

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN RUHSATI SAHİPLERİ İÇİN
FARMAKOVİJİLAN S KILAVUZU**

**TÜRKİYE FARMAKOVİJİLAN S MERKEZİ
(TÜFAM)**

30.06.2005

ANKARA

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN RUHSATI SAHİPLERİ İÇİN FARMAKOVİJİLAN S KILAVUZU

İÇİNDEKİLER

Bölüm I **Hukuki Dayanak, Amaç, Kapsam ve Tanımlar**

1. Amaç
2. Kapsam
3. Hukuki Dayanak
4. Tanımlar

Bölüm II **Ruhsat Sahiplerinin Roller ve Sorumlulukları, Sorumluluğun Devri**

5. Ruhsat Sahiplerinin Roller ve Sorumlulukları
 - 5.1 Farmakovijilans Birimi
 - 5.2 Sorumluluğun Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu'na Devri
6. Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğı Sorumlusu'nun Sorumlulukları

Bölüm III **Raporlama**

7. Advers Etki Raporlaması

- 7.1 Kapsam
- 7.2 Hızlandırılmış Raporlama Gerekleri
 - 7.2.1 Spontan İlaç Advers Etkisi Olgu Raporları
 - A. Hızlandırılmış Bildirim Gerektiren Advers Etkiler
 - i. Türkiye İçinde Gerçekleşen Ciddi Advers Etkiler
 - ii. Türkiye Dışında Gerçekleşen Ciddi Advers Etkiler
 - B. Diğer Spontan İlaç Advers Etkileri.
 - 7.2.2 Olgu raporları
 - 7.2.3 Ruhsatlandırma Sonrası Çalışmalardan Gelen Raporlar
- 7.3 Raporlama formları
- 7.4 Raporlanan advers etkilerin bir ürünün genel güvenlik profili ve kısa ürün bilgisi üzerindeki etkisi

8. Özel Durumlarda Raporlama Gereklere

8.1. Ruhsat başvurusu ile ruhsat verilmesi arasındaki sürede yapılan raporlama

8.1.1. Risk/yarar bilgisinde değişiklik oluşturabilecek parametreler

8.2. Gebelik sırasında kullanımla ilgili sonuçların raporlanması

8.3. Diğer Ruhsatlandırma Sonrası Veri Toplama Faaliyetlerine İlişkin Raporlamalar: Anketler ve Hasta Kayıt Sistemleri

8.4. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı/Endikasyon Dışı Kullanım (Şahsi Tedavi İlaçları)

8.4.1 İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı

8.4.2. Endikasyon Dışı Kullanım (Şahsi Tedavi İlaçları)

8.5 Etkisizlik

8.6. Doz aşımı ve suiistimalin raporlanması

8.7. Yanlış kullanıma ilişkin raporlama

Bölüm IV **Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları**

9. Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının Sunumu

9.1 Sunum Periyotları

9.2 Genel ilkeler

9.2.1 Tek etkin madde içeren ürünler

9.2.2 Kombine ürünler

9.2.3 İnceleme ve raporlama sıklığı

9.2.3.1 PGGR raporlama gereklere

9.2.3.1.1 Ulusal rapor

9.2.3.2 Ruhsat yenilemeleri

9.2.3.3 PGGR sunum periyodunun değiştirilebileceği durumlar

9.2.3.4 PGGR'larının Dünya Ruhsat Tarihi'ne göre hazırlanması

9.2.3.5 PGGR sunumu için ilave süre verilmesi

9.2.4 Referans güvenlik bilgileri

9.2.5 Bireysel olgu öykülerine ilişkin veri sunumu

9.2.5.1 Bilgi kaynakları

9.2.5.2 Advers Etkinin tanımı

9.2.5.3 Sıralama Listesi ve/veya Özet Cetvelleri

9.3 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) Örneği

- 9.3.1 Giriş
- 9.3.2 Ürünün Dünyadaki ruhsat durumu
- 9.3.3 Güvenlik ile ilgili olarak idari otorite veya ruhsat sahibince yapılan işlemlerin güncellenmesi
- 9.3.4 Referans güvenlik bilgisinde değişiklik
- 9.3.5 Hasta ilaç kullanımı
- 9.3.6 Olgu Sunumları
 - 9.3.6.1 Genel konular
 - 9.3.6.2 Sıralama Listesi olarak sunulan olaylar
 - 9.3.6.3 Sıralama Listelelerinin sunumu
 - 9.3.6.4 Özet Cetvelleri
 - 9.3.6.5 Ruhsat sahibince gerçekleştirilen bireysel olgu öykü analizleri
- 9.3.7 Çalışmalar
 - 9.3.7.1 Yeni analiz edilmiş çalışmalar
 - 9.3.7.2 Hedeflenen yeni güvenlik çalışmaları
 - 9.3.7.3 Yayımlanmış çalışmalar
- 9.3.8. Diğer bilgiler
 - 9.3.8.1. Etkililikle ilgili bilgiler
 - 9.3.8.2 Son dakika bilgileri
- 9.3.9 Genel güvenlik değerlendirmesi
- 9.3.10 Risk Yönetimi
 - 9.3.10.1 Risk Yönetimi Programı
 - 9.3.10.2 Diğer risk yarar analiz raporları
- 9.3.11 Sonuç

