

DOI: 10.4274/jarem.galenos.2021.35744

J Acad Res Med 2021;11(1):107-116

Bulantı ve Kusma Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kısa Ürün Bilgileri ve Kullanma Talimatlarında Gebelik ve Laktasyon Dönemine İlişkin İfadelerin İncelenmesi

Analysis of Pregnancy and Lactation-related Expressions in the Summary of Product Characteristics and Patient Information Leaflets of the Drugs Used for the Treatment of Nausea and Vomiting

Volkan Aydın¹, Ayfer Bahar², Dilara Bayram², Caner Vızdıklar², Ahmet Akıcı²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Aydın V, Bahar A, Bayram D, Vızdıklar C, Akıcı A. Analysis of Pregnancy and Lactation-related Expressions in the Summary of Product Characteristics and Patient Information Leaflets of the Drugs Used for the Treatment of Nausea and Vomiting. J Acad Res Med 2021;11(1):107-116

ÖZ

Amaç: Gebelik ve laktasyonda ilaç kullanımına dair çekinceler ve veri kısıtlılığı, bu dönemleri ilgilendiren ilaç kısa ürün bilgisi (KÜB) ve kullanma talimatındaki (KT) bilgilerin önemini artırmaktadır. Bu çalışmada bulantı/kusma tedavisinde kullanılan ilaçların KÜB/KT'lerindeki gebelik ve laktasyon dönemleriyle ilişkili ifadelerdeki uyumun incelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bulantı/kusma endikasyonu bulunan 12 ilaca ait 21'i orijinal toplam 118 müstahzarın güncel KÜB/KT'lerinde yer alan gebelik ve emzirme dönemlerine ilişkin ifadelerin ayrıntıları incelendi. Jenerik ilaçların KÜB/KT'leri orijinaline göre "minör" veya "majör" farklılık varlığı açısından araştırıldı.

Bulgular: KÜB/KT'lerin hiçbirinde gebelik endikasyonu ve buna ilişkin pozoloji bilgisi bulunmamaktaydı. Tropisetron müstahzarlarının tamamında gebelik, metoklopramid müstahzarlarının %38,5'inde gebelik, %46,2'sinde emzirme ve dimenhidrinat müstahzarlarının %66,7'sinde emzirme kontrendikasyonu vardı. Müstahzarların %60,2'sinde ilacın süte; %35,6'sında plasentaya geçtiğine ilişkin ifade KÜB'lerinde mevcuttu. Plasentaya geçişine ilişkin ifadenin varlığı sadece metoklopramid müstahzarları arasında tutarsızlık göstermekteydi. KT'de "kullanım öncesi dikkat edilecekler" kısmında "hamilelik" ve "emzirme"nin varlığı; dimenhidrinat, metoklopramid, ondansetron ve domperidonun kendi müstahzarları arasında değişkenlik göstermekteydi. İlaçların orijinal ile jenerik müstahzarlarının KÜB/KT'lerindeki ifadeler karşılaştırıldığında, aprepitant hariç tüm ilaçlarda en az bir majör farklılık saptandı. Majör farklılıklara en fazla KT'de laktasyon ile ilgili ifadenin yer aldığı kısımda (%15,0) rastlandı.

Sonuç: Gebelikte bulantı/kusma tedavisinde olduğu gibi klinik pratikte kritik önemdeki belirli ifadelerin ilaç müstahzarları bilgilendirme belgelerinde yer alma durumlarının farklılık gösterebildiği belirlendi. Yedi ilacın altısına ait dokümanlarda en az bir majör farklılık bulunması ve ilaçların orijinallerinin KÜB/KT'lerindeki uyarı bilgilerinin jeneriklerinkilere kıyasla azımsanmayacak düzeyde farklılıklar göstermesi dikkati çekmektedir. Çalışmada elde edilen tespitler, KÜB/KT'deki bilgi içerikleri oluşturulurken hem standardizasyon hem de klinik pratikte kullanılabilirlik bakımından yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, bulantı, kusma, jenerik, kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı

ABSTRACT

Objective: Concerns and limited data on drug use in pregnancy and lactation raise the importance of relevant information in summary of product characteristics (SmPC) and patient information leaflets (PIL). This study aimed to examine the consistency of the information related to pregnancy/lactation periods in SmPCs/PILs of drugs used for the treatment of nausea/vomiting.

Methods: Details of the statements regarding pregnancy and lactation periods included in the current SmPCs/PILs of a total of 118 preparations, 21 of which were original, belonging to 12 drugs with nausea/vomiting indication, were examined. SmPCs/PILs of the generic drugs was compared with that of the original drugs to identify any "minor" or "major" difference.

ORCID IDs of the authors: V.A. 0000-0002-8511-6349; A.B. 0000-0001-9794-9033; D.B. 0000-0001-7037-353X; C.V. 0000-0002-9558-1914; A.A. 0000-0002-8593-0818.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ahmet Akıcı,

E-posta: ahakici@gmail.com



Geliş Tarihi/Received Date: 02.03.2021 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 11.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

Results: Any of SmPCs or PILs did not contain pregnancy indication or related posology information. Pregnancy was contraindicated in all tropisetron preparations; pregnancy in 38.5% and lactation in 46.2% of metoclopramide preparations; and lactation in 66.7% of dimenhydrinate preparations. It is stated that drug is passed in milk and placenta in 60.2% and 35.6% of SmPCs respectively. The presence of the expression regarding the placental passage showed inconsistency only among metoclopramide preparations. The presence of "pregnancy" and "lactation" in the "cautions before use" section of the PILs showed intra-drug variations for dimenhydrinate, metoclopramide, ondansetron, and domperidone. Except aprepitant, at least one major difference was detected between the SmPCs/PILs of original and generic preparations. Major differences were most commonly (15.0%) seen in the lactation section of the PILs.

Conclusion: It was determined that presence of specific expressions that may be critical for clinical practice, like the management of nausea/vomiting in pregnancy, might differ in the informative documents of medicinal products. It is noteworthy that there is at least one major difference in the documents of six of the seven drugs and that the warnings/precautions in the SmPCs/PILs of the originals of the drugs vary considerably from those of the generics. These findings indicate the need for new approaches in terms of both standardization and usefulness in clinical practice when developing informative content in SmPCs/PILs.

Keywords: Pregnancy, nausea, vomiting, generic, summary of product characteristics, patient information leaflet

GİRİŞ

Gebelik ile doğrudan ilişkili olan veya olmayan birçok tıbbi durum annenin ilaç tedavisi almasını gerektirebilir (1). Gebelik ve laktasyon sürecinde yaşanan fizyolojik değişiklikler ve plasental gelişim süreci, ilaçların bu kişilerdeki bazı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkilemektedir (2). Öte yandan bu dönemde ilaç kullanımının teratojenite açısından da göz ardı edilmemesi gereken bir durum olduğu, 1960'lı yılların başında talidomid kullanan gebelerin çocuklarında görülen fokomeli olguları sonucunda ortaya çıkmıştır (3). Yeni ilaçlarda daha belirgin olmak üzere söz konusu farklılıkları yeterince yansıtmayacak bilgiler sınırlıdır. Gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda faz çalışmalarının yapılması Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından 1977 yılında yasaklanmış, 90'lı yılların ortalarında ise bu gruptaki kadınların çalışmalara gebe olmadıklarının ispatı ve kontrasepsiyon şartıyla dahil edilmelerine karar verilmiştir. Bu nedenle genel olarak ilaçların insanda gebelik dönemindeki etkilerine ilişkin bilgiler ancak halihazırda ilacı kullanmış olan gebelerden elde edilen sınırlı veriler doğrultusunda toplanabilmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada, teratojenite riski "belirsiz" olan yeni bir ilacın güvenlilik durumu spesifik bir kategoriye dahil edilene kadar geçen sürenin ortalama 27 yıl olduğu bildirilmiştir (5). Bu durum gebelik dönemi gibi hassas bir sürece ilişkin elde edilen verilerin işlenmesinin ve aktarımının zorluğuna işaret etmektedir. İlaç ruhsatlandırıldıktan sonra yıllar içerisinde bu özel popülasyonlarda ilacın rutin kullanım deneyimiyle elde edilen yeni bilgiler, ilaç bilgi kaynaklarına yansıtılır.

