**SAĞLIK BAKANLIĞININ BUGÜN GAZETESİNE (R.SONAY) VERDİĞİ CEVAP**

**NAPROKSEN SODYUM**

Naproksen , nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAID) arilasetik asit grubunun bir üyesidir. Sodyum tuzu ile daha hızlı metabolize olan bu etkin maddeyi içeren ilaçlar ilk defa 1976 yılında Amerika’da ruhsatlandırılmıştır. Dünyada ruhsat aldıktan 9 yıl sonra, Ülkemizde 1985 tarihinde ruhsat verilmiş olup aktif olarak pazarda 31 adet naproksen sodyum etkin maddeli ilaç bulunmaktadır. Bu grup ilaçlar, siklooksijenaz enzimlerini non-selektif olarak inhibe ederek etkilerini gösterirler. Her ne kadar bağımlılık potensiyelinin çok az olması, sedasyon ve solunum depresyonu yapmaması gibi avantajları olsa da, elbette ki her kimyasal molekülde olduğu gibi kendine has problemleri vardır.

Tıbbi ürünlerin ruhsatlandırması, güvenlik, etkinlik ve kalite profillerinin komisyon hocalarımızın bilimsel ve teknik değerlendirmeleri ışığında tarafımızca yönetilen aktif bir süreci içerir. Tarafımızca ruhsatlandırılan tüm tıbbi ürünlerin, pasif ve aktif farmakovijilans verileri üzerinden pazar sonrası takipleri yapılarak kayıt altına alınmakta ve global ölçekte paylaşılmaktadır. Bahse konu kimyasal molekül dünyada yaklaşık 35 yılı aşkın pazarda yer alan ve tüm bu süre boyunca hasta güvenliği esas alınarak belirli dönemlerde yan etki profilleri ve yarar/risk dengesi çalışılan bir bileşiktir. Uzun yıllardır dünya pazarında yer alan bu molekülün güvenlik profili –yine tarafımızca yayımlanan sağlık profesyonelleri için kısa ürün bilgileri ve kullanan hastalarımız için Kullanma talimatları ışığında reçete edilmek şartıyla- yararları daha fazla olarak değerlendirilen bir moleküldür.

Ülkemizde bu grup ilaçlar sadece reçete ile verilmesi gereken ilaçlar sınıfındayken, Amerika ve pek çok Avrupa ülkesinde düşük dozları reçetesiz ilaç olarak değerlendirilmektedir.

Özellikle 2006 yılından itibaren bu grup ilaçların kardiyovasküler riskleri, gastrointestinal yan etkileri ve ciddi deri irritasyonlarına sebep olduğuna dair oluşan şüpheler üzerinde FDA, EMA ve ülkemizde çalışmalar ve rapor çıktıları tekrar değerlendirilmiş ve kısa süreli tedavilerde bu risklerin ve yan etkilerin görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir.

Yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre, naproksen molekülünün kardiyovasküler problemler oluşturma riski diğer NSAID’lere oranla çok düşüktür. EMA tarafından 2012 yılında yayımlanan raporda ise naproksen molekülü arteriyel trombotik risklere en az neden olan molekül olarak tanımlanmıştır. Elbette ki çok düşük bir ihtimalde olsa, mevcut riski görmezden gelmemek gerektiği tarafımızca da kabul gören bir yaklaşımdır. Bu grup ilaçları reçete eden sağlık profesyonellerinin tarafımızca yayımlanan ve bilimsel veriler ışığında gerekli güncellemelerin yapıldığı Kısa Ürün Bilgisi doğrultusunda hastalarımızı yönlendirmesi, takip etmesi ve tedavi süreçlerini etkin yönetmesi gerektiği her ilaçta tavsiye ettiğimiz gibi bu grup ilaçlarda da zaruridir.

**NAPROKSEN SODYUM+ KODEİN KOMBİNASYONU**

Tarafımızca ruhsatlandırılmış 3 kombinasyon ürünü bulunmaktadır. Ayrıca Arnavutluk’ta da aynı kombinasyon ürünün ruhsatlı ve pazarda olduğu bilgisi alınmıştır.

NSAID’ler, farklı yolaklarla etki gösteren diğer ağrı kesici özellikteki moleküllerle kombine preparatların bileşiminde yer alabilmektedir.

Halihazırda, tarafımızca ruhsatlandırılmış, NSAID(naproksen sodyum) ve opoid analjezik (kodein) kombinasyonları kontrole tabi reçeteli ilaç statüsünde pazarda yer alırken, FDA tarafından NSAID ve opoid analjezik olarak sırasıyla ibuprofen, oksikodon içeren tıbbi ürün onaylı durumdadır.

Tıbbi ürünlerin ruhsatlandırması, güvenlik, etkinlik ve kalite profillerinin komisyon hocalarımızın bilimsel ve teknik değerlendirmeleri ışığında tarafımızca yönetilen aktif bir süreci içerir. Tarafımızca ruhsatlandırılan tüm tıbbi ürünlerin, pasif ve aktif farmakovijilans verileri üzerinden pazar sonrası takipleri yapılarak kayıt altına alınmakta ve global ölçekte paylaşılmaktadır. Söz konusu kombine ürün için Kurumumuza herhangi bir yan etki bildirimi yapılmamıştır.

Bahsekonu kimyasal moleküllerden naproksen sodyum dünyada yaklaşık 35 yılı aşkın pazarda yer alan ve tüm bu süre boyunca hasta güvenliği esas alınarak belirli dönemlerde yan etki profilleri ve yarar/risk dengesi çalışılan bir bileşiktir. Uzun yıllardır dünya pazarında yer alan bu molekülün güvenlik profili –yine tarafımızca yayımlanan sağlık profesyonelleri için kısa ürün bilgileri ve kullanan hastalarımız için Kullanma talimatları ışığında reçete edilmek şartıyla- yararları daha fazla olarak değerlendirilen bir moleküldür. Yine kombinasyon ürününde mevcut diğer etkin madde olan kodein ise oral olarak alınabilen ve güvenlilik aralığı geniş olan bir opioid analjeziktir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan “WHO Model List of Essential Medicines-18th list-Nisan 2013”te kodein fosfat 30 mg dozda analjezik olarak kullanılabilecek bileşikler arasında yer almıştır. Parasetamol, aspirin veya bir NSAID ilacın zayıf bir opioid bileşik ile kullanımı WHO tarafından ağrının ikinci basamak tedavisinde önerilen iyi tanımlanmış bir kullanımdır**.**

Naproksen sodyum ve kodein fosfat kombinasyonu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalara göre farklı yolaklar üzerinden etki gösteren bileşiklerin kombinasyonlarının inatçı ağrı tedavisinde daha etkin olduğu ve ayrıca tekrarlanan doza ihtiyaç duyulmaması gibi sebepler göz önüne alındığında yan etki profilinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Bu grup ilaçları reçete eden sağlık profesyonellerinin tarafımızca yayımlanan ve bilimsel veriler ışığında gerekli güncellemelerin yapıldığı Kısa Ürün Bilgisi doğrultusunda hastalarımızı yönlendirmesi, takip etmesi ve tedavi süreçlerini etkin yönetmesi gerektiği her ilaçta tavsiye ettiğimiz gibi bu grup ilaçlarda da zaruridir.

