

TÜRKİYE'DE FARMAKOVİJİLAN UYGULAMALARI

Dr. Akif Seval

23-24 Ekim 2003

İKEV-İstanbul

İlgili Mevzuat

- İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu (26.05.1928)
- İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar İmalathaneleri Yönetmeliği (01.11.1984) ⇒ Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği (23.10.2003)
- İlaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu'nun Kuruluş ve Görevleri Hakkında Yönetmelik (06.02.1990)
- Beşeri İspençiyari Tıbbi Müstahzarların Tıbbi Tanıtım Yönetmeliği (07.09.90) ⇒ Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik (23.10.2003)

İlgili Mevzuat

- İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (29.01.1993)
- Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği (02.03.1995)
- İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (21.12.1995)

Beşeri ve İspençiyari Tıbbi Müstahzarlar Kanunu

- **Madde 7.C:** Kullanılmasında sıhhi mahzur bulunmaması.

İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar İmalathaneleri Yönetmeliği

- **Madde 15:** İspençiyari ve tıbbi müstahzar imalathaneleri mamullerinin kaliteleri ile istenmeyen yan tesirleri hakkında gelen şikayetlere ait kayıtları tutarak şikayetlerin nedenlerini araştırmalıdır. Sağlığa zarar verebilecek her olay derhal Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na bildirilmelidir.

İlaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu'nun Kuruluş ve Görevleri Hakkında Yönetmelik

- **Madde 6:** ...Sekreteryaya tarafından gönderilecek dosyalar hakkında etkinlik, emniyet, farmasötik nitelikleri ve ülkemizdeki tedaviye olan katkısının değerlendirmesini yapar. Tedavi değeri kaybolmuş veya tereddüt uyandıran ve diğer ülkelerce veya Dünya Sağlık Örgütü'nce piyasadan çekilen veya kullanımına kısıtlama getirilen veya yasaklanan ilaçları inceler ve görüş verir.
- **Madde 8:** Sekreteryaya hizmeti, Genel Müdürlükçe sağlanır. Yeterli Personel ve araç, literatür temin edilir.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

- **Madde 8.e:** Araştırmalardan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle yan/advers etkiler, araştırıcı veya destekleyen kuruluş tarafından her altı ayda, yerel etik kurul aracılığı ile Bakanlığa bildirilir. Ancak ilaca bağlı ölüm vakalarında ciddi yan etkilerin görülmesi halinde, araştırma hemen durdurulur ve durum 24 saat içinde sözlü ve yazılı olarak en hızlı yöntemle Bakanlığa bildirilir.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

Ek-4; Form: İA-4

– Yan Tesir Değerlendirme Formu

Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

- **Madde 23:** ... Bakanlık tarafından 24'üncü maddeye göre göre yapılacak inceleme sonucunda, uygun görülmesi halinde, ruhsat süresi beş yıllık aralarla yenilenir.
- **Madde 24:** Ruhsatlı tıbbi farmasötik ürünlere ait kısa ürün bilgileri (KÜB), güncel literatür bilgileri, uluslararası ve ulusal otoritelerin duyuruları, bilimsel çalışma sonuçları ve sağlık otoritelerinin almış olduğu tedbirler çerçevesinde etki ve emniyet açısından yeniden değerlendirmeye alınır.

Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

- **Madde 25.1:** “Normal kullanım şartlarında zararlı etkilerinin ortaya çıkması” durumunda ruhsat askıya alınır.
- **Madde 26.1:** “Normal kullanım şartlarında zararlı olduğunun kanıtlanması” durumunda ruhsat iptal edilir.

Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

Ruhsat sahibinin sorumluluğu

- **Madde 28.d:** Ürünün doğru ve emniyetli kullanımını sağlayacak şekilde müstahzar bilgilerinin güncelleştirilmesi,
- **Madde 28.h:** Ürünün piyasaya verilmesini müteakip etki, emniyet ve kalite yönünden izlenmesi ve bulguların değerlendirilmesi.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

- İlaç Advers Etkisi
- Advers Olay
- Beklenmeyen Advers Olay
- Ciddi Advers Olay tanımlanmıştır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Etik Kurul Sorumluluğu:

