T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

TANIMLAR
VE
TEMEL KONULAR

XXIV. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi, 22 - 23 Şubat 2024

FARMAKOVİJİLANS

Advers reaksiyonların ve
ilaçla ilgili diğer sorunların
tespit edilmesi,
değerlendirilmesi,
anlaşılması
ve önlenmesine
yönelik
yürütülen faaliyetler
ve
bilimsel çalışmalar

FARMAKOVİJİLANS

pharmacon: ilaç
vigilare: uyanık olmak; tetikte olmak

Farmakovijilans, ilaçların kullanımıyla ilişkili potansiyel güvenlilik tehditlerini süratle tespit etmeyi ve müdahalede bulunmayı amaçlayan hayati öneme haiz bir halk sağlığı hizmetidir.

Bu amaçla; ulusal otoriteler zararı en aza indirmek için advers ilaç reaksiyonlarını toplar; risk faktörlerini tespit eder ve riski en aza indirmek için gerekli tedbirleri alırlar.

ADVERS REAKSİYON

Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevap

1. İlacın ruhsat şartları dahilinde kullanımı

2. İlacın ruhsat şartları dışında kullanımı
   - Endikasyon dışı kullanım
   - Kötüye kullanım
   - Aşırı doz kullanım
   - Suistimal
   - Kullanım hataları

3. Mesleki maruziyet sonucu ortaya çıkan advers reaksiyonlar

ADVERS İLAÇ REAKSİYON TİPLERİ

RAWLINS VE THOMPSON SINIFLANDIRMASI

A TİPİ (AUGMENTED) ADVERS REAKSİYONLAR

- İlacın farmakolojik etkisinin hedeflenen reseptörlerin aşırı stimulasyonu sonucu abartılı şekilde ortaya çıkması
  - Genellikle doza bağımlıdır.
  - Yaygın görülür.
  - Öngörülebilir.
  - Mortalite düşüktür.

  Örn; Varfarin ile meydana gelen kanama
  Opioidlerle meydana gelen solunum depresyonu
  Antihipertansiflerle ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon

- İlacın etkisi için hedeflenmeyen reseptörlerin stimulasyonu sonucu ortaya çıkması (YAN ETKİ)

  Örn; Trisiklik antidepresanlarla meydana gelen ağız kuruluğu
  Morfinle ortaya çıkan konstipasyon

B TİPİ (BIZARRE) ADVERS REAKSİYONLAR

İlacın bilinen farmakolojik etkisinden beklenmeyen yeni cevaplardır.

- Daha az yaygındırlar ve ancak ilaç pazara verildikten sonra karşılaşılabilirler.
- Öngörülemezler.
- Mortalitesi yüksektir.

İki alt grubu vardır:

- **İmmünolojik:** İmmünolojik mekanizmanın sonucu olarak allerjik ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkması.
  Örn; Penisilin ile anafilaksi görülmesi

- **İdiyosenkratik**: Mekanizması tam olarak anlaşılamayan, oldukça nadir reaksiyonlardır. Bazı durumlarda genetik ya da kazanılmış enzim anormalliği sonucu toksik metabolitlerin oluşumu ile ortaya çıkarlar.
  Örn; Genel anesteziklerle malign hipertermi görülmesi
  Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği ile hemolitik anemi ortaya çıkması

ADVERS OLAY (AO), ADVERS DENEYİM

- İlaç uygulanan bir hastada veya klinik çalışma gönüllüsünde ortaya çıkan istenmeyen ve söz konusu tedavi ile arasında **mutlaka bir nedensellik ilişkisi bulunmayan tıbbi olaydır.**

- Dolayısıyla, **ilaçla ilişkili olup olmadığından bağımsız olarak**, o ilacın kullanımıyla **zamansal ilişkisi bulunan**, tüm **olumsuz veya amaçlanmamış belirti, semptom veya hastalıklar** advers olay olarak değerlendirilebilmektedir.

- Klinik araştırmalarda ilacı kullanırken öznenin başına gelen her şey kaydedilir. Bunların hepsi advers olaydır.

- Advers reaksiyonların hepsi advers olaydır. Ancak, advers olayların hepsi advers reaksiyon değildir.