9.4 PGGR köprü özet raporunun içeriği

Bölüm V **Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları**

10.Firma Sponsorlu Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları

10.1 Kapsam

10.2 Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları'nın kapsamı ve amaçları

10.3 Çalışma biçimleri

- 10.3.1 Gözleme dayalı kohort çalışmaları
- 10.3.2 Olgu kontrol çalışmaları
- 10.3.3 Olgu gözetimi
- 10.3.4 Klinik araştırmalar

10.4 İEGM ile ilişkiler

10.5 İlaçların tanıtımı

10.6 Hekim katılımı

10.7 Etik konular

Bölüm VI **Değerlendirme**

11. Ruhsatlandırma Sonrası Dönemde Sürdürülen Farmakovijilans Değerlendirmesi

11.1 Yarar-risk değerlendirme ilkeleri

11.1.1 Yarar değerlendirme

11.1.2 Risk değerlendirme

11.1.3 Yarar-risk değerlendirme

11.2 Yarar-risk dengesinin geliştirilmesi

11.3 Bir ürünün, risk-yarar gerekçeleri ile piyasadan çekilmesi

11.4 İletişim

Ekler:

Ek 1 Advers Etki Bildirim Formu

Ek 2 CIOMS Formu

Ek 3 PGGR

Tablo 3.1 Bireysel Olgu Öykülerinin tek tek sunumu

Tablo 3.2 Özet Cetveli Örneği

Tablo 3.3 Sıralama Listesi Örneği

Ek 4 PGGR Sunum Şablonu

BÖLÜM I

Hukuki Dayanak, Amaç, Kapsam ve Tanımlar

1. Amaç

Bu kılavuzun amacı, beşeri tıbbi ürünlerin güvenli şekilde kullanımlarının sağlanması için advers etkilerin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgili tüm taraflar arasında irtibat kurulması, beşeri tıbbi ürünlerin yol açabileceği zararın en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması, ruhsat sahiplerinin farmakovijilansa ilişkin faaliyetlerini yürütebilme ve sorumluluklarını yerine getirebilmeleri için yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları belirlemektir.

2. Kapsam

Bu kılavuz, ruhsatlandırılmış/izin verilmiş beşeri tıbbi ürünlerin güvenliğinin sağlanması yönünden gerçekleştirilen izleme, araştırma, kayıt, arşivleme ve değerlendirme faaliyetlerini, gerekli acil ve periyodik raporlama içerik ve yöntemini, ruhsat sahiplerinin farmakovijilans faaliyetlerini sürdürebilmesi için gerekli asgari şartları kapsar.

3. Hukuki Dayanak

Bu kılavuz, 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” in 22nci maddesi esas alınarak, anılan Yönetmelik ile birlikte uygulanmak üzere hazırlanmıştır.

4. Tanımlar

Bu kılavuzda yer alan tanımlar, alfabetik olarak aşağıda belirtilmektedir:

Advers etki/ İlaç advers etkisi

Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkiyi ifade eder.

Bu çerçevede advers etki, şüpheli ilaç advers etkisi ile eşanlamlı olarak kabul edilmektedir.

Bir etki, bir olayın aksine, ilaçla oluşum arasında nedensel bir ilişki bulunduğundan şüphelenilmesi, yani raporlayan veya inceleyen sağlık mesleği mensubu tarafından olası olarak değerlendirilmesi durumuyla tanımlanmaktadır. Raporlayıcı, nedensellik ilişkisi hakkında açıkça olumsuz bir hüküm belirtmemişse, bir etkinin spontan olarak raporlanması, genellikle raporlayıcının olumlu bir hükmü olduğuna işaret eder.

Advers olay (advers deneyim)

Bir tıbbi ürünün uygulanmasını takiben ortaya çıkan istenmeyen bir deneyim. İstenmeyen durumun, tedavi ile nedensel bir ilişkisinin bulunması şart değildir.