***SAĞLIK BAKANLIĞI TİTC KURUMUNUN BUGÜN GAZETESİNE VERDİĞİ CEVABIN İRDELENMESİ***

1. ‘Naproxen Sodyum tuzu ile daha hızlı metabolize olan bu etkin maddeyi içeren ilaçlar’… NAPROXEN TUZU DAHA HIZLI METABOLİZE OLMAZ, DAHA HIZLI ABSORBE OLUR (EMİLİR)
2. ‘Her ne kadar bağımlılık potensiyelinin çok az olması, sedasyon ve solunum depresyonu yapmaması gibi avantajları olsa da,..’ TİTCK BU BİLGİ İLE NEREYE VARACAK. NAPROXEN’İN AZ DA OLSA BAĞIMLILIK YAPTIĞI MAALESEF (!) GÖSTERİLEMEMİŞTİR. UMARIZ TİTCK NUN ELİNDE BİR REFERANS VARDIR. AKSİ TAKDİRDE KAMUOYUNU YANILTMIŞ OLUR. SENELER ÖNCE TÜRKİYEDE OPTALİDON İSİMLİ BİR ÜRÜN VARDI VE AMİNOFENAZON (NSAID)+BARBİTÜRAT İHTİVA EDERDİ. BU ÜRÜN KOMİSYON ÜYESİ OLDUĞUM DÖNEMDE YASAKLANDI. SEBEBİ AMİNOFENAZON’UN BARBİTÜRATIN İPTİLA YAPICI ETKİSİNİ ARTIRMASI VE TÜRKİYEDE EV HANIMLARININ DAHİ BAÜIMLI HALE GELMESİYDİ. DAHA FAZLA BİLGİ İÇİN UĞUR DÜNDAR’A SORULABİLİR, ÇÜNKİ BU İŞİ TÜRKİYE GÜNDEMİNE O GETİRMİŞTİ!
3. ‘Bahse konu kimyasal molekül dünyada yaklaşık 35 yılı aşkın pazarda yer alan ve tüm bu süre boyunca hasta güvenliği esas alınarak belirli dönemlerde yan etki profilleri ve yarar/risk dengesi çalışılan bir bileşiktir.’ TİTCK KONUYU SULANDIRMAKTADIR. 35 YILI AŞKIN PAZARDA OLAN ÜRÜN NAPROKSENDİR. NAPROKSEN+KODEİN KOMBİNASYONU DÜNYADA İLKTİR VE GÜVENLİĞİ BİLİNMEMEKTEDİR.
4. ‘Ülkemizde bu grup ilaçlar sadece reçete ile verilmesi gereken ilaçlar sınıfındayken, Amerika ve pek çok Avrupa ülkesinde düşük dozları reçetesiz ilaç olarak değerlendirilmektedir.’ TİTCK HERHALDE ŞAKA YAPIYOR. BIRAKIN NAPROKSENİ, ANTİBİYOTİKLER, STEROİD HORMON, KALP İLAÇLARI BİLE BU ÜLKEDE REÇETESİZ SATILMAKTA! VEYA İSTEDİĞİNİZ DOKTORDAN REÇETE ALINABİLİR (APRANAKS PLUS REÇETESİ ECZANEDE TUTULMASI GEREKEN İLAÇ). BASİT BAŞ AĞRISI İÇİN BİLE REÇETE ALABİLİRSİNİZİ!!!
5. ‘Özellikle 2006 yılından itibaren bu grup ilaçların kardiyovasküler riskleri, gastrointestinal yan etkileri ve ciddi deri irritasyonlarına sebep olduğuna dair oluşan şüpheler üzerinde FDA, EMA ve ülkemizde çalışmalar ve rapor çıktıları tekrar….’ VIOXX VE CELEBREX OLAYLARI TÜRKİYEDE TARAFIMDAN GÜNDEME GETİRİLMİŞTİR. O ZAMANIN İEGM DAHİL BU İLAÇLARI KORUMAK İÇİN BAKANI BİLE YANILTMIŞLARSA DA DAHA SONRA YASAKLANMALARINA MANİ OLAMAMIŞLARDIR. DAHA SONRA BENZER YAN ETKİLERE SAHİP ETODOLAK DA BAKANLIK TARAFINDAN KORUNMUŞTUR. DOSYASINA MAHKEME KARARI İLE ULAŞILABİLİNMİŞTİR.
6. ‘Söz konusu **ilaca ilişkin Bakanlığımıza hiçbir yan etki bildirilmemiştir.’… TİTCK KAMUOYUNU YANILTMAKTADIR. HANGİ İLAÇLAR İÇİN KURUMA NE GİBİ YAN ETKİ BİLDİRİLMİŞ VE KURUM HANGİ SİNYALLERİ YAKALAMIŞTIR. 35 SENEDİR PİYASADA OLAN İLAÇ İÇİN BİLDİRİLEN YAN ETKİ 300 DEN FAZLAMIDIR? KURUM YETKİLİLERİ FARMAKOVİJİLANSI TAM OLARAK ANLAYAMAMIŞLARDIR. DEMEKKİ TÜRK MİLLETİ NAPROKSENİN YAN ETKİLERİNDEN MUAFTIR. YANİ NAPROKSEN TÜRKLERDE GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİ YAPMAMAKTA!!! DİĞER TARAFTAN KODEİNİN ORTAYA ÇIKARTACAĞI KABIZLIK VE SOLUNUM PROBLEMLERİ YANINDA ESAS OLAY MADDE BAĞIMLILIĞIDIR VE BAĞIMLILAR TİTCK NA BİLDİRİMDE BULUNMAZ!.. HER İKİ MOLEKÜLÜN YAN ETKİLERİ AŞAĞIDA VERİLECEKTİR.**
7. ‘Ülkemizde bu grup ilaçlar sadece reçete ile verilmesi gereken ilaçlar sınıfındayken, Amerika ve pek çok Avrupa ülkesinde düşük dozları reçetesiz ilaç olarak değerlendirilmektedir. ‘.. TİTCK KONUYU ÇARPTIRMAKTADIR. BURADA BAHSEDİLEN İLAÇ NAPROKSEN+KODEİN KOMBİNASYONUDUR. TEK BAŞINA NAPROKSEN VEYA TEK BAŞINA KODEİNDEN BAHSEDİLMEMEKTEDİR. ABD DE VEYA AVRUPADA 30 MG KODEİN REÇETESİZ SATILMAMAKTADIR.
8. ‘Tarafımızca ruhsatlandırılmış 3 kombinasyon ürünü bulunmaktadır.

 Ayrıca Arnavutluk’ta da aynı kombinasyon ürünün ruhsatlı ve pazarda olduğu bilgisi alınmıştır.’ ARNAVUTLUKTA RUHSATLANDIRILMIŞ İLAÇ HANGİ FİRMAYA AİTTİR?

 **9. ‘**FDA tarafından NSAID ve opoid analjezik olarak sırasıyla ibuprofen,

 oksikodon içeren tıbbi ürün onaylı durumdadır’ DENİLMEKTEDİR. BU

 KOMBİNASYONLAR FARKLI OLUP, TÜMÜNÜN HER TÜRLÜ

 FARMAKOLOJİK VE KLİNİK ARAŞTIRMALARI YAPILMIŞTIR.

1. **Tarafımızca ruhsatlandırılan tüm tıbbi ürünlerin, pasif ve aktif**

 **farmakovijilans verileri üzerinden pazar sonrası takipleri yapılarak kayıt altına alınmakta ve global ölçekte paylaşılmaktadır.’ TİTCK YİNE KONUYU SAPTIRMAKTA! SORULAN SORU FARMAKOVİLİLANS BULGULARI DEĞİL. DAHA YENİ PİYASAYA ÇIKMIŞ İLACIN HANGİ FARMAKOVİJİLANS BİLGİSİ OLACAK? BIRAKIN APRANAKSK PLUS’I, NAPROKSEN İÇİN ELİNİZDE KAÇ YAN ETKİ BİLDİRİMİ VAR VE BU İLAÇLAR SON 5 SENEDE KAÇ MİLYON KUTU KULLANILMIŞTIR? BU KOMBİNASYONUN FARMAKOKİNETİĞİ BİLİNMEKTEMİDİR? BU KOMBİNASYONLARIN AĞRI KESİCİ ÖZELLİĞİNİN TEK BAŞINA NAPROKSEN, DİKLOFENAK VEYA KODEİNDEN ÜSTÜN OLDUĞU TÜRKİYEDE GÖSTERİLMİŞMİDİR?**