İlaç müstahzarlarına ait başvuru kaynaklarından sağlık çalışanlarına yönelik "kısa ürün bilgisi (KÜB)" ve hastalara yönelik "kullanma talimatı"ndaki (KT) içeriğin olabildiğince güncel literatüre dayalı ve bir ilacın her bir müstahzarı arasında uyumlu, standart bilgilerden oluşması beklenir. Sağlık otoriteleri, standartların korunması ve muhataplarına gereken bilginin iletilebilmesi adına çeşitli düzenlemelere gitmekte, bu bilgi kaynaklarının uygunluğunu ve gerekli görülen düzeltmeleri yaptırmakta ve konuya ilişkin denetim ve takip işlemlerini yürütmektedir. Türkiye'de ilaçlara ait standart bilgiler, geçmişte ilaç kutusu içerisinde "prospektüs" adı ile sunulurken bu bilgiler 2005 yılı itibarıyla KÜB ve KT olmak üzere iki doküman oluşturulması şeklinde yeniden düzenlenmiştir

(6). Gebelik dönemine ilişkin elde edilebilen sınırlı kapsamdaki bilgilerin KÜB/KT'lere yansıtılmasında güçlükler yaşanabilmektedir. Söz konusu dokümanlarda yer alan bilgilerde uyum, güncel literatürü takip etme ve endikasyon vb. yönler bakımından çeşitli tutarsızlıklarla karşılaşılabilir (7,8). Örneğin; ruhsat alırken daha temkinli yaklaşılacak teratojenite bilgilerinin yıllar içerisinde edinilen gebelikte kullanım tecrübeleriyle değişikliğe uğrayabilmesi ve sonradan pazara katılan jenerik müstahzarların ruhsat aldığı dönemde söz konusu bilgilerin daha fazla bulunabilmesi gibi unsurlar, aynı etkin maddenin söz konusu bilgilerinin arasındaki uyumluluğu bozabilmektedir (7).

Bulantı ve kusma, özellikle ilk trimesterde olmak üzere gebelikte sık karşılaşılan (%60-70) klinik durumlardır (9). Gebelerin %60'ının bulantı ve kusma için hamilelik sürecinde en az bir kez ilaç kullandığı bildirilmiştir (10). Teratojenite ve olası advers etki endişesi nedeniyle hem hekim ve eczacılar hem de hastalar gebelik ve laktasyon dönemlerinde ilaç kullanımı ile ilgili çeşitli çekinceler yaşamaktadır (11). Sağlık çalışanlarının ve hastaların başta endikasyon ve pozoloji olmak üzere bu özel dönemlere ilişkin güvenilir pratik bilgi edinmek için başvurmasının önerildiği temel bilgi kaynakları arasında KÜB/KT'ler yer alır. Bu kaynaklarda bulunan gebelik ve emzirme sürecine ilişkin bilgilerin doğruluğu, kapsayıcılığı, standardizasyonu ve kullanılabilirliği büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada bulantı ve kusma ilaçlarının KÜB ve KT'lerinde gebelik ve laktasyona ilişkin ifadelerin mevcut her bir ilacın orijinal ve jenerik müstahzarları özelindeki uyumlarının incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Bulantı ve kusmada sık kullanılmakta olan ve çoğu gebelikte de kullanılabilen ilaçlar içerisinde KÜB'de bulantı veya kusma endikasyonu bulunan ilaçlar belirlendi. Bunlar içerisinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna (TİTCK) kayıtlı en az bir adet müstahzarı bulunan on iki etkin madde (dimenhidrinat, trifluoperazin, lorazepam, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron, aprepitant, trimetobenzamid, metoklopramid, itoprid ve domperidon) çalışmaya dahil edildi (Tablo 1). Bulantı ve kusmada sık kullanıldığı bilinen diğer ilaçlardan kannabinoid ve skopolamin TİTCK'de kayıtlı müstahzarının bulunmaması, H₂

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen antiemetik ilaçların listesi

İncelenen ilaç grupları (ATC)	Dahil edilen ilaçlar		
	Etkin maddeler	ATC-5 kodu	Müstahzar sayısı
Antihistaminikler (R06)	Dimenhidrinat	R06AA02	3
Antipsikotikler (N05A)	Trifluoperazin	N05AB06	4
Benzodiazepinler (N05BA)	Lorazepam	N05BA06	2
Serotonin 5-HT3 antagonistleri (A04AA)	Ondansetron	A04AA01	37
	Granisetron	A04AA02	25
	Tropisetron	A04AA03	2
	Palonosetron	A04AA05	18
Diğer antiemetikler (A04AD)	Aprepitant	A04AD12	2
	Trimetobenzamid	A04AD	4
Prokinetikler (A03F)	Metoklopramid	A03FA01	13
	İtoprid	A03FA07	1
	Domperidon	A03FA03	7

ATC: anatomik terapötik kimyasal sınıflandırma sistemi

reseptör blokerleri ve piridoksin ise doğrudan bulantı veya kusma endikasyonunun beyan edilmemiş olması nedeniyle çalışmada yer almadı. Ek olarak, çok sayıda endikasyonu barındıran kortikosteroidler ve birden çok etkin maddeyi barındıran kombinasyon preparatları da çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen on iki ilacın farklı yitilik ve formlarından oluşan toplam 118 müstahzarına (97 adet jenerik ve 21 adet orijinal) ait KÜB/KT bilgileri incelendi. Bu ilaçların orijinal ve jenerik müstahzarlarının güncel KÜB/KT'lerinde yer alan gebelik ve emzirme dönemi ile ilişkili ifadeler ayrıntılı olarak değerlendirildi. İlaçların KÜB'lerinde yer alan "terapötik endikasyonlar", "pozoloji ve uygulama şekli" ve "kontrendikasyonlar"; KT'de ise "kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler" başlıkları altında yer alan ifadeler içerisinde gebelik ve emzirmeye ilişkin bir ifadenin bulunup bulunmadığı ve ayrıca KÜB'lerinde ilacın süte veya plasentaya geçişine dair ifadelerinin yer alıp almadığı analiz edildi.

KÜB'de bulunan "çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar", "gebelik dönemi", "laktasyon dönemi", "üreme yeteneği", "istenmeyen etkiler" ve KT'de bulunan "hamilelik" ve "emzirme" başlıklarında yer alan ifadeler, ikisi uzman ve üçü asistan olmak üzere toplam beş farmakolog tarafından kademeli şekilde değerlendirildi. İncelenen her bir ilaç özelinde KÜB/KT'lerde söz edilen her bir başlık altında kaç özgün ifade kullanıldığı belirlendi.