Asgari raporlanabilirlik kriterleri

Bir ilaç advers etkisinin “raporlanabilir” kabul edilmesi için aşağıdaki asgari bilgiler gerekmektedir:

(a) raporlamayı yapan kimliği tespit edilebilir bir sağlık mesleği mensubu,

Raporlamayı yapan kişi;

i)adı ve soyadı

veya

ii)adı ve soyadının başharfleri

veya

iii)adresi

ve

iv)mesleğinden (hekim, diş hekimi, eczacı, hemşire) tesbit edilebilmelidir.

(b) kimliği tespit edilebilir bir hasta,

Hasta;

i)adı ve soyadının başharflerinden

veya

ii) kayıt numarasından

veya

iii) doğum tarihinden (veya doğum tarihi bilgisi yoksa yaş bilgisinden)

veya

iv) cinsiyetinden tespit edilebilmelidir. Bilgilerin, mümkün olduğunca eksiksiz olması gereklidir.

(c) en az bir şüpheli madde/tıbbi ürün,

(d) en az bir şüpheli advers etki.

Asgari bilgi, bir raporun sunulması için gerekli olan en az miktardaki bilgidir. Takiben elde edilebilecek detaylı bilgilerin edinilmesi ve sunulması için gereken çaba gösterilmelidir.

Doğrudan bir hastadan (veya akrabasından), ciddi bir advers etkinin ortaya çıkmış olabileceğini ileri süren bir bilgi alındığında, ruhsat sahibi, hastanın bakımıyla ilgilenen bir sağlık mesleği mensubundan ilgili bilgileri elde etmeye çalışmalıdır. Bu bilgilerin alınması halinde, olay raporlanabilir olarak kabul edilebilir. Bir hasta bir advers etki raporladığında ve tıbbi belgeler sunduğunda, belgelerde asgari bilgiler varsa ve hastanın raporunu doğruluyorsa, bu, etkinin raporlanabilir olması için yeterli kabul edilmelidir.

Avrupa Birliği Ruhsat Tarihi (ABRT)

Avrupa Birliği (AB)’de bir tıbbi ürünle ilgili ilk ruhsatın, ruhsat sahibine verildiği tarihi ifade eder.

(ABRT, AB'de merkezi prosedür kapsamında ruhsatlandırılmış tıbbi ürünlerde, Avrupa Komisyonu tarafından verilen ruhsatın tarihidir. Karşılıklı tanıma prosedürü kapsamında ruhsatlandırılmış tıbbi ürünlerdeyse, referans üye ülke tarafından verilen ruhsatın tarihidir)

Beklenmeyen advers etki

Beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgisi (KÜB) ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etkiyi ifade eder.

Ayrıca, KÜB'nde belirtilen, ancak bu üründe ortaya çıktığı özel olarak vurgulanmamış, sınıfla ilgili etkileri de kapsamaktadır.

Beşeri tıbbi ürünün suiistimali

Zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik ettiği sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı aşırı ürün kullanımını ifade eder.

Ciddi advers etki

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 advers etkiyi ifade eder.

Ciddi advers etki, Bakanlıkça onaylı KÜB dışında kullanımlarla (örneğin, önerilenden daha yüksek dozda reçete), doz aşımalarıyla ve suiistimalle ilişkili ciddi istenmeyen klinik sonuçları da içermektedir.

Bir etkinin, diğer durumlarda ciddi olup olmadığına karar verirken tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Acil hayati tehlike taşımayan veya ölüme sonuçlanmayan ancak hastayı tehlikeye atabilecek önemli advers etkiler, ciddi olarak kabul edilmelidir.

CIOMS I Formu:

CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Sciences) I Çalışma Grubu tarafından oluşturulmuş olan hızlandırılmış rapor formunu ifade eder.

Dünya Ruhsat Tarihi (DRT)

Dünyanın herhangi bir ülkesinde, bir tıbbi ürünle ilgili ilk ruhsatın, ruhsat sahibine verildiği tarihi ifade eder.

Firma Çekirdek Veri Formu (FCVF)(Company Core Data Sheet)

Ruhsat sahibi tarafından hazırlanan ve güvenlik bilgilerine ek olarak; endikasyonlar, dozlam, farmakoloji ve ürüne ilişkin diğer bilgilerle ilgili materyalleri içeren belgeyi ifade eder.

Firma Çekirdek Güvenlik Bilgisi (FCGB)(Company Core Safety Information)

FÇVF’nda yer alan ve yerel idari otoritelerin özellikle bir değişiklik istediği durumlar hariç, ruhsat sahibinin listelemeye gereksinim duyduğu tüm ilgili güvenlik bilgilerini ifade eder. FÇGB, pazarda bulunan ürünlerin periyodik raporlaması esnasında, “listelenmiş” ve “listelenmemiş” advers etki ayrımı için referans bilgi niteliği taşır. Ancak, hızlandırılmış raporlamaya yönelik olarak, “beklenen” ve “beklenmeyen” advers etki ayrımının belirlenmesinde kullanılmaz.