- **Madde 5.2.2:** ... araştırma sırasında ortaya çıkan ve gönüllülerin güvenliğini ve araştırmanın gidişini etkileyebilecek olan Ciddi Advers Olaylar ve Beklenmeyen Advers Olaylar hakkında ilgili etik kurullar bilgilendirilir ve kurulca gerekli görülüyorsa, araştırma yeniden değerlendirilir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

- **Madde 7.2.10:** Bütün Ciddi Advers Olayları süratle araştırıcı ile birlikte değerlendirir, değerlendirmede araştırma ürünü ile CAO arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı üzerinde özellikle durulur, gönüllüleri korumak için uygun önlemler alır ve yerel etik kurullara ve Bakanlığa, onların taleplerine ve İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'e uygun bildirimde bulunur.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

- **Madde 7.2.11:** Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkan, araştırmayı ve gönüllülerin güvenliğini olumsuz yönde etkileyecek ve ilgili etik kurulların onaylarını yeniden gözden geçirmelerine neden olabilecek nitelikteki herhangi bir bilgiyi derhal araştırmacıya, araştırma yapılan kurumun yerel etik kurullarına ve gereken durumlarda Bakanlığa bildirmek durumundadır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

- **Madde 7.2.12:** Destekleyici, araştırma tamamlansın veya tamamlanmasın, araştırmanın amacına uygun, kapsamlı bir sonuç raporunun hazırlanmasını sağlar, Bakanlığa sunulmak üzere, araştırma ürününün güvenliği ile ilgili güncelleştirme raporlarını ve uzun süreli araştırmalar için, altı aylık raporları hazırlar.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

İzleyicilerin Sorumlulukları

- **Madde 8.3.13:** Bütün Advers Olayların protokol, İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun şekilde ve zamanında ilgili etik kurullara, destekleyiciye ve gereken durumlarda Bakanlığa bildirilip bildirilmediğini değerlendirir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Araştırıcının Sorumlulukları

- **Madde 9.2.1.7:** ... Ortaya çıkan yeni bilgiler, ters etkiler, araştırma ürününün güvenliği vesaire gibi nedenlerle araştırıcı broşüründe değişiklik yapılması durumunda da güncelleştirilmiş araştırıcı broşürü ilgili etik kurullara gönderilir.
- **Madde 9.2.4.1:** Araştırıcı, CAO'lar meydana geldiğinde destekleyiciye, yerel etik kurula ve Bakanlığa belgeleri ile birlikte derhal bildirir, ...

Beşeri İspençiyari Tıbbi Müstahzarların Tıbbi Tanıtım Yönetmeliği

Madde 26: Tanıtımda ilaca ait riskle ilgili kanıtlanmış bilgi veya ters ilaç etkisi tespit edildiğinde, konu derhal ilaç üreticisi, ithalatçısı, dağıtıcısı veya ruhsat sahibi tarafından Bakanlığa bildirilir.

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik

Tıbbi satış sorumluları

- **Madde 13** : Tıbbi satış temsilcileri, tanıtımını yaptıkları tıbbi ürünün kullanımı, özellikle ziyaret ettikleri kişiler tarafından kendilerine iletilen advers etkiler ile ilgili bilgileri, 14. maddede belirtilen bilim servisine iletirler.

Sonuç

- Türkiye'de ilaç firmalarının yan etkileri izleme ve bildirme yükümlülüğü vardır.
- Ancak, ilgili maddelerin yorumları tartışmaya açıktır.
- Türkiye mevzuatında, Avrupa Birliği'nde olduğu gibi bir Farmakovijilans Sorumlusu tanımlanmamıştır.

Eczacıbaşı'nda Farmakovijilans

- Farmakovijilans sorumluluğu 2003 yılına kadar Medikal Müdürlük tarafından yürütüldü.
- 2003 yılında sorumluluk Ruhsat İşleri (Regulatory Affairs) bölümüne devredildi.

