

# **İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu**

Modül II – Ek İzleme

## İçindekiler

### BÖLÜM I

#### Giriş

1.1. Giriş .....	2
------------------	---

### BÖLÜM II

#### Yapılar ve süreçler

2.1. İlaçlara ek izleme statüsü verilmesine dair ilkeler .....	2
--	---

2.2. İletişim ve şeffaflık .....	3
----------------------------------	---

### BÖLÜM III

#### Sistemin işleyişi

3.1. İlaçları ek izleme listesine alma kriterleri .....	3
---	---

3.1.1. Kapsam .....	3
---------------------	---

3.2. Ek izleme listesinde kalması için ilk ön görülen süreyi tespit etme kriterleri .....	4
---	---

3.3. Rol ve sorumluluklar .....	4
---------------------------------	---

3.3.1. Kurumun sorumlulukları.....	4
------------------------------------	---

3.3.2. Ruhsat sahibinin sorumlulukları.....	4
---	---

3.4. Siyah simge ve açıklayıcı beyan metni.....	4
---	---

3.5. Ek izleme listesine alınacak ruhsatlı ilaçların geçiş süreci .....	5
---	---

## BÖLÜM I

### Giriş

#### 1.1. Giriş

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

İlaçlar, onaylı endikasyonlarda belirli bir hedef popülasyonda yarar/risk dengesinin ruhsat verildiği tarihte pozitif olduğu kabulüyle ruhsatlandırılırlar. Ancak, tüm riskler ilk ruhsatlandırma sırasında tespit edilemez ve bir ilacın kullanımıyla ilişkilendirilen risklerin bazıları sadece ilacın yaşam döngüsünün ruhsat sonrası döneminde tespit edilebilir veya daha detaylı bir biçimde tanımlanması mümkün olabilir. İlaçların güvenlilik izlemine pekiştirmek amacıyla, 15 Nisan 2014 tarihinde yayımlanan “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile birlikte belli ilaçlarda ek izleme kavramını da içine alan, ruhsat sonrası dönemde riskle orantılı veri toplanmasına yönelik bir yapı uygulamaya konulmuştur.

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmeliğin 8 inci maddesinin sekizinci fıkrasında tanımlandığı üzere Kurum, ek izlemeye tabi ilaçların bir listesini (bundan böyle “Liste” olarak anılacaktır) oluşturacak, devamlılığını sağlayacak ve kamuoyuna duyuracaktır. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte öngörülen şekilde bu ilaçların ters eşkenar üçgen ▼ işareti ile kolayca tanımlanması sağlanacaktır. Üçgenin ardından kısa ürün bilgilerinde (KÜB) aşağıdaki açıklayıcı beyan yer alacaktır: “Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

Kullanma talimatında da benzer bir ifade yer alacaktır. Bu açıklayıcı ifade sağlık mesleği mensuplarını ve hastaları tüm şüpheli advers reaksiyonları bildirmeye teşvik etme amacı taşımaktadır.

Ruhsat sonrası spontan advers reaksiyon bildirimleri, farmakovijilans faaliyetlerinin temel taşlarından biri olmaya devam etmektedir. Advers reaksiyon bildirimleriyle aktarılan veriler sinyal tespit faaliyetleri için önemli bir kaynak niteliği taşımaktadır. Bu nedenle, sağlık mesleği mensuplarının ve hastaların şüpheli advers reaksiyonların bildirilme gerekliliği konusunda bilinçlendirilmeleri ve bildirimde bulunmaları yönünde cesaretlendirilmeleri, ilaçların güvenlilik profillerinin izlenmesinde önemli bir araç teşkil etmektedir.

Ek izleme kavramı, esas olarak güvenlilik profili henüz tam olarak tanımlanmamış yeni ruhsatlandırılmış ilaçların veya tanımlanmasına ihtiyaç duyulan yeni güvenlilik sorunları olan ilaçların advers reaksiyon bildirim oranlarını artırma ihtiyacına dayanmaktadır. Başlıca hedef, ilaçların klinik uygulamadaki risk profillerini daha da netleştirmek amacıyla ek bilgilerin mümkün olduğunca erken toplanmasını sağlamak ve böylelikle ilaçların güvenli ve etkili bir biçimde kullanılmasına bilgi desteği sağlamaktır.