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı

Ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil olarak yaşamı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalara ulaşma şansı olmayan hastalara, ruhsatlı olmayan ilaç(lar)ın, ilacı geliştiren firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini sağlayan bir düzenlemedir. Ürünün program kapsamına alınabilmesi için Faz II aşamasını bitirmiş, Faz III aşamasına gelmiş olması beklenir. *(Bu program klinik ilaç araştırması değildir. Bu programlarda ilacın etkinliğiyle ilgili bilgi toplanılması amaçlanmaz ve bu tür bilgiler toplansa dahi, bu bilgiler Sağlık Bakanlığı tarafından ilacın ruhsatlandırılmasıyla ilgili prosedürlerde kullanılmaz.)*

Listelenmiş ilaç advers etkisi

Niteliği, şiddeti, özgüllüğü ve sonlanımı açısından, FÇGB ile uyumlu olan advers etkiyi ifade eder.

Listelenmemiş ilaç advers etkisi

FÇGB, özellikle şüpheli advers etki olarak belirtilmemiş; niteliği, şiddeti, özgüllüğü ve sonlanımı, FÇGB’de yer alan bilgilerle tutarlı olmayan advers etkileri içermektedir. Ayrıca, FÇGB’de bahsedilen ancak bu üründe ortaya çıktığı özellikle belirtilmemiş, o ürünün ait olduğu sınıfla ilgili etkileri de kapsamaktadır.

Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları (PGGR)

Ruhsatlandırılmış/izin verilmiş olan bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili güncel güvenlik bilgilerini ve ürünün yarar ve risklerine dair bilimsel değerlendirme raporunu içeren, 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” de belirtilen aralıklarla ruhsat/izin sahibi tarafından, Bakanlığa sunulması gereken ve bu kılavuzda içeriği düzenlenen raporu ifade eder.

Ruhsat/İzin Sonrası Çalışma (RSC)

Bakanlıkça onaylanan KÜB koşulları çerçevesinde veya normal kullanım koşullarında gerçekleştirilen her türlü çalışmayı ifade eder. Advers olay raporlaması ve PGGR gereklerinde bahsi geçen ruhsat sonrası çalışma, ruhsat sahibinin haberdar olduğu her türlü ruhsat sonrası çalışma anlamına gelmektedir.

Ruhsat /İzin Sonrası Güvenlik Çalışması (RSGC)

RSC kapsamı içerisinde olup, ruhsatlandırılmış/izin verilmiş bir beşeri tıbbi ürüne dair güvenlik risklerini tanımlamak veya ölçmek amacı ile yapılan ve ürünün Bakanlıkça onaylı ruhsat/izin şartlarına göre yürütülen farmakoepidemiolojik çalışma veya klinik araştırmayı ifade eder.

Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısının, ürünle ilgili mevcut güvenlik verilerini önemli derecede etkileyeceği her türlü çalışma da RSGC olarak kabul edilecektir.

Sağlık mesleği mensubu

Şüpheli advers etkilerin raporlanması kapsamında sağlık mesleği mensubu; hekim, eczacı, diş hekimi veya hemşire olarak tanımlanmaktadır.

(Raporlar, hekim ve diş hekimleri dışındaki sağlık mesleği mensuplarınca hazırlanmışsa, mümkünse tibben 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 dökümanite edilmemiş, muhtemel bir nedensellik ilişkisi ile ilgili raporlanmış bilgiyi ifade eder. *(Bir sinyal üretmek için, olayın ciddiyeti ve bildirim kalitesine göre değişmekle birlikte, genellikle birden fazla rapor gerekir).*

Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu (SFHK)

Ruhsat sahibinin, beşeri tıbbi ürün güvenliği ile ilgili yükümlülüklerini, yazılı olarak belirlemek kaydı ile paylaşabileceği, bu kılavuzda belirtilen yeterli şartlara sahip ve Bakanlıkça onaylanmış akademik, ticari veya başka nitelikteki kuruluşu ifade eder.

Spontan bildirim

Beşeri tıbbi ürünlerin rutin kullanımı esnasında bir hastada bir veya daha fazla beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ortaya çıkan (ve bir çalışmada meydana gelmeyen) şüpheli advers etkinin sağlık mesleği mensubu tarafından, firmaya ve TÜFAM'ne Advers Etki Bildirim Formu doldurularak veya Formun bulunmaması halinde yazılı olarak bildirilmesini ifade eder.