1. ‘**Naproksen sodyum ve kodein fosfat kombinasyonu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalara göre farklı yolaklar üzerinden etki gösteren bileşiklerin kombinasyonlarının inatçı ağrı tedavisinde daha etkin olduğu ve ayrıca tekrarlanan doza ihtiyaç duyulmaması gibi sebepler göz önüne alındığında** **yan etki profilinin daha düşük olduğu belirlenmiştir**.’ BU BİLGİ DOĞRU DEĞİLDİR. TEKRARLANAN DOZA İHTİYAÇ YOK İSE NEDEN BAŞ AĞRISI VS ENDİKASYONLAR KONULMUŞTUR. DAHA ÖNEMLİSİ BU KOMBİNASYONUN TEK BAŞINA NAPROKSEN VE TEK BAŞINA KODEİNDEN DAHA ÜSTÜN OLDUĞU BU MĞSTAHZAR İLE GÖSTERİLMEMİŞTİR. YANİ BU MÜSTAHZARLARIN AĞRI KESİCİ ETKENLİKLERİ TÜRKİYEDE TEST EDİLMEMİŞTİR. BUNUN YANINDA NAPROKSEN KODEİN KOMBİNASYONUN VEYA DİKLOFENAK KODEİN KOMBİNASYONUNUN YAN ETKİ PROFİLİNİN TEK TEK DİKLOFENAK, NAPROKSEN VEYA KODEİNE GÖRE DAHA DÜŞÜK OLDUĞU DÜNYADA GÖSTERİLEMEMİŞ, YANLIZ TİTCK YETKİLİLERİNCE SÖYLENMİŞTİR!!!. EĞER ELLERİNDE BU KONUDA BİR YAYIN VAR İSE BUNU KAMU OYU İLE PAYLAŞMAK ZORUNDADIRLAR.
2. ‘Parasetamol, aspirin veya bir NSAID ilacın zayıf bir opioid bileşik ile kullanımı WHO tarafından ağrının ikinci basamak tedavisinde önerilen iyi tanımlanmış bir kullanımdır.’ DENİLEREK KAMUOYU, DOKTORLAR, HASTALAR VE ECZACILAR KANDIRILMAKTADIR. DSÖ KANSER AĞRILARI DIŞINDA İKİNCİ BASAMAK AĞRI TEDAVİSİ TANIMLAMAMIŞTIR. BİZ DE BU YÜZDEN BU KOMBİNASYONU KANSER AĞRILARININ 2. BASAMAK TEDAVİSİ İÇİN ÖNERMİŞTİR. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf?ua=1> GİBİ DSÖ YAYINLARINDAN ANLAŞILACAĞI ÜZERE DSÖ OPİYAT VE KODEİNİ YANLIZ KANSER AĞRILARININ TEDAVİSİNDE İKİNCİ BASAMAK İÇİN TAVSİYE ETMİŞTİR. BAŞ AĞRISI, ROMATİZMAL AĞRILAR GİBİ KRONİK AĞRILARDA KODEİN VE DİĞER OPİYATLAR KULLANILAMAZ. OPİYATLAR AKUT AĞRILAR İÇİN KISA SÜRELİ UYGULAMALAR İÇİN UYGUNDUR. KODEİN BİRLEŞMİŞ MİLLETLER UYUŞTURUCU KOMİTESİNE GÖRE İPTİLA YAPICI BİR İLAÇTIR. TÜRKİYEDE DE 30 MG ÜSTÜ DOZLAR YEŞİL REÇETEYE TABİDİR.

**TİTCK BASIN BÜLTENİ:**

**"Test edilmemiş ilacı hastaya satıyorlar"iddialı haber hakkında açıklama**

**BASIN AÇIKLAMASI 17.09.2014**

Bugün medyadaki “**Test edilmemiş ilacı hastaya satıyorlar**” başlıklı haberde yer alan **ilacın mevzuata aykırı olarak, ilgili çalışmalar yapılmadan ruhsatlandırıldığı iddiası gerçeği yansıtmadığından**aşağıdaki açıklamanın yapılmasına gerek görülmüştür.

Bakanlığımız tıbbi ürünleri güvenlik, etkinlik ve kalite profillerinin bilimsel ve teknik değerlendirmeleri ışığında ruhsatlandırmaktadır. Ayrıca Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ruhsatlandırılmış tüm tıbbi ürünlerin piyasa kullanım takiplerini yaparak kayıt altına almakta ve global ölçekte paylaşmaktadır. Söz konusu **ilaca ilişkin Bakanlığımıza hiçbir yan etki bildirilmemiştir.**

**Naproksen sodyum,** dünya ilaç piyasasında yaklaşık 35 yıldır yer alan ve bu süre boyunca hasta güvenliği esas alınarak belirli dönemlerde yan etki profilleri ve yarar/risk dengesi çalışılan bir bileşiktir.

Söz konusu molekül haberde iddia edilen bağımlılık ve diğer olası yan etkileri Bakanlığımızca yayımlanan sağlık profesyonelleri için **kısa ürün bilgileri** ve  hastalarımıza yönelik ilaç kutu içeriğinde bulunan**kullanma talimatları**nda detaylı olarak belirtilmiştir. **Bununla beraber ilgili molekülü içeren tıbbi ürünlerin satışı hekim tavsiyesi ile yani reçeteli ve kontrole tabi ürünlerin satış prosedürü çerçevesindedir.**

Dünya Sağlık Örgütü de benzer etkin maddeleri içeren ilaçların kullanımı konusunda daha dikkatli olunması ve reçeteli kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan “WHO Model List of Essential Medicines-18th list-Nisan 2013”te kodein fosfat 30 mg dozda analjezik olarak kullanılabilecek bileşikler arasında yer almıştır.

Ayrıca naproksen sodyum ve kodein fosfat kombinasyonu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalara göre inatçı ağrı tedavisinde daha etkin olduğu ve tekrarlanan doza ihtiyaç duyulmaması gibi sebepler göz önüne alındığında **yan etki profilinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.**

Hastalarımızın bu grup ilaçları **reçete ile mutlaka hekim tavsiyesi** ve gözetiminde **Kısa Ürün Bilgisi**doğrultusunda kullanması önem arz etmektedir.

Kamuoyunu bilgilendirmesi için ilgilerinize sunulur.