YAN ETKİ

- İlaç normal dozlarda verildiğinde ortaya çıkan, **kaçınılması mümkün olmayan çeşitli etkilerinden veriliş amacı ile ilgili olmayan bütün etkiler** olarak da tanımlanır.

- **İlacın terapötik etkisi elde edilirken hedef alınmayan reseptörlerin veya yerlerin etkilenmesi** sonucu meydana gelir.

- **Yan etki, farklı endikasyonlar için amaçlanan bir farmakolojik ve terapötik etki haline gelebilir.**

YAN ETKİ-ÖRNEK

- Duloksetin **«Cymbalta»** adıyla pazarlanan **depresyon, anksiyete ve diyabetik nöropatik ağrı**da endike olan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü bir antidepresandır.

- Bu ilacın bazı hastalarda görülen negatif yan etkilerinden bir tanesi **üriner retansiyona ve idrar akışında azalmaya yol açmasıdır.**

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Disüri, pollakürі
Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, üriner tutukluk, noktüri, poliüri, idrar akışında azalma
Seyrek: Anormal idrar kokusu

YAN EKİ-ÖRNEK

- Bunu takiben, duloksetin **«Yentreve»** adıyla **kadınlarda orta dereceden şiddetliye kadar stres üriner inkontinans tedavisi**nde ruhsatlandırılmıştır.

- Yentreve, ilacın yan etkisinden pozitif (amaçlanan etki) olarak faydalanmaktadır.

4.1 Therapeutic indications

YENTREVE is indicated for women for the treatment of moderate to severe Stress Urinary Incontinence (SUI).

YENTREVE is indicated in adults.

CİDDİ ADVERS REAKSİYON-I

- Ölüme
- Hayati tehlikeye
- Hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına
- Kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete
- Doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlar

CİDDİ ADVERS REAKSİYON-II

- Diğer durumların ciddi reaksiyonlar olarak kabul edilip edilmeyeceğine karar verilirken tıbbi ve bilimsel yargıya başvurulmalıdır.
- Bazı tıbbi olaylar, hastayı tehlikeye atabilir ya da yukarıdaki sonuçlardan birinin önlenmesi için bir müdahale gerektirebilir. Bu tür önemli tıbbi olaylar “ciddi” olarak kabul edilmelidir.
- Bu durumlara örnek olarak;
  - Alerjik bronkospazm için acil serviste ya da evde yoğun tedavi görülmesi
  - Hastaneye yatışa neden olmayan kan diskrazileri
  - Konvülsiyonlar
  - İlaca bağımlılık gelişmesi
  - İlacın suistimal edilmesi
- Bulaşıcı bir ajanın bir tıbbi ürün yoluyla bulaştığı şüphesi de ciddi advers reaksiyon olarak değerlendirilmektedir.

BEKLENMEYEN ADVERS REAKSİYON

- İlaca ait kısa ürün bilgileri (KÜB) ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyondur.

- KÜB'de belirtilen ancak bu ürünle oluştuğu özellikle tanımlanmış olmayan sınıfla ilgili reaksiyonları da kapsamaktadır.

İLAÇ GÜVENLİLİĞİNİN TAKİBİ NEDEN GEREKLİDİR?-I

- İlaçlar, **onaylı endikasyonlarda belirli bir hedef popül**asyonda **yarar/risk dengesinin ruhsat** verildiği tarihte pozitif olduğu kabulüyle ruhsatlandırılırlar.

- Ancak, **tüm riskler ilk ruhsatlandırma sırasında tespit edilemez.**

- **Bir ilacın kullanımıyla ilişkilendirilen risklerin bazıları sadece ruhsat sonrası dönemde tespit edilebilir** veya daha detaylı bir biçimde tanımlanması mümkün olabilir.

İLAÇ GÜVENLİLİĞİNİN TAKİBİ NEDEN GEREKLİDİR?-II

1. **Hayvan deneylerinin** ilacın insandaki güvenliliğini tespit etmek için **yetersiz kalması**

2. **Klinik araştırmalarda seçilmiş ve sınırlı sayıda hasta** ile çalışılması, **sürenin ve kullanım koşullarının günlük hayattan farklılık göstermesi**

3. 1/10.000 insidansında görülen advers etkiler için en az 30.000 kişinin ilaca maruz kalmasının gerekli olması. Ancak; ruhsat alınan sürece kadar en fazla 5.000 insanın ilacı kullanmış olması nedeniyle ancak **sıklıkla görülen advers etkilerin tespit edilebilmesi**

4. **Geç ortaya çıkan** ciddi advers etkiler, **kronik toksisite, özel hasta grupları** ve **ilaç etkileşmeleri** konularında bilginin genellikle yetersiz olması

KLİNİK KULLANIM

İlaçlar ruhsatlandırma sırasında elde bulunan bilgiler esas alınarak ruhsatlandırılırlar.

