İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI KILAVUZU (İFU) MODÜL- I

ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARININ YÖNETİMİ VE BİLDİRİMİ

XXIV. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi, 22 - 23 Şubat 2024

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

KAPSAM

- Bu kılavuzda, Türkiye'de ruhsatlı olan ilaçlarla ilişkili şüpheli advers reaksiyonların (ciddi ve ciddi olmayan) toplanması, veri yönetimi ve bildirilmesi ile ilgili olarak Kurum ve ruhsat sahipleri için geçerli olan yasal gereklilikler ele alınmaktadır.

- Özel durumlarda meydana gelen şüpheli advers reaksiyonların veya yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunlarının bildirilmesiyle ilgili konular da bu kılavuzda sunulmuştur.

KAPSAM DIŞI

- Bu kılavuzda, **şüpheli advers reaksiyonlara neden olmayan** (örn; asemptomatik doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, yanlış kullanım ya da ilaç uygulama hatası) bireysel olgu güvenlilik raporlarının (BOGR) veya yeni görülen güvenlilik sorunları olarak bildirilmesi gerekmeyen olayların ya da kullanım şekillerinin toplanması, yönetilmesi ve bildirilmesi ele alınmamaktadır.

- Ancak bu bilgilerin, güvenlilik bilgilerinin yorumlanması ya da ilaçların yarar/risk değerlendirmesi için toplanarak periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında sunulması gerekebilir.

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

TANIMLAR

ADVERS REAKSİYON

Advers reaksiyon bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder.

Bu tanıma, aşağıdakilerden kaynaklanan advers reaksiyonlar dâhildir:

- İlacın ruhsat şartları içerisinde kullanılması
- Ruhsat şartları dışında kullanım
  - doz aşımı
  - endikasyon dışı kullanım
  - kötüye kullanım
  - suistimal
  - ilaç kullanım hataları
- Mesleki maruziyet

BİRİNCİL KAYNAK

- Şüpheli advers reaksiyon(lar) hakkında bilgi alınan birincil kaynak, olayı bildiren kişidir.

- Aynı olgu hakkında, sağlık mesleği mensupları ve/veya tüketici gibi birden fazla birincil kaynaktan bilgi alınabilir. Bu durumda, birincil kaynaklar hakkındaki tüm detaylar olgu raporunda verilmelidir.

CİDDİ ADVERS REAKSİYON

- Ciddi advers reaksiyon, ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlardır.

- Bir olgunun ciddiyetini belirlemek için, advers reaksiyon sırasındaki özellikler/sonuçlar dikkate alınmalıdır.

- Diğer durumların ciddi reaksiyonlar olarak kabul edilip edilmeyeceğine karar verilirken tıbbi ve bilimsel yargıya başvurulmalıdır.

- **Important Medical Events (IME) - Önemli Tıbbi Olay**

DOZ AŞIMI

- Uygulama başına ya da kümülatif olarak, Kurum tarafından onaylı kısa ürün bilgilerine (KÜB) göre tavsiye edilen maksimum dozun üzerindeki miktarda ilaç kullanılması

ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMI

- Ülkemizde onaylanmış endikasyonların dışında ve/veya standart dozların üstünde ve/veya yaş aralığının dışında ilaç kullanımı ile ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirtilerek kullanımı

İLAÇ SUİSTİMALİ

- Zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik ettiği, sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı aşırı ilaç kullanımı

MESLEKİ MARUZİYET

- İlaca profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeniyle maruz kalınması

KÖTÜYE KULLANIM

- Bir ilacın kasten ve uygun olmayan bir şekilde onaylı ürün bilgilerine aykırı kullanılmasıdır.

Concept	Intentional?	By Whom?	Therapeutic Use?
Misuse	Yes	Patient/consumer	Yes*
Abuse	Yes	Patient/consumer	No
Addiction	Yes	Patient/consumer	No
Medication error	No	Patient/consumer **or** healthcare professional	Yes
Off label use	Yes	Healthcare professional	Yes

NEDENSELLİK

- Advers reaksiyon tanımı, şüpheli bir ilaç ile bir advers olay arasında nedensellik ilişkisi ile ilgili olarak en az bir makul olasılığa işaret etmektedir. **Advers reaksiyon, advers olayın aksine, ilaç ile meydana gelen durum arasında bir nedensellik ilişkisinden şüphelenilmesi ile karakterize edilir.**

- TÜFAM'a bildirim açısından, bir olay **spontan olarak** bildirildiyse, ilişki bilinmiyor ya da belirtilmemiş olsa bile bu durum advers reaksiyon tanımına uymaktadır.

❖ Dolayısıyla, sağlık mesleği mensupları, hastalar ya da tüketiciler tarafından bildirilen tüm spontan raporlar, raportörler olayın ilgisiz olduğunu ya da bir nedensellik ilişkisinin olmadığını özel olarak belirtmedikçe şüpheli advers reaksiyonlar olarak kabul edilmektedir.

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

RAPORLARIN TOPLANMASI

ADVERS REAKSİYON RAPOR TİPLERİ

- Ruhsatlandırma sonrası dönemde iki güvenlilik rapor tipi mevcuttur:
  - Talepte bulunulmayan kaynaklardan alınan advers reaksiyon raporları
  - Talepte bulunulan kaynaklardan alınan advers reaksiyon raporları

❖ Ruhsat sahipleri, talepte bulunulan ya da bulunulmayan kaynaklardan alınan tüm şüpheli advers reaksiyon raporlarını toplamak ve yönetmek için tüm tedbirleri almalıdır.

