

# Farmakovijilansın önemi ve Türkiye'de farmakovijilans uygulamaları

Uzm. Ecz.  
Demet Aydıncarhaliloğlu



Hacettepe Üniversitesi Eczacılık fakültesinden 1985 yılında mezun oldu. Aynı fakültenin Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimini tamamladı. Halen Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM) müdürü olarak çalışmalarına devam etmektedir.

**F**armakovijilans, advers etkilerin ve beşeri tıbbî ürünlere bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmaları ifade etmektedir. Yunanca ilaç anlamına gelen "pharmakon" kelimesi ile Latince tetikte olmak, uyanık olmak anlamına gelen "vigilans" kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir kelimedir.

İlaçların ruhsatlandırıldıktan sonra güvenliliklerinin takip edilmesi son derece önemlidir. Birçok ilaç ruhsatlandırılıp pi-

yasaya verildikten sonra ciddi advers etkiler oluşturmaları nedeni ile piyasadan kaldırılmış veya ruhsat sahipleri ilacı piyasadan geri çekmek zorunda kalmışlardır. Bunun nedenleri;

- ☞ Hayvan deneylerinin ilacın insandaki güvenliliğini tespit etmek için yetersiz kalması,
- ☞ Klinik araştırmalarda seçilmiş ve sınırlı sayıda hasta ile çalışılması, araştırma süresinin ve kullanım koşullarının günlük hayattan farklılık göstermesi,
- ☞ 1/10 000 insidansında görülen advers etkiler için en az 30 000 kişinin ilaca maruz kalmasının gerekli olması,

ancak; ruhsat alınan sürece kadar 5000'den az insanın ilacı kullanmış olması nedeniyle klinik araştırmalar sırasında ancak sıklıkla görülen advers etkilerin tespit edilebilmesi,

- ☞ Seyrek olarak görülen ciddi advers etkiler, kronik toksisite, özel hasta grupları (çocuklar, yaşlılar, gebeler gibi,...) ve ilaç etkileşimleri konularında elde edilen bilginin genellikle yetersiz olmasıdır.

Dünyada hastaneye yapılan başvuruların % 3-6'sının advers etkilere bağlı olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında ABD'de advers etkilere bağlı mortalitelerin 4.- 6. sıralarda







olduğu gösterilmiştir. Advers etkilere bağlı olarak hastaneye yapılan müracaatlar ve hastanede yatış sırasında advers etkilerin oluşmasına bağlı olarak hastanede yatışın uzaması, bütçeye ek mali yük getirmektedir. Ayrıca, üretim kaybına da sebep olmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her ülkenin kendi ulusal farmakovijilans sistemini kurması gerektiğini önermektedir. Bunun nedenleri arasında:

- ☞ Ülkeler arasında hastalıklar ve reçeteleme alışkanlıklarında farklılıklar görülmesi,
- ☞ Genetik farklılıklar, diyet, kültür farklılıkları, gelenekler,
- ☞ Farmasötik kalite ve kompozisyonu etkileyen ilaç üretim yöntemlerindeki farklılıklar,
- ☞ İlacın dağıtımı ve kullanımındaki (endikasyon, doz, ...) farklılıklar,
- ☞ Tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında çeşitli toksikolojik sorunlara yol açabilen bitkisel ilaçların kullanımının ülkeler arasında farklılık göstermesi sayılabilir.

Türkiye'de ilaç güvenliliğinin takibi amacıyla, Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) 1985 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Kalite Kontrol Daire Başkanlığı bünyesinde kurulmuş ve 1987 yılında DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezine 27. üye olarak kabul edilmiştir. 2007 yılı itibarıyla bu merkezle 83 devletin farmakovijilans sistemleri tam üye olarak, 18 devlet ise gözlemci üye olarak işbirliği yapmaktadır. 1968 yılında kurulan bu sistemde 2007 yılı itibarıyla veri tabanında toplanan advers etki bildirim sayısı 3,7 milyon vaka raporuna ulaşmış durumdadır. DSÖ bu vaka raporlarını inceleyerek sinyal oluşturmakta ve oluşturduğu sinyalleri üye ülkelere duyurmaktadır.