Ancak gerçek hayat, klinik araştırmalardan farklıdır.

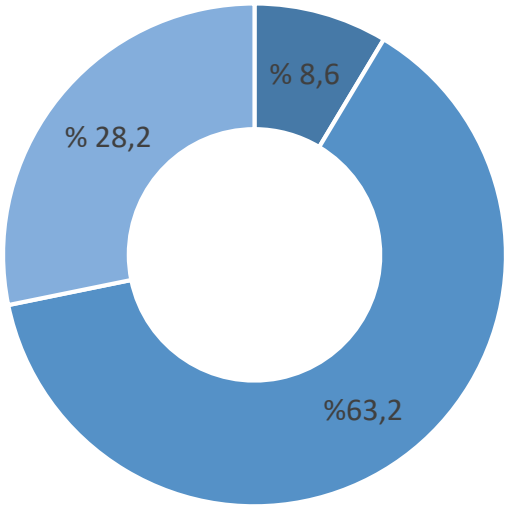
İlacın güvenlilik profili hakkındaki bilgi zamanla değişir.

SORUNUN BÜYÜKLÜĞÜ

Avrupa Birliği'nde;

1. **Hastaneye yapılan başvuruların %5**'ini advers ilaç reaksiyonları oluşturmakta
2. **Hastanede yatan ha**staların **%5**'inde advers ilaç reaksiyonu görülmekte
3. **Hastanede meydana gelen ölümlerin en sık görülen 5. nedeni**
4. Avrupa'da **her yıl** advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak **197.000** ölümün meydana geldiği tahmin edilmekte
5. Advers ilaç reaksiyonlarının Avrupa Birliğindeki **maliyeti** yılda **70 milyar avro**

ADVERS ETKİLERDEN KAÇINMAK MÜMKÜN MÜ



Kesinlikle Kaçınılabilir
% 8,6

Kaçınılması Mümkün
% 63,2

Kaçınılamaz
% 28,2

Advers ilaç reaksiyonlarının %72'sini kesinlikle kaçınılabilen ve kaçınılması mümkün olan reaksiyonlar oluşturmaktadır.

Pirmohamed M. ve ark., Br Med J 329:15-19, 2004

Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients

Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley, Keith Farrar, B Kevin Park, Alasdair M Breckenridge

Abstract

Objective To ascertain the current burden of adverse drug reactions (ADRs) through a prospective analysis of all admissions to hospital.
Design Prospective observational study.
Setting Two large general hospitals in Merseyside, England.
Participants 18 820 patients aged >16 years admitted over six months and assessed for cause of admission.
Main outcome measures Prevalence of admissions due to an ADR, length of stay, avoidability, and outcome.
Results There were 1225 admissions related to an ADR, giving a prevalence of 6.5%, with the ADR directly leading to the admission in 80% of cases. The median bed stay was eight days, accounting for 4% of the hospital bed capacity. The projected annual cost of such admissions to the NHS is £466m (€706m, $847m). The overall fatality was 0.15%. Most reactions were either definitely or possibly avoidable. Drugs most commonly implicated in causing these admissions included low dose aspirin, diuretics, warfarin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs other than aspirin, the most common reaction being gastrointestinal bleeding.
Conclusion The burden of ADRs on the NHS is high, accounting for considerable morbidity, mortality, and extra costs. Although many of the implicated drugs

often confined to individual units such as for care of the elderly.[6-11] The largest UK study was based on retrospective review of case notes,[12] and, given the poor documentation of ADRs in medical case notes, it probably underestimated the impact. Of the two most recent UK studies, one concentrated on an acute medical admissions unit,[13] while another had broad inclusion criteria for drug related admissions, including overdoses.[14] Given the changes in medical practice over the past two decades, more recent estimates of the burden of ADRs on hospitals are needed. We undertook a prospective analysis of admissions caused by ADRs in two large UK hospitals to define prevalence and outcome and to assess causality and preventability.