Veri Kilit Noktası (Veri Kesim Tarihi)

PGGR'na dahil olacak verilerin, rapora alınmasının kesildiği tarihi ifade eder.

BÖLÜM II

Ruhsat Sahiplerinin Roller ve Sorumlulukları, Sorumluluğun Devri

5. Ruhsat Sahiplerinin Roller ve Sorumlulukları

Ruhsat sahibi, piyasadaki ürünlerinin sorumluluğunu üstlenmeli ve gerektiğinde uygun işlemlerin yapılabilmesini sağlamak amacıyla uygun bir farmakovijilans sistemine sahip olmalıdır.

Ruhsat/izin sahibinin asli sorumluluğu, ürünlerinin güvenliğini garanti etmektir.

Bu amaçla, ruhsat/izin sahibi, farmakovijilans çalışmalarının etkili bir şekilde izlenmesi, gerekli farmakovijilans sisteminin kurulması ve sürdürülebilmesi için personel eğitimi dahil, gerekli her türlü tedbiri almakla yükümlüdür.

Ruhsat/izin sahibi, emrinde farmakovijilanstaki sorumlu ve bu konuda yeterli formasyona sahip bir hekim veya eczacıyı, beşeri tıbbi ürün güvenliği sorumlusu olarak sürekli şekilde istihdam eder. Ruhsat/izin sahibi, ürün güvenliği sorumlusu olarak atadığı kişinin (ve yokluğunda yerine vekalet edecek kişilerin) ismini, mesleki özgeçmişini ve iletişim bilgilerini de belirterek atama tarihinden itibaren en geç yedi gün içerisinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmelidir.

Ruhsat/izin sahibi ürün güvenliği sorumlusu olarak atadığı kişinin farmakovijilans konusunda Bakanlıkça düzenlenen veya uygun görülen eğitim programlarına katılımını temin eder.

Farklı ürünler için farklı ürün güvenliği sorumluları görevlendiriliyor ise, bu durum da üçüncü fıkrada öngörüldüğü şekilde Bakanlığa bildirilir. Bu kişi(ler)nin değişmesi halinde yerine atanacak kişi(ler), atama tarihinden itibaren en geç yedi gün içerisinde bu maddenin üçüncü fıkrası hükmünde öngörülen şekilde Bakanlığa bildirilir.

Ruhsat/izin sahibi farmakovijilans faaliyetlerini ticari, akademik veya bilimsel bir kuruluş aracılığı ile yürütüyor olsa bile, bünyesinde sürekli olarak bir ürün güvenliği sorumlusunu istihdam etmek zorundadır.

Ruhsat sahipleri kontrat içeren bağlantılara girdikleri zaman, farmakovijilans zorunluluklarının sağlanması için yapılan düzenlemeler, ruhsatın verildiği tarihte ve daha sonra bu düzenlemelerde değişiklik yapılması teklif edildiğinde açık bir şekilde ve yazılı olarak İEGM'ne bildirilmelidir.

Ticari isimleri hariç diğer tüm özellikleri aynı olan iki veya daha fazla ruhsatlandırılmış ürün için her ruhsat sahibinin farmakovijilans zorunluluklarını yerine getirmesi gereklidir.

5.1. Farmakovijilans Birimi

Bir farmakovijilans biriminde bulunması beklenen asgari şartlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Farmakolog, klinik farmakolog veya toksikolog ya da Bakanlıkça düzenlenen veya uygun görülen farmakovijilans konusundaki eğitim programını başarı ile tamamlamış hekim ya da eczacı tam zaman görevli en az bir elemana ve görevine uygun eğitim görmüş yeterli sayıda yardımcı teknik ve destek elemanlarına sahip olmak (Ürün Güvenliği Sorumlusu, atanmasından sonra düzenlenecek ilk eğitim programına katılmak kaydı ile görevine başlayabilir),

2. Farmakovijilans etkinliklerini yürütmeye elverişli mekana, bilgisayarlı yeterince otomatize iletişim sistemine, anketleme ve benzeri veri toplama ve işleme etkinliklerine, saha çalışmaları düzenlemeye, yönetmeye ve değerlendirmeye, düzgün kayıt tutmaya, arşivlemeye ve farmakovijilans konusunda hizmet veren yerli, yabancı ve uluslararası kuruluşlar, veri tabanları ve bilgi ağları ile işbirliğine uygun teknik donanıma ve bu görevlerle ilgili standart çalışma yöntemi belgelerine sahip olmak,

3. Teknik personelin sürekli eğitimi için yazılı programları bulunmak,

4. Teknik personelin her biri için gördüğü hizmet içi eğitimi belgeleyen bir dosya tutmak,

5. Arşiv için özel yer ayırmak ve eleman görevlendirmek.

5.2. Sorumluluğun Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu (SFHK)'na Devri

Ruhsat sahibi, bu kılavuz ve yönetmelikten doğan farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerini aşağıda açıklanan esaslar dahilinde bir SFHK aracılığı ile yerine getirebilir. Bu durumda, noterce onaylanmış sorumluluk paylaşım belgesinin Bakanlığa sunulması zorunludur.