***TİTCK BASIN BÜLTENİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLERİMİZ.***

1. ‘Bakanlığımız tıbbi ürünleri güvenlik, etkinlik ve kalite profillerinin bilimsel ve teknik değerlendirmeleri ışığında ruhsatlandırmaktadır.’… TİTCK BASIN BÜLTENİNDE DE KONUYU ÇARPTIRMAKTA VE DOĞRU BİLGİ VERMEMEKTEDİR. BAHSE KONU İLAÇLAR NAPROKSEN SODYUM+KODEİN FOSFAT VE DİKLOFENAK+ KODEİN FOSFATTIR.EĞER SAĞLIK BAKANLIĞININ ELİNDE BU İKİ KOMBİNASYON İÇİN HERHANGİ BİR FARMAKOKİNETİK, KLİNİK, BİYOYARARLANIM VEYA BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMASI VAR İSE BUNU HEMEN AÇIKLAMALIDIR. BU İLAÇLARIN TİTCK TARAFINDAN ONAYLANAN ÜRÜN BİLGİLERİNDEKİ FARMAKOKİNETİK BİLGİLER NAPROKN, DİKLOFENAK VE KODEİNDEN COPY-PASTE OLARAK YAZILMIŞTIR.TİTCK’NUN TÜM ANLATTIKLARI TEK BAŞINA NAPROKSEN SODYUM, TEK BAŞINA KODEİN FOSFAT VE TEK BAŞINA DİKLOFENAK İLE İLGİLİDİR. KOMBİNASYON İÇİN HERHANGİ BİR BİLGİ YOKTUR! KODEİN MİDE BOŞALMA ZAMANINI SAATLERCE UZATIR. BU DURUMDA DİĞER İLAÇLARIN KİNETİĞİ NASIL ETKİLENMEKTE? ((Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB: Opioid-induced delay in gastric emptying: A peripheral mechanism in humans. Anesthesiology 87:765-770, 1997; Crighton IM, Martin PH, Hobbs GJ, et al: A comparison of the effects of intravenous tramadol, codeine, and morphine on gastric emptying in human volunteers. Anesth Analg 87:445-449, 1998; Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al: Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi’s sphincter motility. World J Gastroenterol 10:2901-2904, 2004)
2. ‘Söz konusu molekül haberde iddia edilen bağımlılık ve diğer olası yan etkileri Bakanlığımızca yayımlanan sağlık profesyonelleri için **kısa ürün bilgileri** ve  hastalarımıza yönelik ilaç kutu içeriğinde bulunan**kullanma talimatları**nda detaylı olarak belirtilmiştir.’… ÖNCELİKLE İLACIN KISA ÜRÜN BİLGİSİNDE ÖZEL KULLANIM UYARILARI VE ÖNLEMLERİ BÖLÜMÜNDE KODEİN İLE İLGİLİ TEK BİR KELİME YOKTUR. BU BÖLÜMDE KODEİNİN BAĞIMLILIK (İPTİLA) YAPTIĞI VE SOLUNUMU BASKILADIĞI MUTLAK SURETTE GÖSTERİLMELİYDİ. KISA ÜRÜN BİLGİSİ APRANAX KUB’UNDAN COPY-PASTE EDİLMİŞTİR, KOMBİNASYONA AİT HERHANGİ BİR BİLGİ YOKTUR. FDA DÖKÜMANLARINA BİLE BAKILSAYDI **KODEİNİN HIZLI METABOLİZE EDENLERDE ÖLÜM VE SOLUNUM DURMASINA SEBEP OLDUĞU GÖRÜLÜR** VE BU KARA KUTU OLARAK PROSPEKTÜSE KONULURDU (Judith A. Racoosin, MD, MPH Deputy Director for Safety Division of Anesthesia, Death and Respiratory arrest related to ultra-rapid metabolism of codeine to morphine., http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm343601.pdf).
3. Kodein ile ilgili kısa ürün bilgisinde ‘Kodein morfin tipi ilaç bağımlılığı yapabilir. Özellikle uzun süreli kodein kullanımı sonrası oluşabilecek bağımlılık ilaç kesilmesini takiben yorgunluk, sinirlilik gibi bulgular şeklinde ortaya çıkabilir’ denmektedir…. BUNU YAZANLAR VE ONAYLAYANLAR KASITLI DEĞİLLERSE, BU KONUDA CAHİLDİRLER VE KODEİN ABSTİNES (KESİLME) BULGULARINI BİLMEMEKTEDİRLER. KODEİN KESİLME BELİRTİLERİNİN MORFİN KESİLME BELİRTİLERİNDEN FARKI YOKTUR. BU KLASİK FARMAKOLOJİ DERS KİTABI BİLGİSİDİR.**FDA’ E GÖRE, TEKRARLANAN DOZLARDA KODEİN MORFİN TİPİ BAĞIMLILIK YAPAR. PSİKOLOJİK BAĞIMLILIK, FİZİK BAĞIMLILIK VE TOLERANS GELİŞİR** (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2013/020232s036lbl.pdf).
4. KUB da ‘Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tesbit ediedilememiştir’ denilmektedir. BUNU YAZAN VE BUNU KABUL EDEN KİŞİLERİN KODEİN HAKKINDA HERHANGİ BİR BİLGİLERİ OLMADIĞI ORTAYA ÇIKMAKYADIR. KODEİN KULLANAN KİŞİLERİN %8 KADARI İLACI CYP2D6 İLE YAVAŞ METABOLİZE EDERLER VE KODEİNDEN MORFİN YAPIMI YAVAŞLAYACAĞI İÇİN KODEİNİN AĞRI KESİCİ ETKİSİ KAYBOLUR. ( Mikus G ve ark.,Effect of codeine on gastrointestinal motility in relation to CYP2D6 phenotype Clin Pharmacol Ther. 1997 Apr;61(4):459-66; Oncol Nurs Forum. 2013 Jul;40(4):322-4. Pharmacogenomics: why standard codeine doses can have serious toxicities or no therapeutic effect).
5. ‘Yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan “WHO Model List of Essential Medicines-18th list-Nisan 2013”te kodein fosfat 30 mg dozda analjezik olarak kullanılabilecek bileşikler arasında yer almıştır’ denmektedir. TİTCK YETKILILERI HERHALDE TEMEL ILAÇ LISTESINI ANLAYAMAMIŞLAR!!. BU SAYFAYA OKUYUCULAR: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf> ADRESİNDEN KOLAYLIKLA ERİŞEBİLİRLER. BU LİSTEDE KODEİNİN HEMEN ALTINDA MORFIN DE YER ALMAKTADIR AMA MAALESEF(!) NAPROKSEN BU LİSTEDE YOKTUR. BU LİSTE ADI ÜZERİNDE MODEL LİSTEDİR. İŞINİZE GELDIĞİ ZAMAN BUNA SIĞINIP KODEİN LİSTEDE DİYECEKSİNİZ AMA LİSTEDE OLMAYAN NAPROKSENDEN BAHSETMİYECEKSİNİZ. **SAYIN TİTCK BAŞKANI BU LİSTEDE NAPROKSEN+KODEİN KOMBİNASYONU VAR MI? VEYA DÜNYADA BAŞKA BİR ÜLKEDE NAPROKSEN+KODEİN KOMBİNASYONU BİR ÜRÜN VAR MI? KAFALARI KARIŞTIRMADAN ÖNCE LÜTFEN BUNA CEVAP VERİN!!!**
6. ‘Ayrıca naproksen sodyum ve kodein fosfat kombinasyonu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalara göre inatçı ağrı tedavisinde daha etkin olduğu ve tekrarlanan doza ihtiyaç duyulmaması gibi sebepler göz önüne alındığında **yan etki profilinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.’… BU İFADE TAMAMEN YANLIŞTIR VE TİTCK BİR İLACI KORUMAK İÇİN GERÇEK DIŞI BEYANDA BULUNMAKTAN ÇEKİNMEMEKTEDİR. BU GÜNE KADAR DÜNYADA NAPROKSEN+KODEİN İHTİVA EDEN TEK BİR ÜRÜN YOKTUR! YAPILAN 2 KÜÇÜK ÇALIŞMADA HASTALARA AYRI AYRI KODEİN VE NAPROKSEN VERİLMİŞTİR. MAALESEF TİTCK HER NE SEBEPLE İSE BU MAKALELERİ ANLAMAMIŞ VE YANLIŞ YORUMLAMIŞTIR.** BU ÇALIŞMALARDAN BİR TANESİ **‘Forbes JA ve ark.,** Analgesic effect of naproxen sodium, codeine, a naproxen-codeine combination and aspirin on the postoperative pain of oral surgery. Pharmacotherapy. 1986 Sep-Oct;6(5):211-8.). BU ARAŞTIRMADA ORAL CERRAHİDEN SONRA AĞRISI OLAN TOPLAM 198 HASTA BEŞ GRUBA AYRILMIŞTIR. YANİ HER GRUPTA 20 HASTA!. BUNLARA TEK DOZ 550 MG NAPROKSEN SODYUM, 60 MG KODEİN SÜLFAT, 550 MG NAPROKSEN SODYUM+60 MG KODEİN SÜLFAT (AYRI AYRI TABLET ŞEKLİNDE), 650 MG ASPİRİN VE PLASEBO VERİLMİŞTİR. BU ÇALIŞMADA YÜKSEK DOZ KODEİN KULLANILMIŞ VE ANCAK O ZAMAN ANALJEZİK ETKİNİ ADDİTİF OLDUĞU GÖSTERİLMİŞTİR. 30 MG KODEİNİN NAPROKSENİN ANALJEZİK ETKİSİNİ ARTIRDIĞINA DAİR BİR BULGU YOKTUR. HELE HELE TEKRARLANAN DOZA İHTİYAÇ OLMADIĞINA DAİR BİR BULGU DA YOKTUR. HASTALARIN 12 SAAT SÜRE İLE AĞRILARI ÖLÇÜLMÜŞTÜR. KODEİN VE NAPROKSENİN BERABER KULLANILDIĞINDA YAN ETKİ PROFİLİNİN DAHA DÜŞÜK OLMASI İDDİASINA TIP-ECZACILIK MENSUBU OLMAYANLAR BİLE GÜLERLER. BU MAKALEDE ‘No more patients experienced adverse effects with aspirin or naproxen than with placebo, but significantly more patients receiving the codeine-containing treatments experienced adverse effects than those receiving aspirin and naproxen’ DENİLMEKTE. TÜRKÇESİ KODEİN İHTİVA EDEN İLAÇ ALAN HASTALAR, NAPROKSEN VE ASPİRİNE NAZARAN ANLAMLI OLARAK DAHA FAZLA YAN ETKİYE MARUZ KALMIŞLARDIR. TİTCK BİLİNÇLİ OLARAK KAMUOYUNU YANILTMIŞTIR. BU KONUDAKİ DİĞER BİR ÇALIŞMA Stacher G ve arkaşlarının ‘Effects of a combination of oral naproxen sodium and codeine on experimentally induced pain. Eur J Clin Pharmacol. 1982;21(6):485-90’. BU ELEKTRİKLE MEYDANA GETİRİLEN DENEYSEL AĞRIDA DA 32 DENEK KULLANILMIŞ VE KİŞİLERE 550 MG NAPROKSEN SODYUM+60 MG KODEİN FOSFAT, 550 MG NAPROKSEN SODYUM, 60 MG KODEİN FOSFAT VE PLASEBO VERİLMİŞ VE KOMBİNASYONUN TEK TEK İLAÇLARA NAZARAN DAHA ETKİLİ OLDUĞU GÖSTERİLMİŞ. BU BİR KLİNİK ARAŞTIRMA OLMADIĞI GİBİ KULLANILAN KODEİN DOZU DA APRANAX PLUSTAKİ DOZUN İKİ MİSLİDİR.