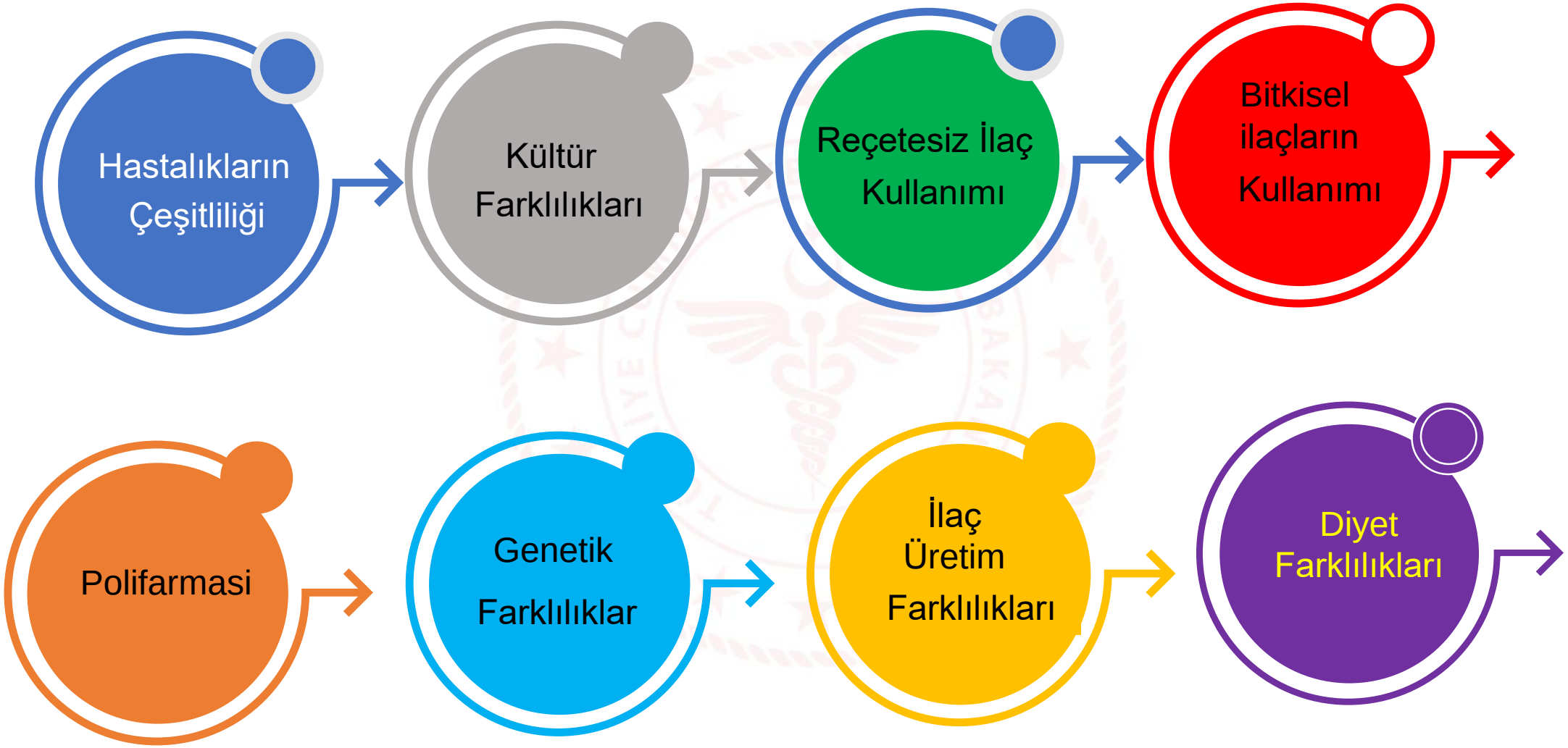
Methods

The study was conducted from November 2001 to April 2002 in two NHS hospitals in Merseyside: hospital A—a teaching hospital serving a population of 300 000—and hospital B—a district general hospital, serving a population of 330 000. To ensure that there was consistency between the two sites, in hospital B, we excluded patients aged <16 years and women presenting with obstetric or gynaecological complaints.