## BÖLÜM II

### Yapılar ve Süreçler

#### 2.1. İlaçlara ek izleme statüsü verilmesine dair ilkeler

Her ilaç, tedavide sağladığı yararın potansiyel risklere ağır basması ilkesine uygun olarak ruhsatlandırılır. Bir ruhsata ilişkin bu tespit yapılırken ilacın geliştirilmesi sürecinde yürütülen klinik çalışmalardan elde edilen veriler değerlendirilir. Ancak, nadir görülen advers reaksiyonlar ya da uzun süre sonra ortaya çıkan advers reaksiyonlar ancak ilaç daha geniş bir popülasyon tarafından kullanılmaya başlandıktan ve/veya uzun süre kullanıldıktan sonra

ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, bir ilacın yarar ve risklerinin değerlendirildiği koşullar günlük hayattan farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, klinik çalışmalarda eş zamanlı birden çok hastalığı bulunan ya da birlikte başka ilaçlar kullanan hastalar hariç tutulabilmektedir. Bu nedenle, ilacın pazara sunulmasının ardından daha geniş bir popülasyonda gerçekleşen kullanımının sürekli izlenmesi gerekir. Ruhsat sahipleri ve Kurum ilaçlar için ortaya çıkan her bilgiyi takip ederek ilacın yarar/risk dengesinin etkilenip etkilenmediğini değerlendirir. Ancak, bazı ilaçlar için yeni güvenlik risklerinin mümkün olduğunca çabuk tespit edilebilmesini ve gerekli tedbirlerin derhal alınabilmesini sağlamak için genişletilmiş ruhsat sonrası veri toplama süreçlerine gerek duyulur. Bu nedenle, belli ilaçların izlenmesini yoğunlaştırmak ve özellikle de advers reaksiyonların spontan bildirimini teşvik etmek için ek izleme kavramı oluşturulmuştur.

Ek izleme statüsü bir ilaca ruhsatlandırma anında verilebileceği gibi, ilacın yaşam döngüsünün ilerleyen evrelerinde yeni bir güvenlik sorunu tespit edildiğinde de verilebilir. Ek izleme statüsü, farmakovijilans için öncelik teşkil eden yeni etkin madde içeren ilaçlar ve tüm biyolojik ilaçlar ruhsatlandırılırken özellikle önem taşır. Kurum, ruhsat sahibine özel yükümlülükler getirilen ilaçlar için de ek izleme statüsünü zorunlu tutabilir (örn; Ruhsat sahibinden ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması yürütülmesi istenmesi ya da ilacın güvenli ve etkili kullanımıyla ilgili kısıtlamalar gibi...).

## **2.2. İletişim ve şeffaflık**

Hastalara ve sağlık mesleği mensuplarına, gereksiz endişeye neden olmadan şüpheli advers reaksiyonların bildirim oranını artıracak şekilde ek izleme statüsünün duyurulması gerekir. Ek izleme statüsündeki ilaçların kamuoyuna açık listesi Kurum tarafından güncel tutulacaktır. Ayrıca, sağlık mesleği mensuplarının ve hastaların bu tür ilaçları, ilacın kısa ürün bilgisi/kullanma talimatından da kolayca tanıyabilmeleri sağlanmalıdır. Listenin yayımlanması ve uygun iletişim yöntemlerinin uygulanmasıyla sağlık mesleği mensupları ve hastalar, ek izlemeye tabi tüm ilaçlar için şüpheli tüm advers reaksiyonları bildirmeleri yönünde teşvik edilmiş olacaklardır.

## **BÖLÜM III Sistemin İşleyişi**

### **3.1. İlaçları ek izleme listesine alma kriterleri**

#### **3.1.1. Kapsam**

Yönetmeliğin 8 inci maddesinin sekizinci fıkrası uyarınca aşağıdaki kategorilere giren ilaçların listeye dahil edilmesi zorunludur:

- İlacın uluslararası uygulamalarda ek izleme listesinde yer alması.
- Ruhsat müracaatı olan ve ruhsatlı biyobenzer ilaçlar.
- Ülkemizde özel izleme sistemleriyle takip edilen ilaçlar (örn; ilaç güvenlik izlem formu, web tabanlı izleme sistemleri, kısıtlı dağıtımı yapılan ilaçlar gibi).
- Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin Özel durumlarda ruhsatlandırılan/ruhsat müracaatı olan ilaçlar.
- Ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması yapılması koşuluyla ruhsatlandırılan ilaçlar.
- 15.04.2014 tarihinden sonra ruhsat müracaatında bulunulan ve daha önce Türkiye'de ruhsatlandırılan hiçbir ilacın içeriğinde yer almayan yeni bir etkin maddeyi içeren ilaçlar.
- 15.04.2014 tarihinden sonra ruhsat müracaatında bulunulan tüm biyoteknolojik ilaçlar.
- 01.01.2011 tarihinden sonra ruhsatlandırılan tüm kan ürünleri.