***ABDİ BİBRAHİM İLAÇ FİRMASININ BUGÜN GAZETESİNE VERDİĞİ CEVABIN İRDELENMESİ***

İstanbul, 13.03.2014

**Sayın Sonay,**

**Apranax Plus adlı ürünümüz ile ilgili sorularınızı içeren mailiniz bize ulaşmıştır.**

Apranax Plus Film Tablet adlı ürünümüz, 550 mg Naproksen Sodyum ve 30 mg Kodein Fosfat içeren kombine bir üründür. İçeriğindeki her iki etkin maddede çok uzun yıllardır (Naproksen Sodyum ilk olarak 1979 yılında İsviçre’de, Kodein Fosfat ise 1901 yılında Almanya’da ruhsatlandırılmıştır) farmakolojik tedavide ağrı kesici ve enflamasyon giderici olarak kullanılmaktadır. Uzun yıllardır kullanılmalarına bağlı olarak her iki molekülün de farmakolojik etkileri, güvenilirlik profilleri son derece açık bir şekilde bilinmektedir.

Özellikle ağrı kesicilerin tek başına etkili olamadığı şiddetli ağrılarda bu tür analjezik kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin uzun yıllardır dünyada ve ülkemizde  “ibuprofen + Kodein Fosfat”, “Parasetamol + Kodein Fosfat” gibi kombinasyonlar da kullanılmaktadır.

Nitekim Sağlık Bakanlığı’nın bilimsel danışma komisyonlarından birisi olan    ‘’Uyuşturucu ve Psikotrop Maddeler Danışma Komisyonu’’ 11 Nisan 2005 tarihinde bir karar alarak ; Naproksen sodyum ile Kodein fosfat ve Parasetamol ile Kodein fosfat kombinasyonlarının ruhsatlandırılmasına karar vermiştir. Bu kararın Bakanlıkça tüm sektöre duyurulmasının ardından şirketimiz bu kombinasyonu geliştirmiş ve 19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği” nin 9. Madde birinci fıkrasının (a/2) bendi doğrultusunda gerekli tüm bilgi, belge ve çalışmaları içeren bir dosya ile Sağlık Bakanlığına ruhsat müracaatını yapmıştır. Bakanlıkça tüm inceleme ve analizlerinin tamamlanmasını müteakip Apranax Plus Film Tablet adlı ürünümüz 11 Kasım 2010 tarih ve 226/84 numara ile Sağlık Bakanlığından ruhsatını almıştır. Daha sonra Sosyal Güvenlik Kurumu’na geri ödeme listesine giriş başvurusu yapılmış ve ilgili kurum tarafından Ağustos 2012 tarihinde geri ödeme listesine kabul edilmiş ve bilahare hastaların kullanımına sunulmuştur.

Naproksen sodyum ve kodein kombinasyonu ile yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde;

 1. Stacher ve arkadaşlarının yaptığı ve 32 sağlıklı gönüllünün değerlendirildiği çalışmada deneysel olarak ağrı oluşturulmasını takiben naproksen sodyum+kodein kombinasyonunun tek başına kullanılan naproksen sodyum veya kodeine göre  daha fazla analjezik etki sağladığı gösterilmiştir (1).

 2. Forbes ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada oral cerrahi uygulanan 198 hasta 5 gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu gruplar sırasıyla naproksen sodyum,  kodein, naproksen sodyum+kodein, aspirin veya plasebo almışlardır. Çalışmanın sonunda naproksen sodyum+kodein kombinasyonu ile daha fazla  etki sağlandığı gösterilmiş ve tek başına kullanılan naproksene göre tüm değerlendirme parametrelerinde daha fazla düzelme gözlenmiştir (2)

Bu sonuçlar naproksen sodyum+kodein içeren kombinasyonların kılavuzlarda da yer almasını sağlamıştır. Amerikan Ağrı Derneği ve Amerikan Hekimler Derneğinin yayınladığı kılavuzda Şiddetli bel ağrısı olan hastaların kodein gibi opioid ilaçlarla naproksen gibi nonteroidal antienflamatuar ilaçların birlikte kullanılmasını önermiştir (3). Kılavuz bilgileri tüm hekimlerin takip ettiği ve tedavilerini bunlara göre düzenlediği referans dökümanlardır. Tüm hekimler tedavilerini kılavuz bilgilerine göre yapmaktadır.

Konuyu bilgilerinize sunarız. Saygılarımızla

Dr. Murat Yaycı                               Ecz.M.Vedat Eğilmez

Medikal Direktör                             Ruhsatlandırma    Direktörü

 **Referanslar:**

1.Stacher G et al. Eur J Clin Pharmacol.1982;21:485-90

2. Forbes AJ ve ark. Pharmacotherapy.1986;6 (5):211-218

3. Chou R et al. Ann Intern Med.2007;147:478-491

**İRDELEME:**

1. ‘Sağlık Bakanlığı’nın bilimsel danışma komisyonlarından birisi olan    ‘’Uyuşturucu ve Psikotrop Maddeler Danışma Komisyonu’’ 11 Nisan 2005 tarihinde bir karar alarak ; Naproksen sodyum ile Kodein fosfat ve Parasetamol ile Kodein fosfat kombinasyonlarının ruhsatlandırılmasına karar vermiştir.’ BU KARARI ALAN KOMİSYONUN BAŞKANI OLARAK ŞUNU ÇOK AÇIK SÖYLEYEBİLİRİM. **BU KOMİSYON HİÇBİR ŞEKİLDE BİR İLACA GEREKLİ TESTLER YAPILMADAN RUHSAT VERİLMESİNİ TAVSİYE ETMEMİŞTİR**. AKSİNE Aİ FİRMASI İLE YAPTIĞIMIZ TOPLANTILARDA HERŞEYDEN ÖNCE MUTLAK SURETTE ÜÇLÜ BİYOYARARLANIM (TEK BASINA NAPROKSEN SODYUM, TEK BAŞINA KODEİN VE NAPROKSEN KODEİN KOMBİNASYONU) YAPILMASI TARAFIMDAN ÖNERİLMİŞTİR. NSAID+KODEİN KOMBİNASYONU İSTEMEMİZİN 2 ANA SEBEBİ VARDI. BİRİNCİSİ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ KANSER AĞRILARININ 2. BASAMAK TEDAVİSİNDE TAVSİYE EDİLEN NSAID+KODEİN ÜRÜNÜNÜN TÜRKİYEDE OLMAMASI VE KANSER HASTALARININ ZORLUK ÇEKMESİ İDİ. İKNCİ GEREKÇE İSE TOPRAK MAHSÜLLERİ OFİSİNİN DE ARZUSU OLARAK KENDİ ÜRETTİĞİMİZ KODEİNİ TRAMADOL VS. YABANCI KAYNAKLI İLAÇLARIN YERİNE KULLANILMASI İDİ. HALEN TÜRKİYEDE 60-120 MG KODEİN ÜRÜNÜ BULUNMAMAKTA, BUNUN YERİNE ÇOK DAHA PAHALI İTHAL ÜRÜNLER KULLANILMAKTADIR.