We assessed every patient aged over 16 years who was admitted over the six month period to determine if

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool L69 3GE
Munir Pirmohamed *professor of clinical pharmacology*
Thomas J Walley *professor of clinical pharmacology*
B Kevin Park *professor of pharmacology*
Alasdair M Breckenridge *professor of clinical pharmacology*
Royal Liverpool University Hospital, Liverpool L7 8XP
Shaun Meakin *research nurse*
Chris Green *senior pharmacist*
Wirral Hospitals NHS Trust, Wirral CH49 5PE
Sally James *research pharmacist*
Andrew K Scott *consultant in care of the elderly*
Keith Farrar *chief pharmacist*

ULUSAL FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİNİN KURULMASININ GEREKLİL



GENETİK FARKLILIKLAR VE ADVERS REAKSİYONLAR

- Karbamazepin tedavisi sırasında toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson Sendromu (SJS) da dahil olmak üzere ciddi ve bazen ölümcül dermatolojik reaksiyonlar görülebilmektedir. Bu reaksiyonlar beyaz ırkın yaşadığı ülkelerde 10.000 yeni başlayan arasında 1-6 oranında görülmekte iken, bu oran bazı Asya ülkelerinde 10 kat daha fazladır.

- Çin soyunda yapılan çalışmalarda SJS/TEN gelişme riski ile HLA-B*1502 (HLA-B geninin kalıtsal bir alelik varyantı) varlığı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.

- Bu nedenle risk grubunda olanlarda karbamazepin tedavisine başlamadan önce HLA-B*1502 geninin varlığı araştırılmalıdır.

TARİHTEKİ ÖNEMLİ DÖNÜM NOKTASI

1957-TALİDOMİD FACİASI

MUCİZE İLAÇ???

- Barbiturat olmayan sedatif, hipnotik
- Sabaha iz bırakmaz (akşamdan kalma olunmaz) ve bağımlılık riski taşımaz.
- Medyan letal dozu tespit edilememiştir.
- Anti-emetik (gebelerde sabah bulantısı)
- Uykusuzluk, öksürük, soğuk algınlığı, baş ağrısı

TALİDOMİD FACİASI

1. İlk defa B**. Almanya'da** ruhsatlandırıldı ve **reçetesiz ilaç** haline getirildi

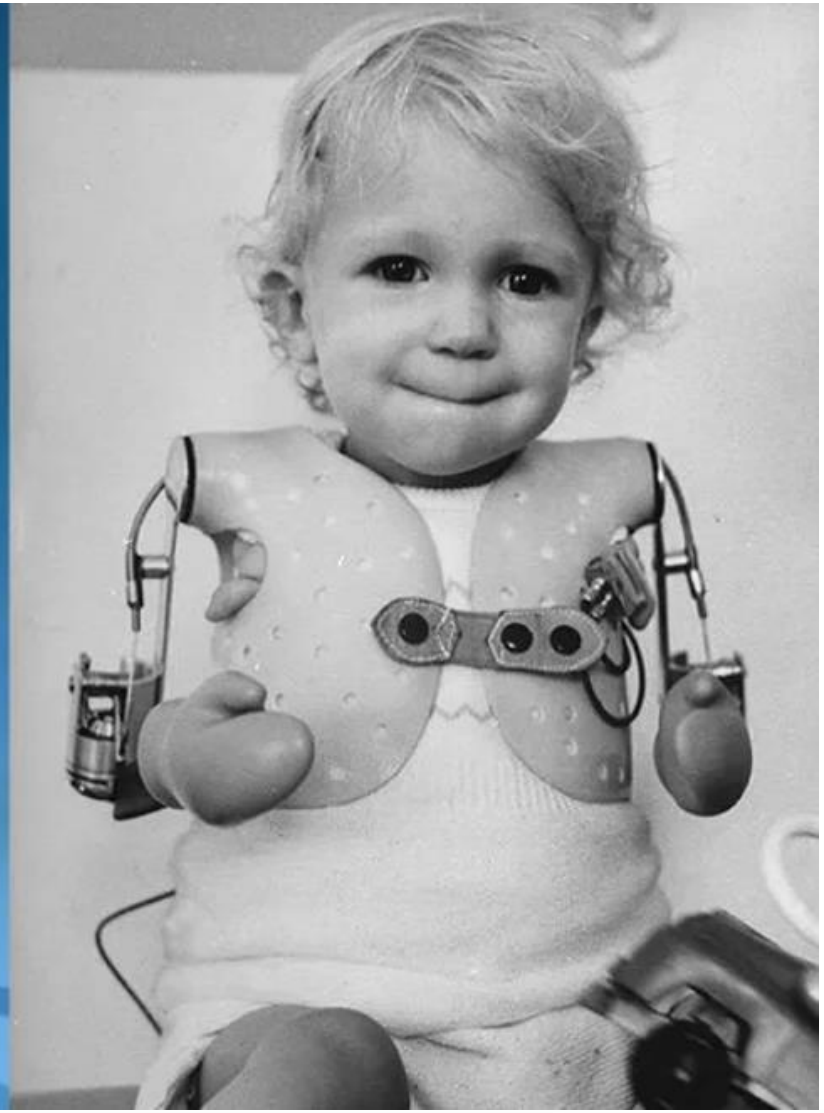
2. Birleşik Krallık ve Avustralya dahil **46 farklı ülkede** 14 ayrı firma tarafından 37 farklı isimle pazarlandı