SFHK'nun, yukarıda sıralanan 5 maddeye ilaveten taşınması beklenen asgari teknik personel ve teknik donanımı ile ilgili ek koşullar aşağıda ana hatları ile belirtilmiştir:

6. Yükümlülüğü paylaştığı firmaların ve sorumluluğu altındaki tıbbi ürünlerin sayısının artması durumunda, personel sayısı ve donanım büyüklüğünü iş hacmi ile orantılı şekilde arttırmak,

7. Farklı firmaların ürünlerini farklı arşiv alanlarında dosyalamak ve firma sorumlularını belirtmek.

SFHK faaliyete başlayabilmek için yukarıda sıralanan personel, mekan, donanım, ve diğer hususlara sahip olduğunu kanıtlayan ve iletişim bilgilerini içeren bir dosya ile Bakanlığa başvurur.

Bakanlığın dosya üzerinde yaptığı inceleme sonucu ya da gerek görürse bizzat yerinde denetleyerek onaylamasından sonra, SFHK çalışmalarına başlayabilir.

SFHK'nda görevli personelin değişmesi halinde, yeni görevlendirilecek kişiler en geç 7 gün içerisinde Bakanlığa bildirilir.

6. Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliği Sorumlusunun Sorumlulukları

Bir tıbbi ürünün yarar ve risklerinin değerlendirilmesine ilişkin, ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan edinilen ilgili bilgiler dahil olmak üzere, her türlü ilgili bilginin İEGM'ne bildirilmesi, ürün güvenliği sorumlusunun sorumluluğudur.

a) Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi için gerekli sistemin kurulması ve işletilmesinden, tıbbi satış temsilcisi dahil olmak üzere firma personeline ulaşan tüm şüpheli advers etkilerin izlenmesi ve değerlendirilmesi için gerekli standart farmakovijilans çalışma yöntemlerinin hazırlanmasından, güncelleştirilmesinden ve uygulamaya geçirilmesinden,

b) Tıbbi ürünlerin riskleri ve güvenliği ile ilgili bilgileri toplamak, kaydetmek, arşivlemek ve değerlendirmekten ve bu kapsamda tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma dosyalarında güncel bilgilerin bulundurulmasını sağlamaktan,

c) Ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarını planlamak, yürütmek, gerekli bilgileri toplamak, elde edilen verileri kaydetmek ve değerlendirmekten,

d) Çalışmalar ve bildirimler sonucunda elde edilen bilgileri, TÜFAM'ne bildirmekten,

e) Bakanlığın talep etmesi durumunda, ilgili ürünün taşıdığı yarar ve risk dengesinin değerlendirilmesi için söz konusu ürünün satış ya da reçete hacmini içeren bilgiler de dahil olmak üzere istenen bilgilerin derhal tam ve seri bir şekilde cevaplanmasından,

f) Bakanlık ile gerekli işbirliği ve koordinasyonun sağlanmasından,

g) Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu da dahil olmak üzere Bakanlık tarafından istenen gerekli diğer bilgi ve belgeleri zamanında sağlamaktan,

h) Firma farmakovijilans mekanizmasının işletilmesi ile ilgili diğer etkinliklerden, bu amaçla tıbbi satış temsilcileri dahil, tüm ilgili personelin advers etkilerin izlenmesi ve sorumlulukları konusunda bilgilendirilmesi ve eğitiminden, Bakanlıkça düzenlenecek ya da onaylanacak eğitimlere ilgili personelin katılımının sağlanmasından sorumludur.

Ürün güvenliği sorumlusu, tüm bu çalışmaları ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda yürütür.

Ürün Güvenliği Sorumlusu, haftada bir kereden (Türkçe bilgi taraması için ayda bir kereden) az olmamak kaydıyla yaygın olarak kullanılan (Örn; Medline, Excerpta Medica veya Embase) referans ve sistematik literatür inceleme veritabanlarını kullanarak, ya da sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları aracılığı ile mevcut yayınlar hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Ruhsat sahibi, ilgili yayınların gerektiği şekilde incelenmesine elverecek altyapıyı sağlamalıdır.