Jenerik ve orijinal müstahzarlarda yer alan ifadelerin karşılaştırılması işlemi TİTCK'de kayıtlı en az birer adet orijinal ve jenerik müstahzarı bulunan yedi ilaç (dimenhidrinat, ondansetron, granisetron, palonosetron, aprepitant, trimetobenzamid, domperidon) özelinde yapıldı. Bu ilaçların jenerik müstahzarlarının KÜB/KT'lerinde ilgili başlıklarda yer alan ifadeler, daha önceki bir

çalışmamızda uyguladığımız metot kullanılarak analiz edildi (7). Buna göre orijinal müstahzarlar referans alınarak karşılaştırıldı ve ifadeler "benzer", "minör fark" veya "majör fark" bulunanlar olmak üzere üç grupta incelendi. Jeneriğiyle karşılaştırma yapılırken bir etkin maddenin orijinal ilacının farklı farmasötik formlarının bulunması halinde, ilacın farmasötik form olarak aynı/en yakın olduğu orijinal müstahzarının bilgileri kullanıldı. İfadeler, tamamen aynı ise ya da aynı anlamı veren birkaç farklı kelimeyi barındırıyorsa "benzer ifade" olarak değerlendirildi. "İlacın bırakılmasına", "kullanımının tavsiye edilmemesine", "kullanımının önerilmemesine" yönelik direktif eksikliklerinin varlığı, veri niceliğinin farklı olması ya da ilaca bağlı advers etki riskine ilişkin farklı/eksik ifadelerin yer alması gibi temel farklılıkların olması durumu, ilgili ifadeye "majör farklılık" olarak değerlendirildi. Saptanan majör farklılıkların nitelikleri her bir ilaç özelinde incelendi. Majör farklılık tanımlamasına uymayan daha küçük ölçekli farklılıklar ise "minör farklılık" olarak kabul edildi. Karşılaştırmaları yapılan söz konusu yedi ilacın KÜB/KT'lerinde yukarıda belirtilen başlıklar altında "hamilelik" ve "emzirme" ile ilgili ifadelerin yer alıp almama durumları da jenerik ve orijinalleri özelinde değerlendirildi. Çalışmada yapılan incelemeler 2019 yılının Eylül ayı içerisinde TİTCK'de kayıtlı olan en güncel KÜB/KT'ler kullanılarak gerçekleştirildi. Bu çalışma hasta verisi içermemesi nedeniyle hasta onamı gerektirmemektedir.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı olan bu çalışmada, veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler GraphPad Prism 5.0 programı ile yapıldı.

BULGULAR

Endikasyon, Kontrendikasyon ve Uyarı Bulguları

Çalışmada KÜB/KT bilgileri incelenen on iki etkin maddenin Türkiye'de ruhsatlı farklı "yitilik ve form"daki 21 orijinal ürününe ait farklı "yitilik ve form"daki toplam 97 jenerik müstahzarının bulunduğu ve bu ürünlerin ruhsatına sahip 48 farklı firma olduğu saptandı. Müstahzarların gebelik kategorileri B (%83,1), C (%15,2) ve D (%1,7) idi. İncelenen toplam 118 müstahzarın hiçbirinin KÜB'sinde gebelik ve hiperemesis gravidarum endikasyonlarının bulunmadığı, ayrıca hiçbir ilacın "pozoloji" bölümünde gebeliğe ilişkin bir ifadenin yer almadığı görüldü. Gebelik, incelenen yedi müstahzarda [metoklopramid (n=5; %38,5), tropisetron (n=2; %100)], emzirme ise sekiz müstahzarda [dimenhidrinat (n=2; %66,7), metoklopramid (n=6; %46,2)] kontrendike durumlar arasında yer almaktaydı. KT'deki "hastaların kullanmadan önce dikkat edilmesi gereken durumlar" başlığı altında "gebelik" itoprid ve tropisetronun tüm müstahzarlarında, dimenhidrinatın %33,3'ünde, ondansetronun %24,3'ünde, metoklopramidin ise %38,5'inde yer almaktaydı. Yine aynı başlık altında "emzirme", dimenhidrinat ve itopridin tüm müstahzarlarında, ondansetronun %24,3'ünde, metoklopramidin %69,2'sinde, domperidonun ise %28,6'sında bulunuyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Her bir etkin maddenin orijinal ve jenerik müstahzar sayısı, gebelik kategorisi ve "var/yok" şeklinde değerlendirilen parametrelerde ilgili ifadenin yer aldığı müstahzarlarının yüzdesi

Etkin madde	Müstahzar sayısı			Gebelik kategorisi	İlgili ifadenin "var" olduğu müstahzar, n (%*)									
					KÜB							KT		
					Gebelik endikasyonu varlığı	Pozolojide gebeliğe ilişkin ifade varlığı	"İstenmeyen etkiler" de teratojeniteye ilişkin ifade varlığı	Plasentaya geçtiğine ilişkin ifadenin varlığı	Süte geçtiğine ilişkin ifadenin varlığı	Kontrendikasyonlar		Kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler		
										Gebeliğe ilişkin ifade varlığı	Emzirmeye ilişkin ifade varlığı	Hamileliğe ilişkin ifade varlığı	Emzirmeye ilişkin ifade varlığı	
Orijinal	Jenerik	Toplam												
Dimenhidrinat	2	1	3	B	0	0	0	3 (100,0)	3 (100,0)	0	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	
Trifluoperazin	0	4	4	C	0	0	4 (100,0)	0	4 (100,0)	0	0	0	0	
Lorazepam	2	0	2	D	0	0	0	2 (100,0)	2 (100,0)	0	0	0	0	
Ondansetron	6	31	37	B	0	0	0	0	37 (100,0)	0	0	9 (24,3)	9 (24,3)	
Granisetron	3	22	25	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tropisetron	2	0	2	C	0	0	0	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	0	2 (100,0)	0	
Palonosetron	1	17	18	B	0	0	0	18 (100,0)	0	0	0	0	0	
Aprepitant	1	1	2	B	0	0	0	0	2 (100,0)	0	0	0	0	
Trimetobenzamid	1	3	4	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Metoklopramid	0	13	13	B	0	0	0	10 (76,9)	13 (100,0)	5 (38,5)	6 (46,2)	5 (38,5)	9 (69,2)	
İtoprid	0	1	1	C	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)	
Domperidon	3	4	7	C	0	0	0	7 (100,0)	7 (100,0)	0	0	0	2 (28,6)	
Toplam	21	97	118	-	0	0	4 (3,4)	42 (35,6)	71 (60,2)	7 (5,9)	8 (6,8)	18 (15,3)	24 (20,3)	

%; satır yüzdeleri toplam müstahzar sayısına göre hesaplanmıştır. KT: kullanma talimatı, KÜB: kısa ürün bilgisi

Plasenta ve Süte Geçiş Bulguları

Çalışmaya alınan müstahzarların %35,6'sının (n=42) KÜB'sinde plasentaya geçişe ilişkin ifade bulundu. Bu ifadenin varlığı yalnızca metoklopramid müstahzarlarında tutarsızlık göstermekte ve bu ifade müstahzarlarının %76,9'unda (n=10) yer almaktaydı. Plasental geçişe ilişkin bilginin belirtildiği diğer ilaçlar palonosetron, tropisetron, dimenhidrinat, lorazepam ve domperidondu. İncelenen müstahzarların %60,2'sinin (n=71) KÜB'sinde ilacın süte geçtiğine ilişkin ifade saptandı. Domperidon, dimenhidrinat, trifluoperazin, lorazepam, aprepitant ve metoklopramide ait toplam 31 (%26,3) müstahzarda ilacın anne sütüne geçtiği bilgisi yer alırken, tropisetron, ondansetron ve itopridin toplam 40 (%33,9) müstahzarında ise hayvan çalışmalarında süte geçtiği bilgisi her bir ilacın tüm müstahzarlarında yer almakta idi. Granisetron, palonosetron ve trimetobenzamid müstahzarlarında (n=47) ise

ilacın süte geçip geçmediğinin bilinmediği ifade edilmektedir (Tablo 2).

