabilirler. Bu ilaçlar β -blokörler

gibi kesilme sendromuna (Tablo 4) neden olabilen veya antiaritmikler gibi yaşamı sürdüren özellikteki ilaçlar olabilir. Bu ilaçların aniden bırakılması hastalar için büyük riskler doğurabilir. Aşağıdaki tabloda örnekleri verilen ilaç grupları piyasadan geri çekilince eczacılar hastalara ilacı hemen bırakmalarını, hekim kontrolünde kademeli bir şekilde bırakmalarını gerektiği konusunda bilgi verebilirler. Bu konuya diğer güzel bir örnek İngiltere'de gestoden ve desogestrel içeren 7 müstahzarın derin ven trombozu gelişme riskini iki kat artırdığı duyurulduktan sonra ilacı bırakan kadınlarda görülen istenmeyen gebeliklerdir. Gerçekte, tromboz riskinin artışı sadece tromboz öyküsü olan aşırı kilolu kadınlar için geçerlidir. Dolayısıyla, yapılan açıklamada bu ilaçları aniden bırakmayla birlikte istenmeyen gebeliklerden doğan riskin, derin ven trombozu gelişmesi riskinden daha büyük olduğu vurgulanmadığı için

Tablo 4. Kesilme sendromuna yol açan ilaçlar ve aniden bırakıldıklarında görülen istenmeyen etkileri.

İlaç grubu	Aniden bırakılma ile görülen istenmeyen etkiler
β_2 -agonistler	Bronkokonstriksiyon
Beta-blokörler	Anjina pektorisin kötüleşmesi, myokart infarktüsü
Narkotik analjezikler	Çekilme semptomları
Klonidin	Aşırı sempatik aktivite ve şiddetli hipertansiyon
Adrenal kortikosteroidler	Adrenal yetmezlik
Antidepresanlar	Bulantı, kusma, huzursuzluk, konfüzyon
Antiepileptikler	Tutarık sayısında artma
Merkezi sinir sistemi depresanları (alkol, benzodiazepin, barbitürat gibi)	Deliryum, konfüzyon, ajitasyon ve tutarıklar

31 Bu bölümde advers etkileri nedeniyle ruhsatı iptal edilerek piyasadan çekilen ilaçlardan bahsedilmektedir.

istenmeyen gebelikler ortaya çıkmıştır. Bu örnek, farmakovijilans aktiviteleri içerisinde halkla iletişimin önemini ve sağlık çalışanlarının ve halkın ilacı ve ilaca ait riski algılamalarındaki farkı güzel bir şekilde ortaya koymaktadır. Daha sonra yapılan anketlerde İngiliz Hükümeti bayanları kullandıkları hapları aniden bırakmalarını konusunda uyarmasına rağmen bayanların panik duygusu içerisinde kontraseptif kullanımını aniden kestikleri anlaşılmıştır.

Halka ilaçla ilgili bilgiler doğrudan yapıldığı ve halk ilacı sağlık çalışanları gibi algılamadığı için bayanlar kendi başlarına ilacı bırakma kararı alabilmişlerdir. Ankete katılanların %90'dan fazlası hükümetin yaptığı uyarının kendilerinde hapın güvenli olmadığı duygusunu yarattığını bildirmişlerdir. Bu olaydan alınan diğer bir ders ise hükümetin uyarısında istenmeyen gebeliklerle ilgili riskin, derin ven trombozu gelişme riskinden daha büyük olduğu bilgisinin bulunmamasının bu durumu ortaya çıkarmasıdır.