BÖLÜM III

Raporlama

7. Advers Etki Raporlaması

Ruhsat sahibi, şüpheli advers etkileri, bu bölümde anlatıldığı şekilde, İEGM'ne bildirmekle sorumludur.

7.1 Kapsam

Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için sağlık mesleği mensuplarının bildirdiği şüpheli advers etkiler raporlanmalıdır.

- Spontan raporlanan şüpheli advers etkiler,
- Ruhsatlandırma sonrası çalışmalarda ortaya çıkan şüpheli advers etkiler ve
- Dünya literatüründe raporlanan advers etkiler bu kapsamdadır.

Raporlayan sağlık mesleği mensubu veya ruhsat sahibi, söz konusu ilaçla etki arasında olası bir nedensel ilişki olduğunu düşünüyorsa, o etki nedensellik ilişkisi bakımından en azından şüphelidir. Sağlık mesleği mensubunun bildirdiği spontan şüpheli ilaç advers etki raporları, ruhsat sahibi raporlayan kişinin olası bir nedensel ilişki değerlendirmesine katılmıyorsa veya raporlayan kişi bir nedensellik değerlendirmesi sunmamış olsa bile, raporlanmalıdır. Hasta ile ilgilenen sağlık mesleği mensubu tarafından ilaçla ilgisiz bulunan advers olaylar, ruhsat sahibinin, arada bir nedensellik ilişkisi olabileceğine dair anlaşılabilir nedenleri yok ise, raporlanmamalıdır.

Eğer ruhsat sahibi, bir sağlık mesleği mensubunun, ürünlerinden birinde ortaya çıkan bir advers etkiyi doğrudan TÜFAM'ne raporladığını kesin olarak biliyorsa, ruhsat sahibi mükerrer bildirimden kaçınmak adına bu etkiyi raporlamayabilir. Eğer yine de raporlamayı tercih ediyor ise, bu durumda raporun daha önceki bir raporun tekrarı olabileceği konusunda TÜFAM'ni uyarmalıdır. Bu durumda tekrar edilen raporun tanımlanmasına yardımcı olmak için ruhsat sahibinin, mevcut tüm detayları TÜFAM'ne vermesi gereklidir. Ruhsat sahibi, daha önce bildirilen advers etkiye dair oluşan ek bilgiyi de TÜFAM'ne bildirmelidir.

Ruhsat sahiplerinin, TÜFAM'ne raporladıkları tüm ciddi advers etkileri doğrulamaları ve takip etmeleri gereklidir. Etkinin değerlendirilmesine ilişkin mevcut tüm klinik bilgiler sunulmalıdır. Advers etki ciddi ise; takibi de ciddi advers etkinin bildirim sürelerine uyularak yapılmalıdır. Ancak; beklenmeyen ölüm ve hayatı tehdit edici advers etkilerde olaya ait takip bilgisinin (mümkün olan en kısa sürede) içinde sağlanması için gerekli her türlü çaba gösterilmelidir.

7.2 Hızlandırılmış Raporlama Gereklileri

Asgari raporlanabilirlik kriterlerini taşıyan tüm ciddi advers etkilerin, teslim alındıktan sonra en geç 15 günde olmak kaydı ile seri bir şekilde raporlanması gerekmektedir.

Hızlandırılmış Raporlama için süre, aşağıdaki kişilerden bir veya daha fazlasının, advers etki raporu sunulması için gereken asgari bilgileri almasıyla başlar:

- Satış temsilcileri de dahil olmak üzere ruhsat sahibinin herhangi bir personeli,
- Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliği Sorumlusu veya bu yetkiliyle çalışan kişiler,
- Ruhsat sahibinin, şüpheli ürünün pazarlanması veya araştırılması konularında ikinci bir firma ile (co-marketing, sözleşmeli kuruluş v.b.) ilişkiye girmiş olduğu durumlarda, ruhsat sahibinin herhangi bir personeli (*idari bildirim, ikinci firma tarafından bilginin alınışından sonra 15 günü aşmamalıdır. Bu gereklilerin sağlanabilmesi için, ruhsat sahibi ile ikinci firma arasında ayrıntılı ve açık bir sorumluluk paylaşım belgesi imzalanmış olmalıdır*),
- Dünya ölçeğinde ilgili bir bilimsel literatürün bulunduğu durumlarda, ruhsat sahibinin yayından haberdar olan herhangi bir personeli.

7.2.1 Spontan İlaç Advers Etkisi Olgu Raporları

A. Hızlandırılmış Bildirim Gerektiren Advers Etkiler

i. Türkiye İçinde Gerçekleşen Ciddi Advers Etkiler

Ruhsat sahibi, Türkiye sınırları dahilinde gerçekleşen ve bir sağlık mesleği mensubu tarafından kendisine haber verilen tüm şüpheli ciddi advers etkileri hızlandırılmış olarak TÜFAM'ne raporlamalıdır.