Müstahzarlar Arası Uyum Bulguları

İncelenen her bir başlık altında yer alan özgün ifade sayısının KÜB'de gebeliğe yönelik kısımda en fazla (n=27) olduğu ve bunu KT'de yer alan gebeliğe yönelik (n=22) ve laktasyon ile ilgili (n=21) ifadenin izlediği görüldü. Otuz yedi adet müstahzar bulunan ondansetron, her bir başlık özelinde en fazla özgün ifadeyi barındıran ilaçtı. Yalnızca trifluoperazin müstahzarlarında "istenmeyen etkiler" başlığı altında teratojeniteye ilişkin bir ifadenin ("gebelik, gebelik sonrası ve perinatal koşullarda görülen neonatal geri çekilme sendromu") yer aldığı ve bu ifadenin ilacın tüm müstahzarlarında aynı olduğu belirlendi. Lorazepam ve tropisetron müstahzarlarının incelenen başlıkların her birinde tek

bir ifadeyi kullandığı ve müstahzarları arasında uyum sağlandığı görüldü (Tablo 3).

TİTCK'de kayıtlı en az bir adet orijinal ve jenerik müstahzarı bulunan yedi ilacın jenerik müstahzarlarına ait KÜB/KT'lerde yer alan ifadeler orijinal müstahzardakilerle karşılaştırıldı. KT'de yer alan ilgili başlıklarda KÜB'dekilere göre daha fazla majör fark olduğu görüldü. KT'de laktasyon ile ilgili ifade kısmında müstahzarların %15'inde, gebeliğe yönelik ifade kısmında ise %13,7'sinde majör fark tespit edildi. KÜB'de doğurganlık çağındaki kadınlara yönelik ifadelerde ondansetron ve trimetobenzamid müstahzarlarında ve gebeliğe yönelik ifadelerde ise granisetron ve palonosetron haricindeki ilaçların müstahzarlarında saptanmış olan farklılıkların tamamı minör idi. KÜB'de laktasyon ile ilgili ifade palonosetron hariç diğer ilaçlarda farklılık olduğu ve bu farklılığın granisetron, trimetobenzamid ve domperidonda majör düzeyde olduğu belirlendi. Fertilitte ile ilgili ifade saptanan farklılıklar ondansetron ve aprepitant müstahzarlarında minör, palonosetron ve trimetobenzamid müstahzarlarında ise majör idi. KT'de gebeliğe yönelik ifade kısmında granisetron hariç tüm ilaçların müstahzarları arasında farklılık olduğu ve bu farkın ondansetron müstahzarlarında majör olduğu belirlendi. KT'de yer alan laktasyon ile ilgili ifade bölümünde granisetron ve aprepitant hariç diğer ilaçların orijinal ile jenerik müstahzarları arasında belirlenen farklılıkların hepsinin majör olduğu saptandı (Tablo 4).

Belirlenen majör farklılıklar, KÜB'de laktasyon ve fertilitte ile ilgili ifadeler kısmında, KT'de ise gebeliğe yönelik ve laktasyon ile ilgili ifade kısımlarında bulunmaktaydı. KÜB'de laktasyon ile ilgili en

sık majör fark gerekçesi laktasyon kısmında "ilacın kullanımının önerilmediğine ilişkin ifadenin eksikliği/varlığı" iken KT'de ise yine laktasyonda "ilacın kullanılmamasına/bırakılmamasına ilişkin ifadenin eksikliği"ydi. Domperidon açısından ise hem KÜB hem KT'de laktasyon bölümünde bebekte ilaca bağlı ortaya çıkacak kardiyak advers etkilere ilişkin ifadenin eksikliği majör farklılık gerekçesi olarak belirlendi (Tablo 5).

En az bir adet jenerik müstahzarı bulunan yedi ilacın KÜB/KT'lerinde incelenen belirli başlıklarda gebelik veya emzirmeye ilişkin bir ifadenin yer alıp almadığı orijinal müstahzara göre karşılaştırıldı. Buna göre dimenhidrinatin orijinal müstahzarının KÜB'sinde kontrendikasyonlarda emzirmeye ilişkin ifadenin olmasına karşılık, piyasada mevcut olan bir adet jenerik müstahzarında böyle bir ifadenin yer almadığı; ayrıca orijinal müstahzarın KT'sinde "kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler" bölümünde hamileliğe ilişkin ifade yer almazken, jenerik müstahzarında bu ifadenin bulunduğu belirlendi. Aynı başlık altında "emzirme", domperidon ve ondansetronun orijinal müstahzarlarında yer almamasına rağmen domperidonun jenerik müstahzarlarının birinde (%25,0), ondansetronun ise dokuzunda (%29,0) mevcuttu. Ondansetronun orijinal müstahzarının aksine "kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler" kısmında "hamilelik" dokuz jenerik müstahzarında (%29,0) bulunmaktaydı. Trimetobenzamid, aprepitant, granisetron ve palonosetronun jenerik müstahzarları ise "emzirme" veya "hamilelik" ifadelerini içerip içermemesi açısından incelenen bu başlıklarda orijinal müstahzarları ile uyum göstermekteydi.

Tablo 3. Her bir ilaç özelinde kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatlarındaki alt başlıklarda geçen gebelik, laktasyon, fertilitte ve teratojeniteye dair incelenen parametrelerde kullanılmış olan özgün ifade çeşitliliğinin dağılımı

Etkin madde	Müstahzar sayısı	Kullanılan özgün ifade sayısı						
		KÜB					KT	
		Doğurganlık çağındaki kadınlara yönelik ifade	Gebeliğe yönelik ifade	Laktasyon ile ilgili ifade	Fertilitte ile ilgili ifade	Teratojenite ile ilgili ifade	Gebeliğe yönelik ifade	Laktasyon ile ilgili ifade
Dimenhidrinat	3	1	3	2	1	-	2	2
Trifluoperazin	4	2	2	1	2	1	1	1
Lorazepam	2	1	1	1	1	-	1	1
Ondansetron	37	3	4	3	2	-	3	3
Granisetron	25	1	2	3	1	-	1	2
Tropisetron	2	1	1	1	1	-	1	1
Palonosetron	18	1	1	1	2	-	2	2
Aprepitant	2	1	2	2	2	-	1	2
Trimetobenzamid	4	2	2	2	2	-	2	2
Metoklopramid	13	1	4	3	1	-	3	3
İtoprid	1	1	1	1	1	-	1	1
Domperidon	7	2	4	2	1	-	2	3
İncelenen tüm ilaçlar	118	16	27	20	17	1	21	22

KÜB: kısa ürün bilgisi, KT: kullanma talimatı

Tablo 4. İlaçların orijinal müstahzarlarının KÜB/KT'lerinde yer alan ifadeler ile farklılık gösteren jenerik müstahzar sayısı ve ifadelerin her biri özelinde majör fark bulunan jenerik müstahzarların yüzde dağılımları