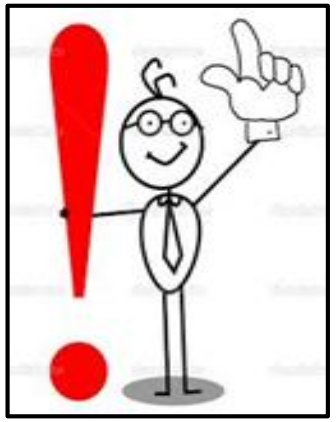
TALEPTE BULUNULMAYAN KAYNAKLARDAN ALINAN RAPORLAR

- Spontan raporlar
- Literatür raporları
- Diğer kaynaklardan alınan raporlar
- Şüpheli advers reaksiyonlar hakkında internetten ya da dijital ortamlardan alınan bilgiler

TALEPTE BULUNULAN KAYNAKLARDAN ALINAN RAPORLAR

- Organize veri toplama sistemlerinden elde edilen raporlardır. Modül I kapsamında **şahsi tedavi, endikasyon dışı, hasta destek ve hastalık kontrol programları, hasta veya sağlık hizmeti sağlayıcısı anketlerinde görülen advers reaksiyonlar** talepte bulunulan kaynaklardan elde edilen raporlar olarak tanımlanmaktadır.

- Bu veri toplama sistemlerinin herhangi birinden elde edilen advers reaksiyon raporları spontan raporlar olarak kabul edilmemelidir.



Yalnızca, birincil kaynak veya olguyu alan kişi tarafından, ilaç ile ilişkisi olduğundan şüphelenilen advers reaksiyonlar bildirilmeli ve spontan rapor olmadığı vurgulanmalıdır.

HASTA DESTEK PROGRAMLARI

- Hasta destek programlarından elde edilen advers olaylar öncelikle ruhsat sahibinin farmakovijilans bölümü tarafından değerlendirilmeli, **sadece ciddi advers reaksiyon yer alan bildirimler TÜFAM'a sunulmalıdır.**

- Ruhsat sahibi, bu değerlendirmeyle ilgili tereddütünün olduğu durumlarda ilgili hekime ulaşarak nedensellik ilişkisini sorgulamalı ve sadece ilaçla ilişkili olduğu şüphesi bulunanları TÜFAM'a sunmalıdır.

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

RAPORLARIN VALİDASYONU

ASGARİ RAPORLANABİLİRLİK KRİTERLERİ

- Mesleki vasıfları (örn; hekim, eczacı, diş hekimi, hemşire, ebe, avukat, tüketici ya da sağlık mesleği mensubu olmayan diğer bir kişi), ismi, adının-soyadının baş harfleri ya da adresi ile tanımlanabilen kimliği tespit edilebilir bir raportör (birincil kaynak)
- Adının-soyadının baş harfleri, dosya numarası, doğum tarihi, yaşı, yaş grubu ya da adresi ile tanımlanabilen kimliği tespit edilebilir tek bir hasta
- Bir ya da daha fazla şüpheli madde/ilaç
- Bir ya da daha fazla şüpheli advers reaksiyon

RAPORLARIN TAKİBİ

- Ruhsat sahipleri, eksik veri öğelerini toplamak üzere olguyu takip etmelidir.
- Asgari bilgileri eksik olan raporlar da ruhsat sahibinin farmakovijilans sistemine kaydedilmelidir.
- Şüpheli advers reaksiyon raporlarının internet ya da dijital ortamlar yoluyla toplanması ile ilgili olarak “kimliği tespit edilebilen” terimi, bir raportörün ve bir hastanın varlığının doğrulanabilir olması anlamına gelmektedir.

MÜKERRER BİLDİRİMLER

- Kurum ya da ruhsat sahibi birincil kaynağın şüpheli advers reaksiyonu başka bir ilgili tarafa da bildirmiş olabileceğinden haberdar edildiğinde, mükerrer olarak bildirilmiş olgunun saptanması için gereken tüm ilgili bilgiler BOGR'ye dâhil edilmelidir.

ÖNEMLİ NOKTA

- **Bir tüketici tarafından bildirilmiş olan geçerli bir şüpheli advers reaksiyon olgusu, temas kurulan sağlık mesleği mensubunun (tüketici tarafından takip bilgileri için belirlenmiş olan kişi) tüketicinin şüphesini kabul etmemesi durumunda ilgili olmayan advers olay düzeyine düşürülemez. Bu durumda, hem tüketicinin, hem de sağlık mesleği mensubunun görüşleri BOGR'ye dâhil edilmelidir.**

- **Talepte bulunulan kaynaklardan alınan raporlar için de aynı durum geçerlidir. (Hasta destek programlarında bahsedilen istisnai durumlar hariç !!!)**

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

RAPORLARIN TAKİBİ

RAPORLARIN TAKİBİ

- İlk bildirimde, şüpheli advers reaksiyon raporlarında yer alan bilgiler tam olmayabilir. Bu raporlar, olguların bilimsel açıdan değerlendirilmesi için anlamlı olan tamamlayıcı detaylı bilgilerin elde edilmesi amacıyla gerektiği şekilde takip edilmelidir

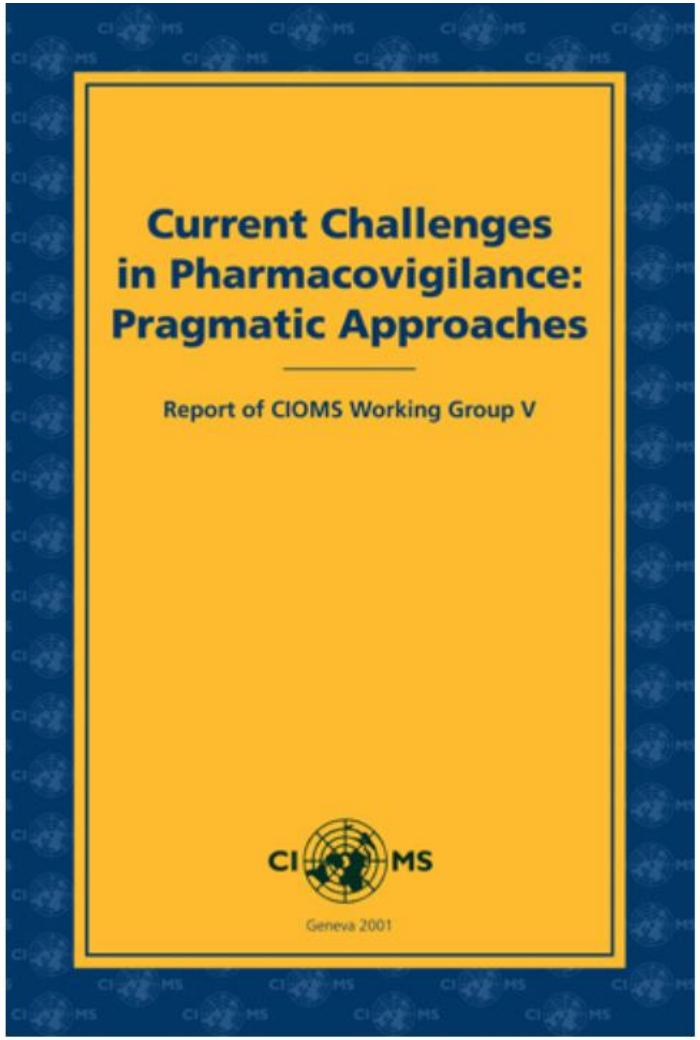
- Asgari raporlanabilirlik kriterleri ile ilgili bilgilerin toplanması için gösterilen tüm çabalara ek olarak takip işlemleri yapılmalıdır.