İlaç Güvenliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürlüğü'nün 24 Kasım 2004 tarihinde kurulması ile birlikte ilaç güvenliliğinin izlenmesi ile ilgili konular hız kazanmıştır. 22 Mart 2005 tarihinde "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" yayımlanmış, 30 Haziran 2005 tarihinde "Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu" ile birlikte yürürlüğe girmiştir. Yönetmelikle birlikte merkezin sorumluluk-

ları artırılarak daha kapsamlı hale getirilmiş ve adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak değiştirilmiştir.

Yönetmelik, ruhsat/izin sahibine, sağlık mesleği mensuplarına, sağlık kurum ve kuruluşlarına ve Bakanlığa birtakım sorumluluklar yüklemektedir.

Yönetmelik gereğince; sağlık mesleği mensupları, hastalarında ilaçların kullanımına bağlı olarak meydana gelen ciddi ve beklenmeyen advers etkileri doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde TÜFAM'a bildirmekle yükümlüdürler. Bunun dışında bazı özel durumlarda da on beş gün içinde raporlama yapılması gerekmektedir. Bunlar:

- 1- Piyasaya yeni çıkan ilaçlarla görülen tüm şüpheli advers etkiler,
- 2- Sıklığında artış meydana gelen advers etkiler,
- 3- İlaç-ilaç, ilaç-gıda veya ilaç-gıda katkı maddeleri ile olan etkileşimler sonucu meydana gelen advers etkiler,
- 4- Gebelik sırasında ilaç kullanımı,
- 5- Türkiye'de ruhsatlı/izinli olmayan, ancak şahsi tedavi için Bakanlıkça ithal edilmesine izin verilen beşeri tıbbi ürünler ile, Türkiye'de ruhsatlı ürünlerin onaylanmamış endikasyonda şahsi tedavi amaçlı ve reçete onaylanması sureti ile kullanımını esnasında ortaya çıkan advers etkiler,
- 6- Hayati tehlike taşıyan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşılarda ve kontraseptiflerle meydana gelen etkisizlik olayları,
- 7- İlacın intihar eğilimine ve bunun devamında şüpheli ilacın veya başka ilaçların doz aşımına neden olduğuna işaret eden durumları,
- 8- Ciddi ve beklenmeyen advers etkilere yol açan yanlış kullanım ve suiistimal olaylarıdır.

Advers etki bildirimlerinin yapılmasında TÜFAM tarafından hazırlanmış olan Advers Etki Bildirim Formu kullanılmalıdır. Formun bulunmaması halinde yazı ile yapılan bildirimler de kabul edilmektedir.

Advers Etki Bildirim Formu'nda yer alan bilgilerin mümkün olduğunca tam olarak doldurulmuş olması gereklidir. Gerek görülürse, forma ek bilgi verilebilir. Ya da form içeriğinde yer bulamayan ancak belirtilmesi önemli görülen hususlar ek bilgi olarak sunulabilir.

Aşılarda için T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ta-

rafından 03.11.2003 tarih ve 2003/127-16513 sayılı ile yayımlanarak yürürlüğe giren Aşı Sonrası İstenmeyen Etki İzleme Sistemi daimi genelgesinin ekinde yer alan ve gerek görüldükçe güncellenen "Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim ve İnceleme Formu" kullanılmalıdır.

Advers Etki Bildirim Formunda esas olarak dört ana bölüm bulunmaktadır:

#### A- Hastaya ait bilgiler:

Adı ve soyadı, doğum tarihi, doğum tarihi bilinmiyorsa yaşı, cinsiyeti, boyu, ağırlığı.

#### B- Advers etkiye ait bilgiler:

1- Advers etkinin tanımı ve şiddeti (Bu tanım yapılırken, mümkün olduğunca tıbbî terminoloji kullanılmalıdır. Pruritus, apne, ürtiker gibi,...), advers etkinin başlangıç tarihi, advers etkinin bitiş tarihi, advers etkinin sonucu (hastalığın tedavisinin sonucu değil, oluşan advers etkinin sonucu yazılmalıdır.)

2- Ciddiyet kriterleri (ölüm meydana geldiyse, ölüm nedeninin ICD-10'a göre sınıflandırılması beklenir. Otopsi yapıldıysa, otopsi bulguları veya otopsi raporu da eklenmelidir. Ölümün bir advers etki olmadığı, bir sonuç olduğu unutulmamalıdır.)