- Kurumun gerekli gördüğü ilaçlar.

### 3.2. Ek izleme listesinde kalması için ilk ön görülen süreyi tespit etme kriterleri

Kurum, Türkiye’de ruhsat almasından beş yıl sonra listede yer alan bir ilacı listeden çıkarır veya bu süreyi uzatabilir. İlacın yaşam döngüsü süresince güvenlilik ile ilgili yeni endişelerin ortaya çıkması durumunda ilaç yeniden listeye dahil edilebilir.

### 3.3. Rol ve sorumluluklar

#### 3.3.1. Kurumun sorumlulukları

Kurum;

- Bir ilacın ek izlemeye tabi kılınması ve dolayısıyla listeye dahil edilmesi gerekip gerekmediğine karar verir.
- Ek izlemeye tabi ilaçların listesini herkesin ulaşabileceği şekilde internet sitesinde yayınlar.
- Önceden belirlenen süre sonunda ilaçları listeden çıkarır.

#### 3.3.2. Ruhsat sahibinin sorumlulukları

Ruhsat sahibi;

- Ek izlemeye tabi ilaçların listesini sürekli takip ederek ilaçlarının KÜB/KT’inde ▼ işaretine ve ek izlemeye ilişkin standart açıklayıcı bir beyana yer verir.
- Sağlık mesleği mensupları ve hastalara iletilen her türlü materyalde ek izleme statüsüne dair bilgiye yer verir ve advers reaksiyonların bildirilmesini teşvik eder.
- İlgili olduğunda siyah işaret ve standart açıklayıcı ifadenin KÜB/KT’ye eklenmesi veya çıkartılması için gerekli varyasyon müracaatında bulunur.

### 3.4. Siyah simge ve açıklayıcı beyan metni

Ters siyah üçgenin her bir kenarının minimum uzunluğu 5 mm olmalı ve üçgeni takip eden standart cümlemin büyüklüğü ile uyumlu olmalıdır.

Listede yer alan ilaçların KÜB’lerinin en üst kısmında ilacın ticari adının üstünde aşağıdaki beyana yer verilecek ve beyanın hemen öncesinde ters eşkenar üçgen simgesi yer alacaktır. “▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

Kullanma talimatında da benzer bir beyan yer alacaktır. Kullanma talimatında ilacın adının, etkin maddenin/maddelerin ve yardımcı maddelerin belirtilmesinden sonra yer alacak ifade aşağıda şekilde olacaktır: “▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. Bölümün sonuna bakabilirsiniz.”

İlaç listeye dahil edildiğinde ya da çıkartıldığında ruhsat sahibi siyah simgeyi ve standart açıklayıcı ifadeyi ekleyerek ya da çıkartarak KÜB ve kullanma talimatında gereken güncellemeyi yapar.

İlacı listeye ekleme ya da çıkartma kararı ruhsatlandırma süreci sırasında alınır (örn; ruhsat başvurusu, endikasyon ilavesi, ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması gibi...) KÜB/KT; siyah üçgen simge ve açıklayıcı beyan metninin ürün bilgilerinden çıkartılması ya da eklenmesi için süreç sona ermeden güncellenmelidir.

İlacı listeye ekleme ya da çıkartma kararı ruhsat prosedürünün dışında gerçekleşirse, ruhsat sahibinden ilgili ilaca ait ürün bilgilerinde gerekli güncellemenin yapılması için varyasyon başvurusunda bulunması istenir.

### **3.5. Ek izleme listesine alınacak ruhsatlı ilaçların geçiş süreci**

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmeliğin 8 inci maddesinin sekizinci fıkrası gereği ek izleme listesine alınan ruhsatlı ilaçlar, listenin Kurum tarafından ilan edildiği tarihten itibaren altı ay içerisinde aynı Yönetmeliğin 5 inci maddenin dokuzuncu fıkrası hükümlerine uygun hale getirilir.