❖ Takip edilen özel ilgi konusu olaylar, prospektif gebelik raporları, hastanın öldüğünün bildirildiği olgular, yeni risklerin ya da bilinen risklerde değişikliğin bildirildiği olgular özellikle önemlidir.

RAPORLARIN TAKİBİ

- Takip yöntemleri, eksik bilgilerin en iyi şekilde toplanmasının sağlanması için olguya göre belirlenmelidir.
- Tüketici bildirimlerinde, bir sağlık mesleği mensubu ile temas kurulması için «Olur» alma girişiminde bulunulmalıdır.
- **Biyolojik ilaçlar ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar için, ürünün adı ve seri numarası açık olarak belirtilmelidir.**

TAKİP İÇİN KAYNAK KİTAP



- Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches

RAPORLARIN TAKİBİ

- Takipler, olgu ile ilgili anlamlı bilgilere ulaşmayı hedeflemelidir.
- En önemli nokta en yararlı bilginin raportörü rahatsız etmeden alınmasıdır.
- Vakaların önemine göre sınıflandırılması/önceliklendirme

Örn; Ciddi bir advers reaksiyon bildirimi için ciddi olmayan beklenen bir olgudakine göre daha ayrıntılı bir olgu anlatımı gerekir.

RAPORLARIN TAKİBİ

Ciddi ve beklenmeyen ★★★

Ciddi ve beklenen/Ciddi olmayan beklenmeyen ★★

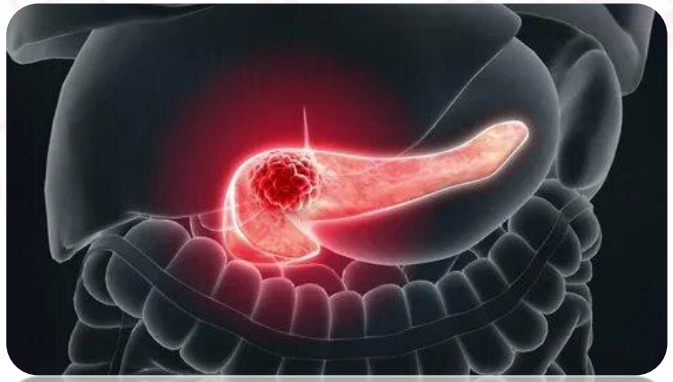
Ciddi olmayan beklenen ★

Ciddiyetinden ve beklenilirlik durumundan bağımsız olarak «özel İlgi alanı konular» yüksek öneme sahiptir**!!!**

RAPORLARIN TAKİBİ

Karın ağrısı?

Pankreatit??



CİDDİ OLMAYAN BEKLENEN OLGULARIN TAKİBİ

Aşağıdaki bilgilerin hepsi mevcutsa takip gerekli değildir (A Listesi):

- Meydana geldiği ülke
- Tanımlanabilir raportör
- Tanımlanabilir bir hasta
- Kaynak (doktor, avukat, idari otorite vb.)
- Bir veya daha fazla advers reaksiyon

CİDDİ BEKLENEN/CİDDİ OLMAYAN BEKLENMEYEN OLGULARIN TAKİBİ

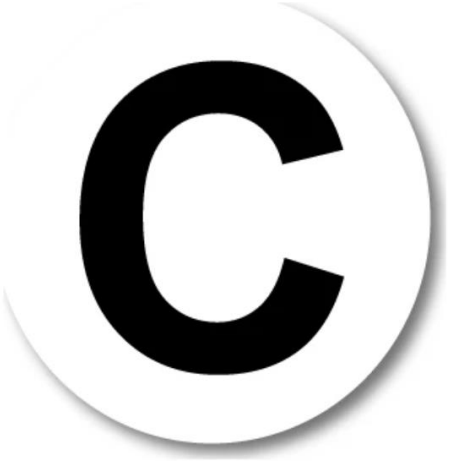
Liste A'ya ilâve olarak aşağıdaki bilgilerin de var olması beklenir **(B Listesi)**:

- A Listesi +
- Şüpheli ilacın günlük dozu
- Uygulama yolu
- Şüpheli ilacın endikasyonu
- İlaca başlama tarihi
- Ciddi vakalarda ciddiyet kriteri
- Vakanın tam açıklaması, reaksiyonun vücuttaki yeri ve şiddeti
- Reaksiyonun ortaya çıkış tarihi (ya da ortaya çıkma süresi)
- Tam tarih verilemiyorsa, mevcut olan en uygun tarih ya da tedavi süresi
- Reaksiyon ilaç kesildikten sonra ortaya çıktıysa, geçen süre
- Sonuç (olgu bazında ve mümkün olduğunda reaksiyon bazında) iyileşme ve sekel bilgileri
- Sataşmayı kaldırma (de-challenge) bilgileri (varsa)
- Yeniden sataşma (re-challenge) bilgileri (varsa)
- Ölümle sonuçlanan vakalarda ölüm sebebi, reaksiyonun ölümle ilişkisi
- Nedensellik değerlendirmesi
- Diğer ilişkili etiyolojik faktörler

CİDDİ BEKLENMEYEN/ÖZEL İLGİ ALANI KONULARIN TAKİBİ

A Listesi ve B Listesine ilâve olarak aşağıdaki bilgilerin de var olması beklenir **(C Listesi)**:

- İlacın kesilme tarihi ve saati ile tedavinin süresi
- Eş zamanlı ilaçların;
  - Günlük dozu
  - Kesilme tarihi ve saati ile tedavinin süresi
- Spesifik testler ve/veya hastaya uygulanan tedaviler ve sonuçları
- Meydana geldiği yer (hastane, ev, klinik)
- Otopsi veya diğer post mortem bulguları
- Hasta hastanede yatırıldıysa epikrizinin olup olmadığı
- Tıbbi geçmiş, alerjiler de dâhil olmak üzere ilgili ilaç geçmişi, uyuşturucu veya alkol bağımlılığı, aile geçmişi gibi olgunun değerlendirilmesini kolaylaştıracak ilgili tıbbi bilgiler



RAPORLARIN TAKİP SÜRESİ

Advers reaksiyonun sonucunu öğrenmek için olgu ne kadar süre ile takip edilmelidir?