2. ‘Resmi Gazetede yayınlanan “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği” nin 9. Madde birinci fıkrasının (a/2) bendi doğrultusunda gerekli tüm bilgi, belge ve çalışmaları içeren bir dosya ile Sağlık Bakanlığına ruhsat müracaatını yapmıştır. Bakanlıkça tüm inceleme ve analizlerinin tamamlanmasını müteakip Apranax Plus Film Tablet adlı ürünümüz 11 Kasım 2010 tarih ve 226/84 numara ile Sağlık Bakanlığından ruhsatını almıştır.’. DENİLMEKTE. BU KONU İLACIN RUHSATLANDIRLMASINDAKİ HUKUKİ SORUNLAR KISMINDA İRDELENMİŞTİR. **KISACA BİZ APRANAX PLUS İSİMLİ ÜRÜN İÇİN HERHANGİ BİR FARMAKOKİNETİK TEST, BİYOYARARLANIM BİLGİSİ VE KLİNİK BİR ÇALIŞMA BULAMADIK**.

3. FİRMANIN VERDİĞİ REFERANSLAR YUKARIDA İRDELENMİŞTİR. DÜNYADA TEK BİR, YETERSİZ KLİNİK ÇALIŞMA İLE RUHSAT VEREN ÜLKE TÜRKİYEDİR. BU ŞAMPİYONLUKLARINDAN DOLAY TİTCK YETKİLİLERİNİ KUTLARIZ. FİRMA DA AYNEN TİTCK GİBİ LAFI DOLANDIRMAKTA NAPROKSEN SODYUM VE KODEİN FOSFATIN TEK BİR FARMASÖTİK FORMUN AİT HERHANGİ BİR BELGE VEREMEMEKTEDİR.

4. ‘Bu sonuçlar naproksen sodyum+kodein içeren kombinasyonların kılavuzlarda da yer almasını sağlamıştır. Amerikan Ağrı Derneği ve Amerikan Hekimler Derneğinin yayınladığı kılavuzda Şiddetli bel ağrısı olan hastaların kodein gibi opioid ilaçlarla naproksen gibi nonteroidal antienflamatuar ilaçların birlikte kullanılmasını önermiştir (3). Kılavuz bilgileri tüm hekimlerin takip ettiği ve tedavilerini bunlara göre düzenlediği referans dökümanlardır. Tüm hekimler tedavilerini kılavuz bilgilerine göre yapmaktadır.’. BU İFADELER BU SATIRLARI YAZANLARIN KLAVUZUN NE OLDUĞUNU VE NASIL HAZIRLANDIĞINI BİLMEDİĞİNİ GÖSTERİYOR. CHOU VE ARKADAŞLARININ ‘Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society, Ann Intern Med. 2007;147:478-491.’ MAKALESİNE <http://annals.org/article.aspx?articleid=736814> ADRESİNDEN ERİŞİLEBİLİR. BU REHBERDE KONU BEL AĞRILARININ TANI VE TEDAVİSİDİR. KANSER AĞRISI VE DİĞER AĞRILARDAN BAHSEDİLMEMEKTEDİR. 5 NOLU TABLO DİKKATLE İZLENİRSE BEL AĞRISI TEDAVİSİ İÇİN OPİYATLARLA İLGİLİ KANITLARIN ÇOK DA İYİ OLMADIĞI BUNLARIN BAŞKA TİP AĞRILARDAN DERLENDİĞİ ANLAŞILIR. AYRICA TAVSİYELER ARASINDA NAPROKSEN+KODEİN TEDAVİSİNDEN BAHSEDİLMEMEKTEDİR.

***KONU İLE İLGİLİ DİĞER BİLGİLER:***

KODEİN

Kodein afyondan veya sentetik olarak elde edilir. Gastrointestinal kanaldan çok iyi absorbe olur ve ağızdan alındıktan 1 saat sonra kan düzeyi doruk noktasına erişir. Etkisi 15-30 dakikada başlar ve analjezik etki 4-6 saat devam eder. Kodein karaciğerde CYP2D6 enzimi ile morfin ve norkodein ile diğer metabolitlerine dönüşür.

Kodein insanda ağrı kesme dışında kabuzlık, barsak hareketlerinde azalma, öksürük refleksini kesme, solunum depresyonu, solunum merkezinin karbon diokside cevabını azaltma, bulantı, kusma, öforiden (kafa bulmak) disforiye kadar davranış değişikliği, sedasyon, mental bulanıklık, göz bebeğide küçülme, otonom sinir sistemi ve hormonal dengede değişiklikler. TİTC Kurumuna göre bu etkiler Türklerde görülmemekte!

KODEİN YAN ETKİLERİ: Şişkinlik, bulanık görme, soğuk cilt, kabızlık, kafa karışıklığı, koyu idrar, nefes almada zorluk, sersemlik, baş dönmesi, kafayı bulma, baygınlık, düzensiz ve hıslı nabız, çarpıntı, nabızda zayıflama, hazımsızlık,iştahsızlık,bulantı, kusma, KODEİN BAĞIMLILIĞI, SOLUNUM DURMASI SEBEBİ İLE ÖLÜM.

NAPROKSEN:

Normal naproksen ağızdan alındıktan 2-4 saat sonra, naproksen sodyum 1-2 saat sonra kan doruk düzeyine ulaşır. Analjezik etki normal naproksende 1 saat, sodyum tuzunda 30 dakika sonra başlar. Büyük çapta karaciğerde demetilasyon (%28) ve glukuronidasyon (65) metabolize olur ve idrar itrah edilir. %5-6 sı I değişmeden itrah olur.

Baş ağrısında 6-8 satte bir 275 mg ve maksimum başlangıç dozu 1375 mg tavsiye edilir. Bu da 5 tablete yani 150 mg kodein ve 15 mg morfine eşdeğerdir. Gerilim baş ağrılı hastalar bu ilacı kullandıklarında kısa sürede kodein bağımlısı olacaklardır. Bu bakımdan kronik ağrılarda (kanser ve 1-2 ağrı dışında) opiyatlar tavsiye edilmez. Çok iyi bilinen konulardan biriside ağrı kesiciler bağlı ‘rebound’ baş ağrısıdır. Özellikle migrenliler devamlı ağrı kesici (NSAID) veya kodein kullanırlarsa baş ağrıları günlük hale gelir ve tedavi çok zorlaşır ([http://www.patient.co.uk/health/medication-induced-headache#](http://www.patient.co.uk/health/medication-induced-headache) , <http://www.webmd.com/migraines-headaches/guide/rebound-headaches>).

Migren genellikle opiyatlara cevap vermeyen baş ağrısı olarak kabul edilir. Kodein ve diğer opiyatların kullanılması ilaç suiistimali, bağımlılık ve analjezik baş ağrısına sebep olur.

[(http://www.americanheadachesociety.org/assets/1/7/Stephanie\_Nahas\_-\_Symptomatic\_Treatment\_Options\_when\_Triptans\_and\_Ergots\_are\_Contraindicated.pdf](http://www.americanheadachesociety.org/assets/1/7/Stephanie_Nahas_-_Symptomatic_Treatment_Options_when_Triptans_and_Ergots_are_Contraindicated.pdf) ,

<http://www.migrainetrust.org/health-professionals/managing-migraine> )

Kanada baş ağrısı derneği yayınladığı akut migren nöbetlerini tedavisinde kodein ve tramadol ihtiva eden ilaçları tavsiye etmemektedir (Can J Neurol Sci. 2013 Sep;40(5 Suppl 3):S1-S80. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. [Worthington I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Worthington%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886)1, [Pringsheim T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pringsheim%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Gawel MJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gawel%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Gladstone J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gladstone%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Cooper P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cooper%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Dilli E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dilli%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Aube M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Aube%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Leroux E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leroux%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886), [Becker WJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Becker%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23968886); [Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Canadian%20Headache%20Society%20Acute%20Migraine%20Treatment%20Guideline%20Development%20Group%5BCorporate%20Author%5D)).

Aşağıda Bilgi Edinme Kanunu na göre Sağlık Bakanlığına naproksen sodyum-kodein ve diklofenak-kodein kombinasyonu ile ilgili verdiğimiz dilekçe mevcuttur. Konu maalesef yanlış bir şekilde basına aksetmiş ve bunun üzerine yukarıda okuduğunuz açıklamalar TİTCK ve Abdi İbrahim ilaç firması tarafından yapılmıştır. Cevaplardan da anlaşılacağı gibi her iki kurum da sorun sorulara cevap verememiş, konuyu naproksen güvenliğine indirgemiştir. Tarafımızdan sorulan soruların ana fikri bu ilaçlar gereken farmakolojik, tosikolojik ve klinik çalışmalar yapıldıktan sonra mı, yoksa ampirik olarak mı ruhsatlandırılmıştır. TİTCK ve Aİ naproksen ve kodeinin etkilerinin iyi bilindiğini ve bu sebeple kombinasyonun uygun olduğunu iddia etmekte. Bu mantıkla hiç bir teste gerek olmadan naproksen-morfin kombinasyonu da ruhsat alabilir. Çok iyi bilindiği gibi bakteryel tonsillitlerde hastalara antibiyotikle beraber ateş düşürücü de reçete edilir. Etkileri çok iyi bilinen ampisilin ile parasetamol veya aspirin kombinasyonuna ruhsat almak mümkünmüdür???