3- Laboratuvar bulguları (tarihleriyle birlikte)

4- İlgili tıbbi öykü / eşzamanlı hastalıklar (Olgunun değerlendirilmesinde yardımcı olacak her türlü ilişkili bilgi -alerji, gebelik, aşırı sigara ve alkol kullanımı, hipertatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon, ...- eklenmelidir. Konjenital anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstrüasyon tarihi de belirtilmelidir.)

#### C. Kullanılan tıbbî ürünle ilgili bilgiler:

1- Şüpheli ilacın ismi,

2- Veriliş yolu,

3- Günlük dozu (mg/kg hesabı ile verilen ilaçlarda veya mÇ hesabı ile verilen ilaçlarda gerekli hesaplamalar yapılmalıdır. Kür olarak kullanılan ilaçlarda ilacın kaçınıcı küründe advers etki görüldüğü mutlaka bildirilmelidir. ),

4- İlaça başlama tarihi,

5- İlacın kesildiği tarih (İlacın kullanımı kesilmemişse, "DEVAM" yazılmalıdır. Kesin olarak ilacın hangi tarihlerde kullanıldığı bilinmiyorsa, ancak belli bir zaman süresi verilebiliyorsa -3 hafta, 2 gün gibi- bu süre yazılmalıdır.),

6- İlacın hangi endikasyon için kullanıldığı (ilacın kullanıldığı endikasyon

kısaltma yapılmadan yazılmalı ve mümkünse ICD-10'a göre sınıflandırılmalıdır.),

**7-** Advers etki ortaya çıkınca ilacın kullanımının bırakılıp bırakılmadığına dair bilgi,

**8-** İlacın kullanımı bırakıldıysa veya doz azaltıldıysa advers etkinin azalıp azalmadığına dair bilgi,

**9-** Advers etki oluştuğundan sonra ilacın kesilmesini takiben advers etki düzeldikten sonra yeniden ilaca başlanılıp başlanılmadığı hakkında bilgi,

**10-** İlaça yeniden başlanılınca advers etkinin tekrarlayıp tekrarlamadığına dair bilgi,

**11-** Eşzamanlı olarak kullanılan ilaç / ilaçlar,

Advers etki oluşmasından bir önceki ay boyunca hastanın kullanmış olduğu tüm ilaçlar da bildirilmelidir. Aplastik anemi, fibrozis ve kanser gibi bazı advers etkilerde daha uzun süreler dahi ilişkili olabilmektedir. Reçeteye tabi olmayan ürünler, majistral olarak hazırlanmış ürünler, bitkisel ürünler ve diyet katkısı amacıyla kullanılan ürünler de -ilgili oldukları ölçüde- dahil edilmelidir.

İlaç-besin etkileşmesi açısından da etkileşmesi muhtemel olan besinlerden de bahsedilmelidir. Eşzamanlı olarak kullanılan ilacın adı, verilme yolu, günlük dozu, ilaca başlama ve ilacı kesme tarihleri, endikasyonu (ICD-10) yazılmalıdır.

Advers etkinin tedavisi için kullanılan ilaçlar, eşzamanlı kullanım olarak değerlendirilmez, bu nedenle bu tip ilaçlar bu bölüme yazılmamalıdır.

**12-** Diğer gözlemler ve yorum:

Üretim ya da saklama koşullarından kaynaklanan kalite sorunlarından şüpheleniyorsa, sorun ile birlikte ilacın seri numarası ve son kullanma tarihi de bildirilmelidir.

**13-** Advers etkinin tedavisi için kullanılan yöntemler ve ilaçlar kullanılan tarihlerle birlikte yazılmalıdır.

**D- Bildirim yapan kişiye ait bilgiler:**

Adı soyadı, mesleği, telefon numarası, adresi, faks numarası, e-posta adresi, imza, raporun firmaya da bildirilip bildirilmediği bilgisi, rapor tarihi, rapor tipi (ilk takip) (takip raporlarında ilk raporun TÜFAM'a gönderilme tarihi yazılmalıdır.)

Sağlık Bakanlığı'na yapılan bildirimlerde, hastanın ve bildirimde bulunan sağlık mesleği mensubunun kimliği, adresi Bakanlık'ça gizli tutulur. Bu kişilerin rızası olmaksızın bu bilgiler hiçbir amaçla TÜFAM personeli dışındaki kişilere

açıklanamaz.

**E- Ruhsat/ izin sahibine ait bilgiler:**

Yalnızca ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulması gerekmektedir.