- Vakadan vakaya değişiklik gösterir, klinik yargıya başvurulmalıdır.

- Ancak genel olarak; ciddi ve beklenmeyen olgularda, ilk raporun tarihinde advers reaksiyonun sonucu belli değilse sonuç belli olana, ya da hastanın durumu stabil hale gelene kadar (örn; hastanın diyalizde olduğu akut renal yetmezlik) takip edilmelidir.

İYİ TAKİP UYGULAMALARI ÖRNEKLERİ

- **Beklenmeyen ölüm** ve **hayatı tehdit edici reaksiyonların** takibinin 24 saat içinde yapılması için gereken tüm çaba gösterilmelidir.
- Mümkün olduğunda takip çalışmaları sonrasında bildirimi yapan kişiye geri bildirim yapılması sağlanmalıdır.
- Takip için yapılan tüm başarılı ya da başarısız girişimler kayıt altına alınmalıdır.
- Tüm takip girişimleri başarısız olursa TÜFAM'a bu konu hakkında bilgi verilmelidir.

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

VERİ YÖNETİMİ ve KALİTE YÖNETİMİ

VERİ YÖNETİMİ

- Gizlilik kurallarına uyulmalıdır.
- Belgelere ve veri tabanlarına yalnızca yetkili personelin erişimi olmalıdır.
- Birincil kaynaktan alınan veriler, tarafsız olarak ve filtrelenmeden işlem görmeli, çıkarımlarda veya isnatlarda bulunulmasından kaçınılmalıdır.
- Elektronik verilerin izlenebilirliği sağlanmalıdır.
- Mükerrer olguların saptanması ve yönetimi için bir prosedür mevcut olmalıdır.

KALİTE YÖNETİMİ

- Ruhsat sahiplerinin, olguların belgelenmesinin her aşamasında (veri toplama, veri transferi, veri yönetimi, veri kodlama, olgu validasyonu, olgu değerlendirme, olgu takibi, BOGR bildirimi ve olgu arşivleme gibi…) gerekli kalite standartlarına uyulmasını sağlamak için bir kalite yönetim sistemi mevcut olmalıdır.

- **Saklanan verilerin ilk raporlar ve takip raporları ile uygunluğu, orijinal verilerle karşılaştırmalı olarak validasyona olanak sağlayan kalite kontrol prosedürleriyle doğrulanmalıdır.**

- Yazılı standart çalışma yöntemleri, görev ve sorumlulukların tüm taraflarca açıkça anlaşılmasını sağlamalıdır. Ayrıca sistemin doğru şekilde kontrolü ve gerektiğinde değişikliklerin yapılması ile ilgili şartlar belirtilmelidir.

- Bu kural aynı şekilde, sözleşmeli olarak üçüncü taraflara verilen faaliyetler için de geçerlidir. **Üçüncü taraflara ait standart çalışma yöntemleri, yeterli olduklarının ve ilgili gerekliliklere uyduklarının doğrulanması için incelenmelidir**

KALİTE YÖNETİMİ

- Farmakovijilans faaliyetlerini doğrudan gerçekleştiren personele, sorumlu oldukları ve/veya üstlendikleri rapor işleme faaliyetleri konusunda eğitimin yanı sıra ilgili farmakovijilans mevzuatı ve kılavuzları konusunda da uygun **eğitim** verilmelidir.

- Güvenlilik raporlarını alma veya işleme olasılığı bulunan diğer personele (örn; klinik geliştirme, satış, tıbbi enformasyon, hukuk, kalite kontrol), dahili politika ve prosedürlere uygun şekilde advers olay toplama ve bildirimi konusunda **eğitim** verilmelidir.

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

ÖZEL DURUMLAR

GEBELİK DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI-I

- Embriyo ya da fetüsün ilaç(lar)a maruz kalmış olabileceği (maternal ya da paternal maruziyet) raporlar, gebeliğin sonucu ve doğumdan sonra çocuğun gelişimi hakkında bilgi edinmek için takip edilmelidir.

- Gebelik sırasında ilaçlara maruz kalınması ile ilgili raporlar, advers olaylar ile şüpheli ilaca maruziyet arasındaki nedensellik ilişkilerinin değerlendirilebilmesi için mümkün olduğu kadar çok öğe içermelidir.

GEBELİK DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI

- Gebelik sırasında maruziyetten sonra bir ilaçla ilişkili anormal bir sonuca dair bireysel olgular ciddi raporlar olarak sınıflandırılmalıdır ve buna göre bildirilmelidir.

- Bu durum özellikle aşağıdakileri içermektedir:
  - Fetüs ya da çocukta meydana gelen konjenital anomaliler ya da büyüme geriliği ile ilgili raporlar
  - Fetüsün ölümü ya da spontan abortus raporları
  - Yeni doğanda meydana gelen ve ciddi şeklinde sınıflandırılan şüpheli advers reaksiyonlar ile ilgili raporlar

GEBELİK DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI-II

- Konjenital malformasyon hakkında bilgi içermeyen gebeliğin istemli olarak sonlandırılması ile ilgili raporlar, sonlanım verilerini içermeyen gebelik sırasında maruziyetle ilgili raporlar, normal sonlanımlara ilişkin raporlar şüpheli advers reaksiyon içermediklerinden **bildirilmemelidir.** Ancak bu raporlar toplanmalı ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında ele alınmalıdır.