Eczacıbaşı'nda Farmakovijilans

- Bilgi Kaynakları
 - Tanıtım elemanları
 - Lisansör kuruluşlar
 - Bilgi bankaları
 - Ülke otoriteleri web sayfaları
 - FDA (Med-Watch)
 - EMEA
 - MRFG

I. ADVERS ETKİ BİLGİSİ

HASTA KODU	1. a ÜLKE	2. DOĞUM TARİHİ			2. a YAS	3. CİNSİYET	4. e AE BAŞLAMA TARİHİ			8-12. AE'YE UYGUN HER SEÇENEĞİ İŞARETLEYİN
		Gun	Ay	Yıl	Yıl olarak		Gun	Ay	Yıl	
7-13 ADVERS ETKİLERİ TANIMLAYINIZ (İlgili testler/laboratuvar verileri dahil)										
<input type="checkbox"/> HASTA ÖLDÜ										
<input type="checkbox"/> HASTANEYE YATIRILDI YA DA HASTANEDE GEÇİRİLEN SÜRE UZADI										
<input type="checkbox"/> KALICI YA DA ÖNEMLİ SAKATLIĞA YOL AÇTI										
<input type="checkbox"/> YAŞAMI TEHDİT EDİCİ										

II. ŞÜPHELİ İLAÇ(LAR) BİLGİSİ

14. ŞÜPHELİ İLAÇ(LAR) (Jenerik adını da yazınız)		20. İLAÇ KESİLİNCE AE HAFİFLEDİ Mİ?	
15. GÜNLÜK DOZ(LAR)		16. UYGULAMA YOLU	
17. KULLANIM ENDİKASYONLARI		21. İLAÇ TEKRAR KULLANILDIĞINDA AE TEKRARLADI MI?	
18. TEDAVİ TARİHLERİ (başlayış-bitiş)		19. TEDAVİ SÜRESİ	
		Evet Hayır İlgili Değil	
		Evet Hayır İlgili Değil	

III. BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR VE HASTA ÖYKÜSÜ

22. BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR VE KULLANIM TARİHLERİ (advers etkiyi tedavi etmek için kullanılanlar hariç)
23. DİĞER İLGİLİ ÖYKÜ (tanı, alerji, hamilelik-veya son menstrasyon tarihi- gibi)

IV. ÜRETİCİ BİLGİSİ

24. a ÜRETİCİNİN ADI VE ADRESİ		24b ÜRETİCİNİN KONTROL NO
24. c ADVERS ETKİ BİLDİRİMİNİN ÜRETİCİ TARAFINDAN ALINDIĞI TARİH		
24d BİLDİRİM KAYNAĞI <input type="checkbox"/> Klinik Araştırma <input type="checkbox"/> Literatür <input type="checkbox"/> Sağlık Personeli		
25. RAPORUN HAZIRLANMA TARİHİ		
25a BİLDİRİM TİPİ <input type="checkbox"/> Başlangıç <input type="checkbox"/> İzleme		

Farmakovijilans uygulamalarında karşılaşılan güçlükler

- Bildirim sayısının çok az olması
 - Yetersiz mevzuat
 - Yetersiz eğitim
 - Yan etki bildiriminden habersiz olma
 - Hekim ve eczacıların “malpractise” korkusu nedeniyle bildirime yanaşmamaları,
 - Advers olayların doz aşımı olarak yorumlanarak zehir danışmaya bildirilmesi,
 - Yararına inanmama,
 - İş yükü fazlalığı

Gelecek?

- Avrupa Birliği ile uyum programı
 - Artan yükümlölükler
- EudraVigilance sistemine katılım?

Teşekkür ederim.

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (incl. last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF EVENT			3. AGE	3. SEX	1b. WEIGHT			4. REACTOGENS			5. D7	6. ONE OR ALL APPROPRIATE TO POSSIBLE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year					
7. 7.1. DRUG(S) SUSPECT DRUG(S) (including relevant trade name) Event Verbatim (PREFERRED TERM) (Related symptoms if any, separated by commas)													<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED IN ACCIDENT OR INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED IN RESIDENTIAL DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING	

II: SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION REAPPEAR AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY DOSES	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		21. DID REACTION REAPPEAR AFTER RESUMPTION?
18. THERAPY DATES (range)	19. THERAPY EQUIVALENT	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) ALSO DATES OF ADMINISTRATION (a code book code is most preferable)		
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnosis, pregnancy with last month of period, etc.) Form to boxes Type of History / Notes Description		

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		26. REMARKS
24b. MR. X00TH0LE NO.		25c. NAME AND ADDRESS OF REPORTER
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE	
	<input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL <input type="checkbox"/> OTHER	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE	
	<input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	