Gelişmiş ülkelerde ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelen advers etkiler veri tabanlarında biriktirilerek, sinyal aranmakta ve bunun sonucunda ilaçların prospektüslerinin kontrendikasyon, uyarılar/önlemler, advers etkiler gibi güvenlilikle ilgili bölümlerinde değişiklik yapılmakta, endikasyonlar kısıtlanmakta veya ilaç piyasadan çekilebilmektedir. TÜFAM gelişmiş ülkelerde ilaç güvenliliği ile ilgili meydana gelen gelişmeleri izleyerek, Türkiye'de bunlarla ilgili gerekli tedbirleri almaktadır. Sağlık mesleği mensuplarının hastalarında ilaç kullanımı sonucu gördükleri advers etkileri bildirmeleri ülke olarak kendi verilerimizi elde etme ve sinyal oluşturma imkânı sağlayacaktır.

Unutulmamalıdır ki, farmakovijilans bir halk sağlığı hizmetidir ve tüm sağlık mesleği mensuplarının sorumluluğundadır. TÜFAM'ın başarısı sağlık mesleği mensuplarının farmakovijilans sistemine katılımına bağlıdır.

Advers etki bildirim formları <http://www.ieg.gov.tr> adresinden temin edilerek 0 312 309 71 18'e faks çekilebilir veya posta ile TÜFAM'a ulaştırılabilir. Ayrıca sorulmak istenen konular için TÜFAM 0 312 309 11 41/1192 numaralı telefondan aranabilir.

**Kaynaklar**

*Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala monitoring Centre-WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. EQUUS, London, 2000.*

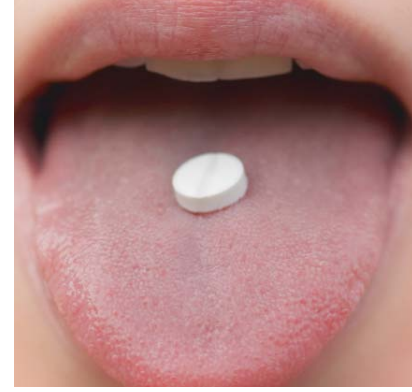
*Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. WHO, Geneva, 2002.*

*Moore N. ve ark. (1998) Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br. J. Clin. Pharmacol., 45:301-308.*

*Lazarou J. ve ark.(1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 279 (15), 1000-5.*

*Pirmohamed M. ve ark. (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital:prospective analysis of 18 820 patients. BMJ, 329:15-19.*

*Muehlberger ve ark. (1997). Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations part 1: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiol. Drug Safety, 6 Suppl. 3: S71-S77.*



## Tanımlar

**Advers etki:** Bir beşeri tıbbi ürünün hastalaktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal doz ile ortaya çıkan ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan etki.

**Beklenmeyen advers etki:** Beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etki.

**Spontan bildirim:** Beşeri tıbbi ürünlerin rutin kullanımı esnasında bir hastada bir veya daha fazla beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ortaya çıkan şüpheli advers etkinin sağlık mesleği mensubu tarafından, firmaya ve TÜFAM'a Advers Etki Bildirim Formu doldurularak veya Formun bulunmaması halinde yazılı olarak bildirilmesi.

**Advers etki bildirim formu:** Bir kişide beşeri tıbbi ürün kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ürün advers etkisi ile ilgili bilgilerin yer aldığı form.

**Farmakovijilans iribat noktası:** Sağlık kuruluşunda advers etkilerin bildirilmesini teşvik etmekten, farmakovijilans verilerini toplamaktan ve TÜFAM'a iletmekten, gerektiğinde eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan sorumlu şahıs veya konu ile ilgili birim.

**Sağlık mesleği mensubu:** Hekim, eczacı, diş hekimi veya hemşireler. Raporlar, hekim ve diş hekimleri dışındaki sağlık mesleği mensuplarınca hazırlanmışsa, mümkünse tıbben ehliyetli bir kişiden konuya ilişkin detaylı daha fazla bilgi edinilmelidir.

**Sinyal:** Bir advers olay ile beşeri tıbbi ürün arasındaki, bilinmeyen ya da daha önce yeterince dökümant edilmiş, muhtemel bir nedensellik ilişkisi ile ilgili raporlanmış bilgi. (Bir sinyal üretmek için, olayın ciddiyeti ve bildirim kalitesi göre değişmekle birlikte, genellikle birden fazla rapor gerekir.)