- Bununla birlikte, bazı durumlarda gebelik sırasında maruziyet ile ilgili olan ve şüpheli advers reaksiyon içermeyen raporların **bildirilmesi gerekebilir.** Bunun yapılması ruhsat verilirken belirtilen bir koşul olabilir ya da risk yönetim planında zorunlu tutulmuş olabilir. Örn; gebelikte kontrendike olan ya da yüksek teratojenik potansiyeli nedeniyle özel olarak takip edilen ilaçlara (talidomid, izotretinoin gibi) gebelik sırasında maruz kalınması.

- Olası bir teratojenik etki sinyali (örn; benzer anormal sonuçların kümelenmesi) derhal Kuruma bildirilmelidir.

EMZİRME DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI

- Bebeklerde anne sütü yoluyla bir ilaca maruziyetten sonra meydana gelen şüpheli advers reaksiyonlar Kuruma bildirilmelidir.

PEDİYATRİK YA DA YAŞLI POPÜLASYONDA İLAÇ KULLANIMI

- Pediyatrik ya da yaşlı popülasyonda güvenlilik bilgilerinin toplanması önemlidir.

- Dolayısıyla, belirli bir popülasyon için spesifik olan potansiyel güvenlilik sinyallerinin saptanabilmesi için, sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından bir olgu bildirildiğinde hastanın yaşının ya da yaş grubunun öğrenilmesi ve bildirilmesi için makul girişimlerde bulunulmalıdır.

DOZ AŞIMI, SUİSTİMAL, ENDİKASYON DIŞI KULLANIM, KÖTÜYE KULLANIM, İLAÇ KULLANIM HATA DA MESLEKİ MARUZİYET RAPORLARI

- İlişkili advers reaksiyon içermeyen doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet raporları BOGR olarak bildirilmemelidir.

- Bu raporlar uygun şekilde periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında ele alınmalıdır.

- Bu raporlar ilacın yarar/risk dengesini etkileyen güvenlilik sorunları oluşturuyorsa Kuruma bildirilmelidir.

TERAPÖTİK ETKİSİZLİK

- Terapötik etkisizlik raporları kaydedilmeli, raporda eksik veri varsa takip edilmeli ve ciddi olup olmadığına bakılmaksızın Kuruma 15 gün içinde bildirilmelidir.

- Kritik durumların ya da yaşamı tehdit edici hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşılar, kontraseptifler ile ilgili bildirimlere özellikle dikkât edilmelidir.

❖Bu durum, raportör tarafından sonlanımın hastalığın progresyonundan kaynaklandığını ve ilaçla ilgili olmadığını özel olarak belirttiği durumlar haricinde geçerlidir.

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

BOGR'LERİN BİLDİRİLMESİ

BİLDİRİM ZAMAN ÇERÇEVELERİ

- Yalnızca geçerli BOGR'ler bildirilmelidir.
- Geçerli bir BOGR'nin bildirim süresi, asgari raporlanabilirlik kriterlerini içeren bilgilerin Kurumun ya da ürün tanıtım elemanlarının ve Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu (SFHK) da dahil olmak üzere ruhsat sahibinin herhangi bir personelinin dikkatine sunulmasıyla başlar. Bu tarih 0. gün olarak kabul edilmelidir.
- Bilimsel ve tıbbi literatürde tanımlanan BOGR'ler için, bildirim süresi bildirim için minimum bilgileri içeren bir yayından haberdar olunması ile başlar (0. gün).
- Literatür taramalarının yapılması ve/veya geçerli BOGR'lerin bildirilmesi için bir kuruluş (sadece tarama yapılacaksa taramayı yapabilecek kapasiteye sahip bir kuruluş, hem tarama yapılacak hem de BOGR hazırlanacak ise SFHK) ile sözleşme imzalanmışsa, ruhsat sahibinin bildirim yükümlülüklerine uyabilmesinin sağlanması için detaylı anlaşmalar mevcut olmalıdır.

BİLDİRİM ZAMAN ÇERÇEVELERİ

- Genel olarak, geçerli ciddi BOGR'lerin mümkün olan en kısa sürede bildirilmesi gerekmektedir; ancak hiçbir durumda bu süre, bilgilerin ürün tanıtım elemanları, SFHK ve sözleşmeli diğer kuruluşlar da dahil olmak üzere ruhsat sahibinin herhangi bir personeli tarafından ilk kez alınmasından itibaren **15 takvim günü**nü geçmemelidir.

- Bu kural ilk bilgiler ve takip bilgileri için geçerlidir.

- Başlangıçta "ciddi" şeklinde bildirilen bir olgu daha sonra yeni takip bilgilerine dayanılarak "ciddi değil" şeklinde değerlendirilirse, bu bilgiler yine de 15 gün içinde bildirilmelidir.

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

ADVERS REAKSİYON BİLDİRİMİ İLE İLGİLİ RUHSAT SAHİBİNİN SORUMLULUKLARI

GENEL BİLGİ

- Her ruhsat sahibi;
  - gerek sağlık mesleği mensupları veya tüketiciler tarafından spontan olarak bildirilen, gerekse ruhsatlandırma sonrası çalışma kapsamında gerçekleşen advers reaksiyon raporlarını toplamak ve kaydetmek için bir sistem bulundurmalıdır.
  - Verilerin gizliliğini koruyacak şekilde advers reaksiyon raporlarının takip ve izlenebilirliğini sağlayacak mekanizmalar oluşturmalıdır.

- Ruhsatlı ilaç ile ilgili farmakovijilans veri ve belgeleri, ilaç ruhsatlı olduğu sürece ve ruhsatın süresi bittikten sonra en az 10 yıl boyunca saklanmalıdır.

SPONTAN RAPORLAR

- Ruhsat sahipleri Türkiye'de gerçekleşen ve sağlık mesleği mensupları veya tüketiciler tarafından spontan olarak dikkatlerine sunulan advers reaksiyon raporlarını kaydedeceklerdir.

- Bu amaçla ruhsat sahipleri, şüpheli advers reaksiyon bildirimlerini kolaylaştırmak için advers reaksiyon bildirim formu ya da uygun iletişim bilgilerine web sitelerinde yer vermelidirler.