İlaçlar (jenerik müstahzar sayısı)	KÜB						KT			
	Doğurganlık çağındaki kadınlara yönelik ifade*	Gebeliğe yönelik ifade*	Laktasyon ile ilgili ifade		Fertilite ile ilgili ifade		Gebeliğe yönelik ifade		Laktasyon ile ilgili ifade	
			Farklılık bulunan jenerikler n (%)	Farklılık bulunan jenerikler n (%)	Majör farklılık n (%)	Farklılık bulunan jenerikler n (%)	Majör farklılık n (%)	Farklılık bulunan jenerikler n (%)	Majör farklılık n (%)	Farklılık bulunan jenerikler n (%)
Dimenhidrinat (n=1)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	-	0 (0,0)	-	1 (100,0)	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Ondansetron (n=31)	11 (35,5)	13 (41,9)	2 (6,5)	-	24 (77,4)	-	11 (35,5)	11 (35,5)	2 (6,5)	2 (6,5)
Granisetron (n=22)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	3 (13,6)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-
Palonosetron (n=17)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	2 (11,8)	2 (11,8)	5 (29,4)	-	4 (23,5)	4 (23,5)
Aprepitant (n=1)	0 (0,0)	100 (100,0)	1 (100,0)	-	1 (100,0)	-	1 (100,0)	-	0 (0,0)	-
Trimetobenzamid (n=3)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	-	3 (100,0)	3 (100,0)
Domperidon (n=4)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	-	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)
Toplam (n=80)	15 (18,8)	18 (22,5)	12 (15,0)	8 (10,0)	30 (37,5)	5 (6,3)	23 (28,8)	11 (13,7)	13 (16,3)	12 (15,0)

*Tüm farklılıklar minör idi. KT: kullanma talimatı, KÜB: kısa ürün bilgisi

Tablo 5. Majör fark saptanan ilaçların KÜB/KT'lerinde yazılı ifadelerin farklılık nitelikleri

Majör fark bulunan KÜB/KT'de yazılı ifadelerin özellikleri			
İlaç	KÜB/ KT	İfadenin geçtiği bölüm	Majör farkın gerekçesi
Dimenhidrinat	KT	Laktasyon	İlacın bırakılmasına ilişkin direktifin eksikliği (n=1)
Ondansetron	KT	Gebelik	İlacın kullanımının tavsiye edilmediğine ilişkin ifadenin eksikliği (n=11)
	KT	Laktasyon	İlacın kullanımı sırasında bebeğin emzirmemesine ilişkin direktifin eksikliği (n=2)
Granisetron	KÜB	Laktasyon	İlacın kullanımının önerilmediğine ilişkin ifadenin eksikliği (n=3)
Palonosetron	KÜB	Fertilite	İlacın etkisine ilişkin veri düzeyinin farklılığı (n=2)
	KT	Laktasyon	İlacın bırakılmasına ilişkin direktifin eksikliği (n=4)
Trimetobenzamid	KÜB	Laktasyon	İlacın kullanımının önerilmediğine ilişkin ifadenin eksikliği (n=3)
	KÜB	Fertilite	İlacın etkisine ilişkin veri düzeyinin farklılığı (n=3)
	KT	Laktasyon	İlacın kullanılmamasına ilişkin direktifin eksikliği (n=3)
Domperidon	KÜB	Laktasyon	İlacın kullanılması ile bebekte meydana gelebilecek kardiyak advers etkilere ilişkin riski belirten ifadenin eksikliği (n=1)
			İlacın kullanımının önerilmediğine ilişkin ifadenin varlığı (n=1)
	KT	Laktasyon	İlacın kullanılması ile bebekte meydana gelebilecek kardiyak advers etkilere ilişkin riski belirten ifadenin eksikliği (n=1)
			İlacın kullanımının önerilmediğine ilişkin ifadenin varlığı (n=1)

KT: kullanma talimatı, KÜB: kısa ürün bilgisi

TARTIŞMA

Bu çalışmada bulantı ve kusma için kullanılan ilaçların KÜB/KT'lerinde gebelik ve laktasyon dönemini ilgilendiren ifadelerle ilgili çeşitli farklılıkların olduğuna dair önemli tespitlerde bulunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen etkin maddelerin

müstahzarlarının hiçbirinin KÜB ve KT'sinde gebelik ile ilgili durumların endikasyonlar arasında yer almaması ve pozolojisinin özel olarak belirtilmemiş olması dikkati çekmektedir. Bu bilgilerin söz konusu belgelerde açıkça bahsedilmemesi, gebelik ve laktasyon döneminde bu ilaçların kullanımı ile ilgili literatürün

yetersizliği ile ilişkilendirilebilir. Bunun yanı sıra, incelenen ilaçların hiçbirisi teratojen olarak kabul edilen "X" kategorisinde olmamasına rağmen yaklaşık her 16 müstahzarın birinde gebelik, her 14 müstahzarın birinde ise laktasyonun kontrendikasyonlar arasında sayılması, söz konusu dokümanların kendi içlerinde tutarsızlıklar bulunduğu işaret etmektedir. Plasenta ve süte geçiş ile ilgili bilgilerin varlığının, aynı etkin maddenin farklı müstahzarlarında değişkenlik göstermesi de müstahzarlar arası uyumsuzluk olduğunu düşündürmektedir. Bu farklılıkların KT'lerde daha sık görüldüğü ve orijinal ile jenerik müstahzar kıyası yapıldığında da belirgin şekilde gözlemlendiği söylenebilir. Söz konusu tutarsızlıklar, KÜB/KT'lerde gebelik ve emzirme dönemine ilişkin ifadelerin standardizasyonunun tam olarak sağlanmadığını ve bazı ilaçların ilgili dokümanlarında güncel bilginin yansıtılmadığını düşündürmektedir. Öte yandan her ne kadar FDA'nın gebelikte ilaç kullanımı risk değerlendirme kategorisi ile ilgili son yıllarda değişim yaşanmış olmasına karşın, Türkiye de dahil bazı ülkelerde KÜB vb. belgelerde halen bu sınıflandırmadan yararlanılmaktadır (12). Bu konuda yaşanan kısmi belirsizlik ve otoritelerin farklı yaklaşımları, tespit edilen söz konusu tutarsızlığın gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Kadınların %90'ının hamilelik sırasında en az bir ilaca maruz kaldığı ve ortalama 2,6 ilaç kullandığı bildirilmiştir (13). 2000-2010 yılları arasında FDA tarafından onay alan 172 ilacın %97'sinden fazlasının insanda teratojeniteye ilişkin hiçbir güvenilirlik verisine sahip olmadığı, %73'ünde ise gebelikte kullanımına ilişkin hiçbir bilginin yer almadığı raporlanmıştır (5). Doğumsal anomalilerin %2-3'ünün ilaca bağlı sebeplerle gerçekleştiği bilinmekte ve ilaç kullanımı nedeniyle meydana gelebilecek risklerin azaltılması halk sağlığını koruma öncelikleri arasında yer almaktadır (14). Çalışmamızda gebelikte sık kullanıldığı bilinen bulantı/kusma ilaçlarından hiçbirinin KÜB veya KT'sinde gebelikte kullanım endikasyonunun bulunmaması en çarpıcı bulgulardan biri olarak değerlendirilebilir. Bu durum incelenen ilaçların sıklıkla endikasyon dışı kullanıldığına işaret etmektedir.