**APRANAKS PLUS VE KODEFEN’İN RUHSATLANDIRMA PROBLEMLERİ**

Daha önce herhangi bir ülkede ruhsatlandırlırmamış bir ürün ruhsata müracaat ettiğinde ORİJİNAL ilaç olarak değerlendirilir ve buna göre işlem görür. APRANAKS PLUS dünyada ilk defa Türkiyede ruhsatlandırıldığından orijinal ilaç kabul edilir. Aynen valsartan ve hidrokolrotiyazit kombinasyonu CO DİOVAN gibi. Yabancı firmaların kombinasyonlarını orijinal kabul edip ulusal firmalarınkini ‘mevcut tıbbi ürünün varyasyonu’ kabul etmek, bilim ve mantıkla izah edilemez.

KODEFEN ise dünyadaki ilk effervessan diklofenak+kodein kombinasyonudur. Kodefenin farmakokinetiği hakkında hiç bir bilgi olmadığı gibi stabilitesi de tartışmalıdır. Nijerya gibi Afrika lkelerinde Diklofenak+Vitamin B1+ B6+ B12 kombinasyonu (UPBİON), veya Zengesic te olduğu gibi diklofenak+parasetamol kombinasyonu da bulunmaktadır. Umrız TİTCK bunlara da ruhsat vermez!. Combaren B , Voltaren Plus gibi isimler altında diklofenak+kodein kombinsyonu bazı Avrupa ülkelerinde satılmaktadır.

Minotti ve ark (Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain, Pain, 74:13-137, 1998) yaptıkları araştırmada 4 gün günde dört kere verilen 50 mg diklofenak+40 mg kodein kombinasyonunun kanser ağrılarında etkili olmadığını gösterdiler. Ammon S ve ark (In vitro interaction of codeine and diclofenac, Drug Metab Dispos. 2000 Oct;28(10):1149-52) in vitro şartlarda diklofenak’ın kodeinin karaciğerdeki metabolizmasını değiştirerek daha fazla morfin teşekkül ettiğini gösterdiler.

Türkiyede hiçbir test yapılmadan kronik ağrılarda kullanılmasına müsaade edilen kodein gibi opiyatların baş ağrısı, fibromiyalji ve bel ağrılarında faydası olmadığını açıkladı. Washington Üniversitesinden Profesör Gary Franklin opiyat aşırı dozuna bağlı ölümlerin aşırı arttığını, bu ilaçların etkenliğinin çok düşük buna mukabil zararlarının çok fazla olduğunu açıkladı. Neurolgy dergisinde yayınlanan makalede 1990 dan beri opiyatlarla bağlı 100.000 den fazla ölüm olduğu, CDC (Center of Disease Control)nin opiyoid iptilasının iki misli arttığı belirtilmekte. Literatürün incelenmesinde opiyatların migren, diğer baş ağrıları ve genel ağrıda etkili olmadığı görülmektedir. Buna mukabil TİTCK bu bilgileri göz ardı ederek opiyatların baş ağrısı, migreni bel ağrısı gibi hertürlü ağrıda serbestçe kullanılmasına müsaade etmektedir ( Franklin G., Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology, September 29, 2014, <http://www.neurology.org/content/83/14/1277.full.html>).

Her nekadar TİTCK bu ilaçlara hangi maddeye göre ruhsat verdiğini belli sebeplerden dolayı açıklamıyorsa da Aİ firması Bugün gazetesine verdiği cevapta ‘’ Bakanlıkça tüm sektöre duyurulmasının ardından şirketimiz bu kombinasyonu geliştirmiş ve 19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği” nin 9. Madde birinci fıkrasının (a/2) bendi doğrultusunda gerekli tüm bilgi, belge ve çalışmaları içeren bir dosya ile Sağlık Bakanlığına ruhsat müracaatını yapmıştır.’’ Diyerek ruhsatın 9. Maddenin a/2 bendine göre verildiğini açıklamıştır. 9. Maddenin 1. Fıkrasının a/2 bendi nedir?: ‘’ (**Değişik ikinci paragraf:RG-22/4/2009-27208)** Daha önceden ruhsatlandırılmış mevcut bir tıbbi ürünün ilave doz, farmasötik form, uygulama yolu ve sunum başvuruları ve çeşitlemesi niteliğindeki tüm başvurular ile bilinen bileşenleri içeren ve her bir bileşenin/bileşimin makul düzeyde etkililik ve kabul edilebilir güvenilirlikle yerleşmiş bir tıbbi kullanımı olması durumunda, her bir bileşen için klinik çalışma yapılmış olsa bile bilinen terapötik endikasyonların dışında, yeni bir endikasyon içermeyen kombinasyonlar için yapılan ruhsat başvuruları -bu maddenin birinci fıkrasının (b) bendinde belirtilen durumlar hariç- ilk ruhsatın parçası gibi değerlendirilir. Bileşenlerin her birine ait güncel bilimsel veriler ve/veya yayımlanmış verilere dayanan bibliyografik referanslar sunulduğunda, kombine preparat için ruhsat başvuruları Ek-1’e uygun şekilde yapılır. Mevcut ruhsat başvuruları üzerinde bu tür bir kombinasyon düşünüldüğünde ise Tip II varyasyon başvurusu yeterlidir’’.

Apranaks Plus dünyada ilk defa ruhsatlandırılan bir ürün! Nasıl oluyor da daha önce ruhsatlandırlmış bir ürün olarak kabul ediliyor. TİTCK dirki, Apranaks’a istediğiniz molekülü ilave edin biz bunu kabul ederiz. Örneğin Apranaks+ampisilini Apranaks superplus (!!) ismiyle ruhsatlandırabilirsiniz!!... Apranaks plus ile ilgili güncel bilimsel veriler nedir? Böyle bir veri yok. Ama TİTCK bundan 30-35 sene önce yapılmış yetrsiz klinik çalışmaları güncel sayıyor…. Bu kombinasyona ait hiçbir etkenlik ve emniyet bilgisi yoktur. Çok iyi bilinen husus ise bu ilaçların uyuşturucu kategorisinde olduğu ve kodein iptilası yaptığıdır.

Bu konuda en çok üzerinde durduğumuz konu bu ilaçların biyoyararlanımlarının bilinmemesidir. TİTCK nun ‘’BİYOYARARLANIM VE BİYOEŞDEĞERLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ HAKKINDAKİ YÖNETMELİK’İN 14. MADDESİ: Eğer yeni müstahzarın, daha önce onaylanmış bir müstahzara farmasötik eşdeğer olarakruhsatlandırılması isteniyorsa, bu müstahzar ile biyoeşdeğerliği gösterilmeli veya biyoeşdeğerliğingeçerliği kanıtlanmalıdır. 15. MADDESİ: Yeni etkin madde (ler) içeren müstahzar için ruhsat başvurusunda, intravenöz verilenler ve 16’ncı maddenin (f) fıkrasına uyanlar hariç, biyoyararlanım ve duruma göre biyoeşdeğerlik incelemeleri istenir ‘’ demektedir. Ne Apranakx plus ve nede Kodefen’in biyoyararlanım çalışması yoktur. Yani bu ilacı kullananlar veya reçete edenler bu ilaçlarım GIK den emilip emilmediğini, ne kadarının kana geçtiğinin, vücutta kalış sürelerini, itrahlarını bilmemekte ve ilaçlar körlemeden kullanılmaktadır.

TİTCK başkanı acaba kendi kurumunun ruhsat için istenen belgeleri biliyor mu? Kısaca hatırlatalım ve bu ilaçların dosyasında bu bilgilerden hangisinin olduğunu soralım!