OLGU RAPORLARI

- Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının hazırlanması için ruhsatına sahip olunan ilaçların etkin maddelerine ait olgu raporlarının takip edilmesi gerekmektedir.

- İlaç hangi ülkelerde ruhsatlıysa o ülkelerde meydana gelen olgu raporlarının periyodik yarar/risk değerlendirme raporunda yer alması gerekmektedir.

❖ **Halka açık veri tabanlarından veri analizlerini sunan veya ruhsatlandırma sonrası çalışmaların sonuçlarını özetleyen makalelerde ilacın yarar/risk profilini etkileyecek herhangi bir yeni güvenlilik bilgisinin varlığından şüphe ediliyorsa, Kuruma derhal bildirilmeli ve ilgili periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun gerekli bölümlerinde ilacın yarar/risk profiline etkisi açısından tartışılmalı ve analiz edilmelidir.**

KALİTE KUSURLARI/SAHTE İLAÇLAR

- Şüpheli advers reaksiyon, şüpheli veya doğrulanmış sahte ilaç veya ilacın kalite kusuru ile ilişkili ise, BOGR bildirilmelidir.

- Halk sağlığını korumak için, bir veya daha fazla kusurlu ilaç grubunu piyasadan çekmek için acil önlemler uygulamak gerekli olabilir.

- Bu yüzden, ruhsat sahipleri sahte ilaç ve ilaçların kalite kusurları ile ilgili şüpheli advers reaksiyon raporlarının kısa sürede araştırılmasını ve doğrulanan kalite kusurlarının ayrı olarak üreticiye ve Kuruma bildirilmesini sağlayacak bir sistem bulundurmalıdır.

İLAÇ İLE ENFEKSİYÖZ AJAN BULAŞISI

- Bir enfeksiyöz ajanın ilaç yoluyla bulaşma şüphesi, **ciddi advers reaksiyon (tıbbi olarak önemli)** olarak değerlendirilmeli ve bu olgular **15 gün içerisinde** rapor edilmelidir.

- Ruhsat sahibi, enfeksiyöz ajanın* ilaç yoluyla bulaşmasını; üreticiye, Halk Sağlığı Kurumuna ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirecek bir sistem bulundurmalıdır.

**Enfeksiyöz ajan: Patojenik olan veya olmayan herhangi bir organizma, virüs veya bulaşıcı zerrecik (örn; prion protein taşıyan Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopati).*

YENİ GÖRÜLEN GÜVENLİLİK SORUNLARI-I

- Tek bir BOGR'de raporlanan şüpheli advers reaksiyonlar ilacın yarar/risk dengesini etkiliyorsa, bu durum **«Yeni Görülen Güvenlilik Sorunu»** olarak görülmelidir ve raporlama gerekliliklerine ek olarak Kuruma yazılı olarak bildirilmelidir.

- Endişe uyandıran noktaların ve önerilen işlemin özetine, gönderilen BOGR'nin kapak sayfasında yer verilmelidir.

YENİ GÖRÜLEN GÜVENLİLİK SORUNLARI-II

İlacın bilinen yarar/risk dengesinde değişikliğe neden olabilmelerine ve/veya halk sağlığını etkileyebilmelerine rağmen, raporlanabilir geçerli BOGR tanımına uymayan ve raporlama şartlarına tâbi olmayan olaylar meydana gelebilir.

Örnekler:

- Yeni tamamlanmış, klinik olmayan bir çalışmadan elde edilen önemli güvenlilik bulguları
- Girişimsel olmayan ruhsatlandırma sonrası çalışma veya klinik araştırmalar süresince belirlenen ana güvenlilik sorunları
- Olası bir teratojenik etki veya halk sağlığına yönelik önemli bir tehlike sinyali
- Bilimsel ve tıbbi literatürlerde yayınlanan güvenlilik sorunları

YENİ GÖRÜLEN GÜVENLİLİK SORUNLARI-III

- Sinyal arama sırasında meydana gelen veya yeni bir BOGR'den kaynaklanan ve ilacın yarar/risk dengesini etkileyen ve/veya halk sağlığı üzerine etkileri olan güvenlilik sorunları
- Ruhsat şartları dışında kullanımdan kaynaklanan güvenlilik sorunları
- Olası bir teratojenik etki veya halk sağlığına yönelik önemli bir tehlike sinyali
- Bilimsel ve tıbbi literatürlerde yayımlanan güvenlilik sorunları
- Sinyal arama sırasında meydana gelen veya yeni bir BOGR'den kaynaklanan ve ilacın yarar/risk dengesini etkileyen ve/veya halk sağlığı üzerine etkileri olan güvenlilik sorunları

YENİ GÖRÜLEN GÜVENLİLİK SORUNLARI-IV

- Ruhsat şartları dışında kullanımdan kaynaklanan güvenlilik sorunları
- İlaç bilgisindeki (ambalaj, KÜB/KT) yanlış bilgilendirmeden kaynaklanan güvenlilik sorunları
- Ruhsatın Türkiye dışında güvenlilikle ilgili sebeplerden ötürü geri çekilmesi, geçerlilik süresinin uzatılmaması, iptal edilmesi veya askıya alınması
- Türkiye dışındaki acil güvenlilik kısıtlamaları
- Hammadde tedariği ile ilgili güvenlilik sorunları
- İlaç tedariğindeki eksiklik

YENİ GÖRÜLEN GÜVENLİLİK SORUNLARI-V

- İlacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek bu olay/gözlemler **“Yeni Görülen Güvenlilik Sorunları”** adı altında yazılı olarak ve ayrıca e-posta ile Kuruma derhal bildirilmelidir.

- Doküman, ilgili ilacın ruhsat başvurusu/ruhsatı ile ilgili olarak önerilen aksiyonlar ve gerekçeleri belirtmelidir.

- Bu güvenlilik sorunları ayrıca ruhsatlı ilacın periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun ilgili bölümlerinde incelenmelidir.