Gebelik ve emzirme döneminde sık kullanılan ilaç gruplarında yer alan 534 müstahzarın Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) resmi sitesinde kayıtlı KÜB'lerinin incelendiği bir çalışmada, ilaçların %89,3'ünde ilacın plasentaya geçişine, %61,4'ünde ilacın anne sütüne geçip geçmediğine ilişkin bilginin yer almadığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda ise ilaçların yaklaşık üçte ikisinin plasentaya geçip geçmediğine ve yaklaşık dörtte üçünün anne sütüne geçip geçmediğine ilişkin bilginin ilaçların ilgili KÜB'lerinde yer almadığı saptandı. Çalışmamızda incelenen KÜB/KT'lerde plasental geçişe daha fazla yer verilmiş olması ülkemizdeki dokümanların içeriği adına olumlu görünmekteyken süte geçişte tablonun tam tersi yönde olması, anne sütüne geçiş bilgilerinin ilgili belgelerde daha fazla dikkat edilmesi gerekliliğini yansıtmaktadır. Öte yandan, plasentaya geçtiği bildirilmiş olan metoklopramid bazı müstahzarlarında, trifluoperazin, ondansetron ve granisetronun ise hiçbir müstahzarında bu bilginin yer almadığı görülmektedir (15-18). Bu tespitler, bazı ilaçların müstahzarlarında fetüsün ilaç maruziyetine dair bilgiler açısından standardizasyon ve güncellik

sorunlarına işaret etmektedir. KÜB'lerde yer alan bu bilgiler güncellenmedikçe literatürle uyumsuzlukların artmasına ve bunun sonucunda tedavi düzenlerken bu dokümanları kullanan hekimlerin yanlış yönlenebilmesine de yol açabilir. Nitekim söz konusu dokümanlar ile güncel literatüre dayalı ilaç bilgi sistemleri arasında hamilelikte ilaç kullanımına ilişkin gözlenen önemli farklılıkların klinik kararları zorlaştırabileceği bildirilmiştir (19). Hamilelik ve emzirme döneminde ilaçlara maruziyete ilişkin bilgi eksikliklerinin giderilmesi için ruhsatlandırma sonrası verilerinin aktif olarak toplanması, güncel tutulması ve karar vermeye yardımcı olması için resmi bilgi kaynaklarına dahil edilmesi gerekmektedir (8).

Gebelerin ve emziren annelerin ilaç kullanımı ile ilgili bilgi edinme ihtiyacını giderebilecek önemli belgelerden biri KT'dir. Çalışmamızda ilaçların KT'lerinde "kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler" başlığı altında hamileliğin ilaçların %15,3'ünde, emzirmenin ise %20,3'ünde yer aldığı ancak bu ifadelerin varlığının bazı ilaçların tüm müstahzarlarında tutarlılık sergilemediği dikkati çekmekteydi. Örneğin, hamilelik dimenhidrinat ve metoklopramid müstahzarlarının yaklaşık üçte birinde, ondansetron müstahzarlarının ise yaklaşık dörtte birinde ilgili başlık altında yer almaktaydı. Benzer şekilde emzirme, ondansetron ve domperidon müstahzarlarının yaklaşık dörtte birinde, metoklopramid müstahzarlarının ise %69'unda ilgili başlık altında bulunmakta idi. Bu veriler, ilaçlar hakkında geniş bir literatür birikimi üzerinde uzlaşılarak ortaya konan standart bilginin KÜB/KT'lere yansıtılması veya veri yetersizliği varsa bunun belirtilmesi yaklaşımlarına yeterince uyum gösterilmediğini düşündürmektedir. Öte yandan, orijinal ve jenerik müstahzarların dokümanları kıyaslandığında, hem gebelik hem de laktasyonda KÜB'lere kıyasla KT'lerde daha fazla majör farka rastlandı. KT'lerin hedef kitlesinin tıbbi okuyazar olmayan kişiler olduğu düşünüldüğünde, bu tip dokümanlarda yer alan bilgilerin hekimin planladığı tedavi ile gelişmesi, güncel literatür ile uyumsuz olması vb. durumlar, aynı etkin maddeye sahip müstahzarların hasta nezdinde farklı izlenimlere yol açmasına neden olabilir. Örneğin; farklı zamanlarda dokümanları güncellenmiş olan müstahzarlardan biri, diğerine göre daha güvenilir veya daha riskli olarak algılanabilir. Bu durumun hastanın tedaviye uyuncunu azaltabileceği düşünülebilir. Aynı etkin maddeyi içeren KT'ler arasındaki değişkenliğin tıbbi okuyazar olmayan hastalar tarafından ilacın kullanımının devamı/kesilmesi yönünde fark yaratıp yaratmayacağı, okunabilirlik testleri gibi standart testlerle test edilmesi ve ayrıntılı çalışmalarla incelenmesi gerekir.

Jenerik ilaçların KÜB/KT'lerinde yer alan bilgilerin orijinali ile benzer ve tüm açılardan tutarlı olması beklenir (20-22). Bununla birlikte, ilaçların KÜB/KT'lerindeki benzerlik veya tutarlılık, orijinal müstahzarda yer alan bilgilerin ilgili belgelerine aktarımında farklı dillerden yapılan çevirilerden kaynaklanan farklılıklar veya ilaca ilişkin yeni verilerin/gelişmelerin aynı ilaca ait tüm müstahzarların dokümanlarına eş zamanlı olarak uygulanamaması gibi teknik durumlardan etkilenebilir. Çalışmamızda etkin maddelerin orijinal ve jenerik müstahzarları ifade farklılıkları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, değerlendirmeye alınan etkin maddelerden

biri hariç (aprepitant) tümünün KÜB ve/veya KT'lerinde en az bir başlık altında majör fark olması, detaylı olarak bakıldığında ise yaklaşık her 11 KÜB'den ve yaklaşık her 6 KT'den birinde majör farka rastlanması çarpıcı olarak değerlendirilebilir. Gebeliğe dair ifadeler özelinde majör farkların yalnızca ondansetron KT'lerinde görülüyor olması ise nispeten olumlu görünmektedir. KÜB'lerde orijinal ve jenerik müstahzar karşılaştırması yapıldığında gebeliğe ilişkin ifadelerde majör farka rastlanmazken laktasyon ile ilgili ifadelerin yaklaşık %10'unda majör fark olması, bu alanda literatür kısıtlılığı nedeniyle genel kabul gören bilgilerin üretilememiş olmasıyla ilişkilendirilebilir. Nitekim orijinal ve jenerik müstahzarları arasında laktasyon bilgilerinde majör farklılık gözlenen etkin maddelerden trimetobenzamid, ondansetron, granisetron ve palonosetronun laktasyonda kullanımı ile ilgili çalışmalara rastlanmadığı bildirilmiştir (23).