**2.6 Klinik olmayan çalışmaların özeti:**

Hayvanlarda yapılan çalışmalar ile İn vitro yürütülen farmakolojik, farmakokinetik ve toksikolojik çalışmaların sonuçları gerçeklere dayanan bir şekilde yazılıp şematik olarak özetlendikten sonra aşağıdaki sırada sunulur:

- Giriş

-Farmakolojik özet

-   Farmakolojik özetin tablosu

-   Farmakokinetik özet YOK! BİYOYARARLANIM ÇALIŞMASI YAPILMAMIŞTIR

-   Farmakokinetik özetin tablosu YOK!

-   Toksikolojik özet YOK! KOMBİNASYONLA İLGİLİ TIKSİKOLOJİK BİLGİ YOKTUR

-   Toksikolojik özetin tablosu YOK!

**2.7.   Klinik Özet**

Modül 5'e dahil olan, tıbbi ürünün detaylı, gerçeklere dayanan klinik bilgilerin özeti bulunur. Bu özet, bütün biyofarmasötik, klinik farmakoloji ve klinik yarar ve güvenirlilik çalışmalarının sonuçlarını içerir. Bireysel çalışmaların da bir özeti bulunmalıdır.

Özetlenmiş klinik çalışmalar aşağıdaki düzende sunulmalıdır:

-   Biyofarmasötik ve ilgili analitik metotların özeti,

-   Klinik farmakoloji çalışmaları özeti, YOK! MÜSTAHZARLARA AİT HİÖ BİR BİLGİ YOKTUR

-   Klinik yararlılık özeti, YOK! BİLİNMİYOR

-   Klinik güvenirlilik özeti, YOK! BİLİNMİYOR

**TİTCK NUN BİLGİ EDİNME KANUNU GEREĞİ İSTEDİĞİMİZ BİLGİLERE VERDİĞİ SÖZDE CEVAP:**

undan bir süre önce Sağlık Bakanlığına Bilgi Edinme Kanuna göre yapılan müracaata Sağlık Bakanlığı sorulan sorularla alakasız cevap verdi. Apranaks plus ve kodefen ile ilgili olarak çok basit olarak sorulan soru ‘bu ilaçların farmakokinetiği yani ilaçlar ağızadan alındıkatan sonra ne kadar sürede kana geçiyor, kan seviyeleri nelerdir, parçalanma ürünleri ve itrahı nasıldır gibi temel bilgiler ve bu ilaçların orijinal mi yoksa jenerik ilaçlar mı olduğu sorulmuş ve hangi yönetmelik hükümlerine göre ruhsat verildiği bilgisi istenmişti. Ayrıca tarafımızdan yapılan incelemelerde bu ilaçların klinik çalışmalarını bulamadığımız belirtilmişti. Aşağıda TİTCK nun içler acısı cevabını bulacaksınız. Sorulan sorulara ilgisiz cevaplar yanında ‘’ “Bu Yönetmelik hükümlerine uymayanlar hakkında 1/3/1926 tarihli ve 765 sayılı Türk Ceza Kanunu ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır”. Hükümleri yer almaktadır. Bu nedenle Bakanlığımıza başvuru yapan firmaların belge ve bilgileri hakkında daha detaylı bilgi vermemiz mümkün değildir’’ denilerek bir hukuk garabeti ve cehaleti ortaya koymuştur. Türk Ceza Kanununda olmayan bir madde ile sözde gizlilik koruması yapmaktadır. 765 Sayılı kanun 10 sene önce 5237 sayılı kanunla yürürlükten kaldırılmıştır (TÜRK CEZA KANUNU (MÜLGA), Kanun Numarası: 765, Kabul Tarihi: 01/03/1926, Yayımladığı Resmi Gazete Tarih: 13/03/1926, Yayımladığı Resmi Gazete Sayısı: 320). Olmayan bir kanunla cevap vermek herhalde ancak TİTCK tarafından yapılacak bir işlem. Eüer ruhsatlar da böyle veriliyor ise durum çok vahim demektir. Türkiye Akılcı İlaç Kullanım Platformu başkanı Prof. Dr. F. Cankat Tulunay bir taraftan adı geçen ilaçların ruhsatların iptali, diğer taraftan TİTCK Başkanı Sayın Dr. Saim Kerman’ın görevi kötüye kullanması sebebi ile bu konuda gereken hukuki işlemleri başlatmış olup yakında gerek TİTCK ve gerekse firmanın verdiğicevapların irdelenmesi bu sayfalarda yayınlanacaktır.

Konu: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI - Bilgi Edinme Başvuru Cevabı

Sayın TULUNAY, Bilgi Edinme Birimimize ulaşan başvurunuza TİTCK' nun verdiği cevap aşağıda tarafınıza iletilmektedir. Sayın TULUNAY, 09.09.2014 tarih ve 8112 numaralı bilgi edinme başvurusu değerlendirilmiş olup, cevabi yazımız aşağıdadır. Ülkemizde; ilaçlar klinik kullanıma sunulmadan önce etkinlik, kalite ve güvenilirliklerinin incelenmesi için tarafımıza başvuru yapılmaktadır. Ruhsatlandırma başvuruları Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği hükümleri doğrultusunda kabul edilmektedir. Kabul gören dosyalar Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi, Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik, Beşeri Tıbbi Ürünler Ambalajlama ve Etiketleme Yönetmeliği ve Beşeri Tıbbi Ürünler Etiketleme Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik gibi ruhsatlandırmanın temelini oluşturan mevzuat hükümleri doğrultusunda değerlendirilmektedir. İlaçların Kısa Ürün Bilgileri Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz ve Kısa Ürün Bilgisi Standart Değerlendirme Prosedürü doğrultusunda, İlaçların Kullanma Talimatı (prospektüs) ise, Kullanma Talimatı Standart Değerlendirme Prosedürü’nde yer alan bilgilere göre hazırlanmaktadır. Ayrıca ilaç yardımcı maddeleri ile ilgili olarak “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Hasta Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddeler” kılavuzu gereğince, yardımcı maddeleri ile ilgili uyarılar Kullanma Talimatında yer almaktadır. Tıbbi ürünlerin ruhsatlandırması, güvenlik, etkinlik ve kalite profillerinin TİTCK bilimsel komisyonlarında bilimsel ve teknik değerlendirmeler ışığında tarafımızca yönetilen aktif bir süreci içerir. Tarafımızca ruhsatlandırılan tüm tıbbi ürünlerin, pasif ve aktif farmakovijilans verileri üzerinden pazar sonrası takipleri yapılarak kayıt altına alınmakta ve global ölçekte paylaşılmaktadır. Söz konusu kombine ürünler için Kurumumuza piyasaya çıkışından bugüne kadar herhangi bir yan etki bildirimi yapılmamıştır. Bu grup ilaçları reçete eden sağlık profesyonellerinin tarafımızca yayımlanan ve bilimsel veriler ışığında gerekli güncellemelerin yapıldığı Kısa Ürün Bilgisi doğrultusunda hastalarımızı yönlendirmesi, takip etmesi ve tedavi süreçlerini etkin yönetmesi gerektiği her ilaçta tavsiye ettiğimiz gibi bu grup ilaçlarda da zaruridir. Mevzuata aykırı olarak ilgili çalışmaların alınmadan ruhsatlandırma yapılması söz konusu değildir. Ayrıca; Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’nin 28. Maddesine göre; Bir ürüne ruhsat almak üzere başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgiler gizlidir. “Bu gizlilik Bakanlıkça korunur. Yine aynı Yönetmeliğin 29. Maddesine göre; “Bu Yönetmelik hükümlerine uymayanlar hakkında 1/3/1926 tarihli ve 765 sayılı Türk Ceza Kanunu ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır”. Hükümleri yer almaktadır. Bu nedenle Bakanlığımıza başvuru yapan firmaların belge ve bilgileri hakkında daha detaylı bilgi vermemiz mümkün değildir.

GÖRÜLDÜĞÜ GİBİ TİTCK ÇOKTAN KALDIRILMIŞ 765 SAYILI KANUNA GÖRE GİZLİLİK KOYARKEN, DİĞER TARAFTAN VERDİĞİ CEVAPLARIN TÜMÜ SORULAN SORULARA DEĞİL KENDİ BİLDİKLERİ İLE İLGİLİDİR.