RUHSAT BAŞVURUSU DÖNEMİ ÖNEM

- Ruhsat başvurusunun sunulması ile verilmesi arasındaki süreçte, değerlendirmedeki ilacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek bilgilerin (kalite, klinik, klinik olmayan) Kuruma süratle aktarılmasını sağlamak başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

RUHSATIN ASKIYA ALINMASI/İPTAL EDİLMESİ SONRASI SÜREÇ

- Ruhsat sahibi, ruhsatın askıya alınmasından sonra da ilaç ile ilgili şüpheli advers reaksiyon raporlarını toplamaya devam etmelidir.

- Ruhsat geri alındıktan veya iptal edildikten sonra, eski ruhsat sahibi örneğin gecikmeli başlayan advers reaksiyonları veya geriye dönük bildirilen olguları gözden geçirmek için Türkiye'de gerçekleşen şüpheli advers reaksiyonların spontan raporlarını bildirmeye devam etmelidir.

TOPLU DAVALARDAN ALINAN RAPORLAR

- Toplu davalardan alınan raporlar **spontan raporlar** gibi işleme alınmalıdır.

HASTA DESTEK PROGRAMLARINDAN VE PAZAR ARAŞTIRMA PROGRAMLARINDAN ALINAN RAPORLAR

- Bu programlardan oluşan güvenlilik raporları talep edilen raporlar gibi görülmelidir. Ruhsat sahipleri diğer tüm talep edilen raporlar için de şüpheli advers reaksiyon olgularını raporlamak ve bilgi yönetimini sağlamak için aynı mekanizmaları hazırda bulundurmalıdır.

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

BİREYSEL OLGU GÜVENLİLİK RAPORLARININ HAZIRLANMASI

ŞÜPHELİ ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

- Advers reaksiyon/olay, belirti, laboratuvar bulguları, semptomlarıyla birlikte teşhis ve geçici teşhisler **MedDRA (en düşük seviye terim) terminolojisinin en son versiyonu doğrultusunda kodlanmalıdır.**

- Eğer bir teşhis karakteristik belirti ve semptomlar ile birlikte raporlanmış ise, burada izlenecek yol; teşhis için bir terim seçmek ve MedDRA ile kodlayarak şüpheli advers reaksiyon bölümüne yazmak olacaktır. Ancak belirti ve semptomlar ilk raporlayıcının ifadesiyle olgu anlatımı bölümünde belirtilmelidir.

ŞÜPHELİ ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

- Eğer herhangi bir teşhis yok ise, raporlanan tüm belirti ve semptomlar sıralanmalı ve MedDRA ile kodlanarak şüpheli advers reaksiyon bölümüne yazılmalıdır.

- Eğer bu belirti ve semptomlar tipik olarak bir teşhisin parçası ise, teşhis "ruhsat sahibinin teşhis/sendrom ve/veya reaksiyonu yeniden sınıflandırması" şeklinde ayrıca belirtilmek suretiyle MedDRA ile kodlanabilir ve BOGR'de yer alabilir.

ŞÜPHELİ ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

- Ana kaynağın teşhis ve geçici teşhisinin tipik gösterge ve semptomlarından olmayan başka olaylar raporlanmış ve söz konusu olayların advers reaksiyon olduğundan şüpheleniliyor ise, “Şüpheli Advers Reaksiyonlar” bölümünde sıralanacak ve MedDRA kullanılarak kodlanacaktır.

- Ruhsat sahibinin birincil kaynak tarafından raporlanan teşhisi kabul etmemesi durumunda, alternatif bir teşhis “Şüpheli Advers Reaksiyonlar” bölümünde raporlanmış teşhise ek olarak, “Ruhsat sahibinin teşhisi/sendromu ve/veya reaksiyonu yeniden sınıflandırması” şeklinde belirtilmek suretiyle MedDRA ile kodlanabilir ve BOGR’de yer alabilir. Bu durumda ruhsat sahibi advers reaksiyonun yeniden sınıflandırma nedenlerini açıklamalıdır.

ŞÜPHELİ ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

- Hastanın ölümü halinde, otopsi ile belirlenen sebepler dahil olmak üzere ölüm sebebi ve tarihi mümkün olduğunca sağlanmaya çalışılmalıdır.

- Eğer ölüm, raporlanan şüpheli advers reaksiyonlar ile bağlantılı değil ve örneğin hastalık ilerlemesi ile ilişkili ise, BOGR'nin ciddiyet kriteri "ölüm" olarak işaretlenmemelidir.

OLGUNUN ANLATIMI, NEDENSELLİK DEĞERLENDİRMESİ VE YORUMLAR-I

- Ciddi olmayan olgular haricinde tüm olgular için mümkünse bir olgu anlatımı sunulmalıdır.
- Bilgi; klinik seyir, terapötik önlemler, sonuç ve elde edilen takip bilgisi de dâhil olmak üzere mantıklı bir zaman sıralamasına göre sunulmalıdır.
- Otopsi veya ölüm sonrası ilgili bulgular da özetlenmelidir.
- Anlatım, hasta özellikleri, tedavi detayları, tıbbi geçmiş, olayların klinik açıdan gelişimleri, teşhis, advers reaksiyonlar ve sonuçları, ilgili laboratuvar bulguları (normal aralıklar dahil olmak üzere) ve şüpheli advers reaksiyonları destekleyecek veya çürütecek tüm bilgi dahil olmak üzere bilinen tüm klinik ve ilişkili bilgiyi barındıracak anlaşılabilir ve bağımsız bir “tıbbi rapor” görevi görecektir.
- Standart anlatım taslağının bir örneği CIOMS Çalışma Grubu V’in Raporları’nda bulunmaktadır.

OLGUNUN ANLATIMI, NEDENSELLİK DEĞERLENDİRMESİ VE YORUMLAR-IV

- Anlatım bölümünde sağlanan bilgiler, BOGR'nin diğer tüm ilgili bölümlerinde yer alan veri ile tutarlı olmalıdır.

- Mümkünse, ana kaynağın teşhis, nedensellik değerlendirmesi veya diğer ilgili konulardaki yorumları «Raporlayanın yorumları» olarak BOGR'de yer almalıdır.