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği (ACOG) güncel kılavuzuna göre metoklopramid, gebelikte bulantı ve kusma tedavisi algoritmasının ileri basamaklarında yer almaktadır (24). Metoklopramidin ilk farmakolojik tedaviyi takiben semptomlar devam ettiğinde, gebe kadınlarda bulantı ve kusmanın yardımcı tedavisi için düşünülebilecek ilaçlardan biri olduğu ve teratojenite riskinde artışa neden olmadığı raporlanmıştır (24,25). İlacın gebeler arasında %86'ya varan oranda yaygın kullanımı bildirilmiştir (26). Çalışmamızda yaklaşık olarak her beş metoklopramid müstahzarından ikisinin KÜB'sinde ilacın gebelikte kontrendike olduğunun belirtilmesi, KÜB'lerin bu bakımdan güncel literatürün gerisinde kalabildiğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Öte yandan ilacın gebelik kategorisi "B" olmasına karşın metoklopramid müstahzarlarının yarıya yakınının ve "C" kategorisinde yer alan tropisetron müstahzarlarının tamamının KÜB'lerinde gebeliğin kontrendikasyonlar arasında yer alması, söz konusu başvuru kaynaklarının kendi içlerinde tutarsızlıklar olduğunu düşündürmektedir. Buna ek olarak, metoklopramid müstahzarlarının yarısına yakınında emzirme, "kontrendikasyonlar" başlığı altında yer almaktaydı. Metoklopramidin infantlarda hafif gastrointestinal advers etkilere, annelerde ise postpartum depresyona yol açabileceğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte söz konusu ilaç "emzirme ile uyumlu" olarak sınıflandırılmaktadır (23,27,28). Bu doğrultuda, emzirme dönemini kontrendikasyon olarak kabul eden müstahzarların hem diğer müstahzarlarla hem de mevcut literatür bilgileriyle ayrıştığı söylenebilir. Öte yandan, metoklopramid bazı anneler tarafından endikasyon dışı olarak süt artırmak amacıyla kullanılabilir (29). İlacın bu amaçla kullanımının incelendiği çalışmalarda süt artırıcı etkisine dair çelişkili sonuçlar raporlanmıştır (29,30). Üstelik istenen bu etkiye ulaşabilmek için önerilen maksimum doz ve sürelerin aşılabildiği bildirilmektedir (31). Dolayısıyla söz konusu suistimal edilme riskleri de göz önüne alınarak, bu doğrultuda, metoklopramidin KÜB/KT'lerinin içeriğine ilacın yalnızca bulantı ve kusma gibi sınırlı endikasyonlarda, mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanımı ve kullanım sırasında da söz konusu kısıtlara uyulmaması halinde doğabilecek riskler ile ilgili bilgilerin eklenmesi gerektiği söylenebilir.

Dimenhidrinat etkin maddesinin üç müstahzarının ikisinde emzirme ilacın kontrendikasyonları arasında yer almaktaydı. Dimenhidrinatın yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımı halinde süt üretimini azaltabileceği ve infantta irritabilite ve uyuşukluk gibi tablolara yol açabileceği raporlanmasına rağmen, düşük doz ve kısa süreli kullanımın söz konusu advers etkilere neden olmasının beklenmediği ve uzun süreli klinik deneyimler ışığında emzirme döneminde kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir (32-34). İlacın sınırlı doz ve süre için kullanımı bu veriler ışığında güvenli görünmesine rağmen çoğu müstahzarında emzirme döneminin kontrendike olarak sınıflandırılması, söz konusu KÜB/KT'lerin güncel literatür ile uyumsuzluğuna ve yeniden gözden geçirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmada toplam yedi müstahzarı değerlendirilmiş olan domperidon etkin maddesinin orijinal de dahil olmak üzere iki müstahzarının KÜB/KT'leri "bebekte gelişebilecek advers etkilerden dolayı ilaç veya emzirmeden birinin kesilmesi", diğer iki müstahzarın dokümanları ise "ilacın emzirme döneminde önerilmediği" yönünde ifadeler içermektedir. Diğer etkin maddelerde müstahzarların kendi aralarında rastlanan tutarsızlıklar ve güncel literatür bilgileri ile uyumsuzluklar, domperidon için de söz konusuydu. Domperidon laktasyon döneminde anne sütünü artırmak amacıyla endikasyon dışı olarak da kullanılabilir (30). Literatürde bu alanda kullanımını ilgilendiren çalışmaların yoğunluğu da göz önüne alındığında, söz konusu ilacın laktasyonda kullanımına dair daha standart ve uyumlu ifadelerin KÜB/KT'de yer almasının önemi daha iyi anlaşılabilir (28,35-38).

Ondansetronun orijinal KT'sinde yer alan, "ilacın gebelikte kullanımının tavsiye edilmediği"ne yönelik ifadenin jenerik KT'lerinin üçte birinden fazlasında bulunmadığı anlaşılmaktadır. Orijinal KT'de yer alan ifadenin aksine, ondansetron ACOG kılavuzunda gebelikte dirençli bulantı ve kusmalarda kullanılabilir alternatif ajanlar arasında gösterilmektedir (24). Çalışmaya dahil edilen etkin maddeler içerisinde en fazla müstahzarı olan ondansetronun gebelikte kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Örneğin; ABD'de 2014 yılında gebelikte ondansetron reçetelenen kadınların, tüm gebelerin yaklaşık dörtte birini oluşturduğu bildirilmiştir (39). Ancak sık kullanılmasına rağmen ilacın fetal güvenlilik verilerine dair son yıllarda yapılan çalışmalardan birbirleriyle çelişebilen önemli sonuçlar bildirilmiştir (40-42). Bu doğrultuda EMA, 2019 yılında ondansetrona bağlı fetüste gelişebilecek kardiyak malformasyonlarla ilgili çelişkili sonuçlar ve ilk trimesterde olası artmış orofasiyal malformasyon riski gerekçesiyle söz konusu dönemde ilacın kullanılmaması yönünde görüş beyan etmiştir (43). Ancak EMA'nın bu keskin yaklaşımı Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı tarafından kabul görmemiştir (44). İngiliz İlaç ve Tıbbi Ürün Düzenleme Dairesi de EMA'dan farklı olarak ondansetronun gebeliğinin ilk trimesterindeki kadınlar tarafından kullanımı öncesinde yarar/risk hesabı yapılmasını önermiştir (45). Çalışmamızda orijinal-jenerik müstahzar farklılıkları tespit edilen diğer ilaçlardakine kıyasla, ondansetronun müstahzarları arasındaki uyumsuzluğa literatürde bildirilen çelişkili sonuçlar daha fazla oranda zemin hazırlamış olabilir. Üstelik, uluslararası sağlık otoriteleri arasında da ilacın

fetal güvenlik durumu ile ilgili fikir birliğine halen varılmamış olması, KÜB/KT'lerde ilacın kullanımına dair açık ve net önerilere yer vermeyi güçleştiriyor olabilir. Bununla birlikte, ilacın hekim ve hastalar tarafından daha rasyonel kullanımını sağlamak üzere söz konusu dokümanları standardize etmeye yönelik girişimlere gereksinim olduğu açıktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda KÜB/KT'leri incelenen müstahzarların piyasada halen yer alıp almadığına dair güncel durumları göz önüne alınmamış, bu ürünlerin araştırma kapsamında veri toplama süreci içerisinde TİTCK'deki en güncel dokümanları değerlendirilmiştir. İlaçların piyasada bulunmayan müstahzarlarına ilişkin KÜB/KT bilgileri piyasada mevcut olan müstahzarlara göre bazı farklılıklar içerebilir. Bu durumun çalışma kapsamında ayrıntılı değerlendirilememiş olması, çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Ancak TİTCK'ye kayıtlı bütün müstahzarların incelenmiş olması, KÜB/KT'lerde saptanan farklılıklara ilişkin daha geniş çaplı veri sunulmasına olanak sağlamıştır. Aynı ilacın jenerik müstahzarları arasındaki farkların detayına inilmemiş olması ve kombine preparatların incelenmemesi, çalışmanın diğer kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca, KT'de belirlenen farkların hastanın ilacın kullanımına ilişkin algısında fark yaratıp yaratmadığı bilinmediğinden, ilgili çıkarımlar bu bağlamda yorumlanmalı ve okuma testlerini içeren çalışmalarla doğrulanmalıdır.