3. **ABD ve Türkiye'de ilaca ruhsat verilmedi**

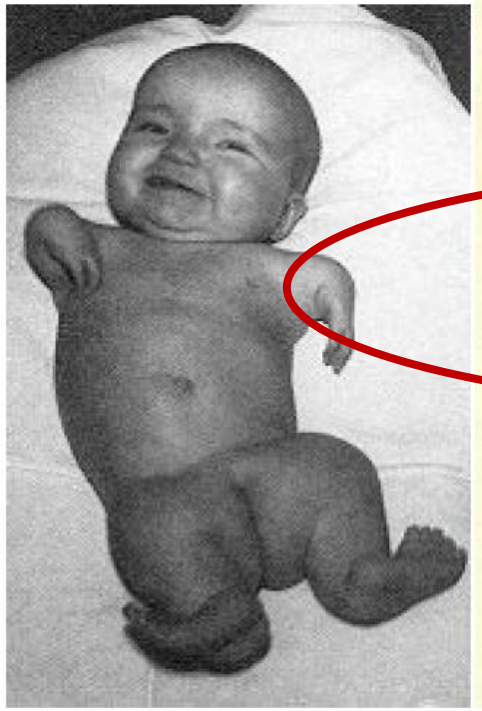
4. **Avustury**a ve **İsviçre'de reçeteli** olarak kullanıldığından **daha az kişi etkilendi**

TALİDOMİD-DEFORMİTELER

- **Uzuvlarda ve kemiklerde deformiteler**
  - **Ameli** (Kol ve bacaklardan birinin veya tümünün doğuştan bulunmayışı hali)
  - **Fokomeli** (Genellikle uzun kemiklerdeki deformasyonlar ya da yok olmalar sonucu, olağandan kısa kemiklerin meydana gelmesi)
  - **Sindaktili** (Doğuştan el ya da ayak parmaklarının yapışık olması durumu)
  - **Ösafagus, duodenum ve anüs atrezisi**
  - **Kardiyak anormallikler**
  - **Safra kesesi ve apandisit aplazisi**



WG McBride
Lancet
1961; ii:1358



THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales. W. G. MCBRIDE.

*** In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the fœtus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

TALİDOMİD SONRASI DÜNYADAKİ DURUM

1963 Dünya Sağlık Asamblesi (WHA 16.36) kararı ile advers ilaç reaksiyonları konusunda erken eylem ihtiyacının teyit edilmesi

1964 İngiltere'de sarı kart sisteminin kullanılmaya başlanması

1965 Avrupa Birliği'nin EC/65/65 Direktifini yayınlaması

1968 DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programının başlaması

1990

- **ICH** (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
- Güvenlilik ile ilgili başlangıçlar için bölge içi gereksinimlerin detaylandırılması

SİNYAL

- Gözlemler ve deneyler de dâhil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgiler

SPONTAN BİLDİRİM

- Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle talep edilmeden iletilen, bir veya birden fazla ilaç verilen bir hastada oluşan bir veya birden fazla advers reaksiyonun tarif edildiği ve bir çalışmadan ya da organize veri toplama programından kaynaklanmayan bilgiler