- Ruhsat sahipleri birincil kaynağın sunduğu teşhise bir alternatif ve/veya karşıt görüş önerebilir. Bu değerlendirme ve öneriler birincil kaynak tarafından bildirilen bilgideki karışıklıklar ya da tutarsızlıklar da belirtilerek ruhsat sahibinin yorumu olarak yer alabilir

- Eğer BOGR «Yeni Görülen Güvenlilik Sorunu» bildirimi ile sonuçlanıyorsa, kaygı uyandıran noktalar ve önerilen işlemlerin bir özeti dahil edilmelidir.

TEST SONUÇLARI

- Hasta muayenesi ile ilgili test ve prosedürlerin sonuçları sağlanmalıdır.
- Hem pozitif hem de negatif sonuçlar raporlanmalıdır.
- Testlerin kodlaması MedDRA doğrultusunda yapılmalıdır.
- Eğer test ve test sonuçları hakkında sistemli bir şekilde bilgi vermek mümkün değilse, bilgi serbest metin olarak aktarılabilir.

TAKİP RAPORLARI

- Elde edilen takip bilgilerine göre güncellenen BOGR'ler Kuruma sunulurken ilk raporlamanın ardından hangi bilgilerde değişiklik olduğu ayrı bir metin olarak da belirtilmeli ve bu bilgiler mantıklı bir zaman sıralamasında sunulmalıdır.

- Buna karşın, önemli olmayan bilgi içeren bir takip raporunun bildirilmesi gerekmemektedir.

Gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımı-I

- Fetüsün veya emzirilen yenidoğanın ebeveyni üzerinden bir veya birkaç ilaca maruz kaldığı ve (erken spontan kürtaj/fetüs ölümü dışında) bir veya daha fazla şüpheli advers reaksiyonları gösterdiği durumlarda, hem ebeveyn hem de çocuk/fetüs hakkındaki bilgi aynı raporda sağlanacaktır. Bu olgular **«ebeveyn-çocuk/fetüs raporları»** olarak anılmaktadır

- «Hasta Özellikleri» bölümündeki bilgiler yalnızca çocuk/fetüs için geçerlidir. İlaca ek maruz kalmanın kaynağı olan ebeveyn (anne veya baba) ile ilgili özellikler «ilgili tıbbi öykü» alanına yazılmalıdır.

Gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımı-II

- Eğer hem ebeveyn hem de çocuk/fetüs şüphelenilen advers reaksiyonları gösteriyorsa, iki ayrı rapor, örneğin bir tanesi ebeveyn (anne veya baba) ve bir tanesi de çocuk/fetüs için olmak üzere düzenlenmeli, fakat bu raporlar birbirine atıfta bulunmalıdır.

- Eğer çocuğu etkileyen herhangi bir reaksiyon yok ise, ebeveyn-çocuk/fetus raporu gerekmemektedir. Ancak ebeveyn için hazırlanan raporda ilgili tıbbi öykü bölümünde gebelik ve ilaç maruziyeti ile ilgili bilgiler yer almalıdır.

- Düşük veya erken spontan kürtaj olgularında yalnızca annenin raporlanması gerekmektedir, Ancak, eğer ilaç baba tarafından alınmış ise ilgili tıbbi öykü bölümünde baba tarafından alınan ilaç belirtmelidir.

ÖZEL DURUMLAR-III

Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan şüpheli advers reaksiyon raporları-I

- Makale referansları, Uluslararası Tıbbi Haber Editörleri Komitesi tarafından geliştirilmiş **Vancouver Sözleşmesi**'ne göre kapak sayfasında belirtilmelidir.

- Kapak sayfasına ek olarak makalenin tamamı, anlaşılabilir Türkçe özeti, makalede yer alan olgulara ait BOGR'ler sunulmalıdır.

- **Bir makalede yer alan her bir olgu için ayrı ayrı BOGR hazırlanmalı, her birine ayrı olgu referans numarası verilmeli, ancak hepsi ait olduğu makale ekinde tek bir seferde TÜFAM'a sunulmalıdır.**

Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan şüpheli advers reaksiyon raporları-II

- BOGR'ler hazırlanırken advers reaksiyonlar, hastalıklar ve test sonuçları MedDRA'ya göre kodlanmalıdır.

- **Bir ruhsat sahibinin aynı etkin maddeyi ilgilendiren birden fazla ilacı varsa her bir ilacı kapak sayfasında belirtmek suretiyle tek bir başvuru yapması yeterlidir.**

ÖZEL DURUMLAR-V

Doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar

Terapötik etkisizlik

Kalite kusurları veya sahte ilaçlarla ilgili şüpheli advers reaksiyonlar

İlaç yoluyla bir enfeksiyöz ajanın bulaşmasından şüphelenilmesi

Organize veri toplama sistemlerinden ve diğer sistemlerden elde edilen raporlar-I

Advers olayların aktif olarak arandığı şahsi tedavi kullanımı için ve tüm hasta destek programları için;

- Advers reaksiyonun en azından çalışılan (veya tedarik edilen) ilaç ile ilişkili olduğu şüpheleniyorsa; **talep edilen raporlar** olarak görülmelidirler.
- «Rapor tipi», **hasta destek programından elde edilen rapor** veya «**şahsi tedavi kullanımından elde edilen rapor**» olarak belirtilmelidir.

ÖZEL DURUMLAR-VII

Organize veri toplama sistemlerinden ve diğer sistemlerden elde edilen raporlar-II

Advers reaksiyonun yalnızca organize veri toplama sisteminin kapsamına girmeyen bir ilaç ile ilişkili olduğundan şüphe edildiğinde ve bu şüpheli ilaç ile çalışılan (tedarik edilen) ilaç arasında bir etkileşimin olmadığı durumlarda:

- İlk raporlayıcının şüphesini aktardığı için; **spontan raporlar** olarak görülmelidirler.

Organize veri toplama sistemlerinden ve diğer sistemlerden elde edilen raporlar-III

- Klinik araştırmalarda kullanılan araştırma ilacı, karşılaştırma ilacı ve/veya kurtarma ilacı veya eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile ilgili tüm bildirimlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik dahilinde ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılması gerekmektedir.

- Gözlemsel ilaç çalışması sırasında ortaya çıkan tüm advers reaksiyon bildirimleri Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu doğrultusunda yürütülür.

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