SONUÇ

Gebeler ve emziren anneler gibi özel popülasyonlarda kullanılan bulantı ve kusma ilaçlarının hiçbirinin KÜB veya KT'sinde bu dönemlerin endikasyonlar arasında yer almaması dikkat çekicidir. Bu dokümanlarda yer alması zorunlu bilgiler içerisinde farklı ifadelerle rastlanması, ağırlıklı olarak bu endikasyonların yokluğu ile ilişkilendirilebilir. İlaçların orijinal ve jenerik müstahzarları arasındaki farklılıklar çoğunlukla minör olarak değerlendirilse de, aprepitant hariç tüm müstahzarların KÜB veya KT'lerinde incelenen başlıklardan en az birinde majör fark saptanması, güncel literatürdeki değişikliklerin sık aralıklarla bu dokümanlara yansıtılarak standardizasyonunun sağlanması gerekliliğine işaret etmektedir. Ancak özellikle KT'de belirlenen farklılıklar, başta hastalar olmak üzere muhataplar açısından anlam karmaşasına neden olabilir. Bu durumun hastada yarattığı izlenimin daha kapsamlı okuma testleriyle değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada ortaya konan tespitlerin, KÜB/KT'lerin güncel bilgileri barındıran, daha fazla yol gösterici ve kullanıcı dostu olması yolundaki engellerin ortadan kaldırılmasına gebelik ve emzirme perspektifinden katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Hasta Onamı: Bu çalışma hasta verisi içermemesi nedeniyle hasta onamı gerektirmemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları: Konsept - A.A., V.A., D.B., A.B.; Tasarım - V.A., A.B., D.B., A.A., C.V.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.B., V.A., D.B.; Analiz ve/veya Yorum - V.A., D.B., A.B., C.V., A.A.; Literatür Taraması - C.V., D.B., A.B., V.A.; Yazan - V.A., A.B., D.B., C.V., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study does not require ethics committee approval.

Informed Consent: This study did not require patient consent because it did not contain any patient data.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.A., V.A., D.B., A.B.; Design - V.A., A.B., D.B., A.A., C.V.; Data Collection and/or Processing - A.B., V.A., D.B.; Analysis and/or Interpretation - V.A., D.B., A.B., C.V., A.A.; Literature Search - C.V., D.B., A.B., V.A.; Writing - V.A., A.B., D.B., C.V., A.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Broussard CS, Frey MT, Hernandez-Diaz S, Greene MF, Chambers CD, Sahin L, et al. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a centers for disease control and prevention—convened meeting. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 208-14.
2. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg* 2016; 122: 786-804.
3. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105: 140-56.
4. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, et al. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 437-44.
5. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011; 157: 175-82.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmî Gazete. Tarih No: 19.01.2005; Sayı: 25705. Son Erişim Tarihi: Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/01/20050119-7.htm> (accessed May 2020).
7. Bayram D, Aydın V, Akıcı A. Investigation of warnings regarding driving and machine use in summary of product characteristics and patient information leaflets of drugs frequently used in Psychiatry. *Gazi Med J* 2020; 31: 38-43.
8. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the summaries of product characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 537-44.
9. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20: e171-83. Epub 2013 Jul 13.
10. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781-800.
11. Lynch MM, Amoozegar JB, McClure EM, Squiers LB, Broussard CS, Lind JN, et al. Improving safe use of medications during pregnancy: the roles of patients, physicians, and pharmacists. *Qual Health Res* 2017; 27: 2071-80.
12. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Federal Register 2014; 79 :72064-103. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>
13. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 51.
14. Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18: 247-58.

15. Arvela P, Jouppila R, Kauppila A, Pakarinen A, Pelkonen O, Tuimala R. Placental transfer and hormonal effects of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 345-8.
16. Siu SS, Chan MT, Lau TK. Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. *Clin Pharmacokinetics* 2006; 45: 419-23.
17. Weiner CP. *Drugs for pregnant and lactating women*. E-Book. 3rd ed. Elsevier Health Sciences, 2018.
18. Julius JM, Tindall A, Moise KJ, Refuerzo JS, Berens PD, Smith JA. Evaluation of the maternal-fetal transfer of granisetron in an ex vivo placenta perfusion model. *Reprod Toxicol* 2014; 49: 43-7.
19. Frost Widnes SK, Schjøtt J. Advice on drug safety in pregnancy: are there differences between commonly used sources of information? *Drug Saf* 2008; 31: 799-806.
20. European Medicines Agency. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/ hybrid/ biosimilar product. EMA/627621/2011;2018 Available from: 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 (accessed May 2020)
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmî Gazete. 19.01.2005; Sayı: 25705 Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/01/20050119-7.htm> (accessed May 2020)
22. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Kısa Ürün Bilgisi Standart Değerlendirme Prosedürü. 26.02.2008. Erişim Adresi: <https://docplayer.biz.tr/6598279-Kisa-urun-bilgisi-standart-degerlendirme-proseduru-26-02-2008-ilac-ve-eczacilik-genel-mudurlugu.html>
23. Briggs GG, Freeman RK, Tower CV, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
24. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG practice bulletin 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 935.
25. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA* 2013; 310: 1601-11.
26. Raymond SH. A survey of prescribing for the management of nausea and vomiting in pregnancy in Australasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53: 358-62.
27. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C. Safety and efficacy of galactogogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci* 2010; 13: 162-74.
28. Ingram J, Taylor H, Churchill C, Pike A, Greenwood R. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F241-5. doi: 10.1136/archdischild-2011-300601.
29. Asztalos EV. Supporting mothers of very preterm infants and breast milk production: a review of the role of galactogogues. *Nutrients*. 2018; 10: 600.
30. Brodribb W, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #9: use of galactogogues in initiating or augmenting maternal milk production, second revision 2018. *Breastfeed Med* 2018; 13: 307-14.
31. Svendsen K, Wood M, Olsson E, Nordeng H. Reported time to onset of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase®. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 627-36.
32. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393-9.
33. Drugs and Lactation Database. Dimenhydrinate. US National Library of Medicine website. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501867/> (accessed May 2020)
34. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 417-32.
35. Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 642893. doi: 10.1155/2012/642893.
36. Anderson PO. Domperidone: the forbidden fruit. *Breastfeed Med* 2017; 12: 258-60.
37. Asztalos EV, Campbell-Yeo M, da Silva OP, Ito S, Kiss A, Knoppert D. Collaborative Group. Enhancing human milk production with domperidone in mothers of preterm infants. *J Hum Lact* 2017; 33: 181-7.
38. da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001; 164: 17-21.
39. Taylor LG, Bird ST, Sahin L, Tassinari MS, Greene P, Reichman ME, et al. Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 592-6.
40. Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2019; 86: 1-13.
41. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol* 2019; 83: 14-20.
42. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* 2018; 320: 2429-37.
43. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/347675/2019; 2019 Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf (accessed May 2020)
44. European Network of Teratology Information Services. ENTIS official response to the EMA recommendations concerning ondansetron use by pregnant women. 2019. Available from: <https://www.entis-org.eu/wp-content/uploads/2019/09/Ondansetron-PRAC-ENTIS-Response-Statement-FINAL.pdf> (accessed May 2020)
45. Drug Safety Update volume 13, issue 6: January 2020: 2. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/861112/Jan-2020-PDF-final.pdf (accessed May 2020)