Ciddi advers etkilerin sıklığında görülen şüpheli artışlar da hızlandırılmış olarak raporlanmalıdır. Sıklık değerlendirmesinin hangi esaslara göre yapıldığı belirtilmelidir.

ii. Türkiye Dışında Gerçekleşen Ciddi Advers Etkiler

Ruhsat sahibinin, Türkiye sınırları dışında gerçekleşen ve kendisine her hangi bir şekilde ulaşan bildirimleri, bir sonraki periyodik güvenlik güncelleme raporuna dahil etmesi yeterlidir. Ancak, bu raporlar ürünün bilinen risk/yarar profilini değiştiriyorsa (dünyanın herhangi bir ülkesinde gerçekleşen güvenlik uyarıları, ürünün yürürlükte olan KÜB'nin kontrendikasyon ve uyarılar/önlemler bölümlerinde yapılan güvenlik ile ilgili değişiklikler, endikasyon kısıtlaması, geri çekme, askıya alma, ruhsat iptalleri, vb...), derhal ve her halükarda, sözkonusu bilginin alınmasını takiben en geç onbeş gün içinde TÜFAM'ne bildirilmelidir.

Ruhsat sahibi, bu tür kararların alınmasında rol oynayan, yabancı ülkelere kaynak alan advers etki raporlarını TÜFAM tarafından istendiğinde derhal sağlamalıdır.

B. Diğer Spontan İlaç Advers Etkileri.

Tüm diğer ilaç advers etki raporları, aksi TÜFAM tarafından istenmedikçe Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu içinde sıralama listesi şeklinde raporlanmalıdır.

7.2.2 Olgu raporları

Ruhsat sahibinin dünya literatüründen haberdar ve bilgi sahibi olması beklenir.

Ruhsat sahibinin, dünya bilimsel literatürünü izleyip arşivlemesi ve ülkemiz sınırları içinde gerçekleşen kendi tıbbi ürünlerindeki etkin maddenin/maddelerin kullanımına ilişkin yayımlanmış şüpheli ciddi advers etkileri bu kılavuzda tanımlanan kategorilere uygun olarak raporlaması gerekmektedir.

Özellikle ülkemizdeki popülasyona ilişkin verileri içeren ulusal ya da uluslararası yayınlar ile, tebliğ ve posterlerin iletilmesi son derece önemlidir. Yayımlanmış ilgili makalenin bir kopyası, tümünün veya özet kısmının Türkçe tercümesi ile birlikte orijinal dilinde sunulmalıdır.

7.2.3 Ruhsatlandırma Sonrası Çalışmalardan Gelen Raporlar

Tüm ruhsatlandırma sonrası çalışmalarda ortaya çıkan ve ruhsat sahibinin haberdar olduğu ciddi şüpheli advers etkiler, kaynağı göz önüne alınarak (Faz IV Araştırma/Gözlemsel Epidemiyolojik Çalışma), İEGM'deki ilgili birime (Klinik İlaç Araştırmaları Birimi/Gözlemsel Çalışmalar Birimi) hızlandırılmış olarak raporlanmalıdır (*İlgili birim, TÜFAM ile koordinasyon halinde bilgi paylaşımını gerçekleştirir*).

Çalışma ürünlerinden kaynaklandığı düşünülmeyen körlenmiş olgular ve advers olaylar, spontan rapor olarak raporlanmamalıdır. Ciddi beklenmeyen etki görülen olguların körlemesi, raporlamadan önce sponsor tarafından kırılmalıdır. Beklenen ciddi etkilerin hızlandırılmış olarak raporlanması yoluna, ancak körleme başka herhangi bir nedenle açılmışsa gidilmelidir. Bunun dışında, körlenmiş çalışmalardaki ciddi beklenen etki görülen olgular, çalışma sonunda körlenme kırıldıktan hemen sonra acilen raporlanmalıdır. Ciddi olmayan advers olaylar çalışma sonrası raporlardaki cetvellere dahil edilmelidir, ayrıca raporlanmalarına gerek bulunmamaktadır.

Klinik araştırma özelliklerine sahip ruhsatlandırma sonrası çalışmalarında oluşturulan raporlar için, 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" hükümleri ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu uygulanır. Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalardan gelen raporlar için ilgili düzenlemelere uyulur.

Her spontan advers etki olgu raporunda, etkin madde/ürün adı, ilk raporlayıcı tarafından raporlandığı şekliyle belirtilecektir.

Raporlayıcının, advers etkiyi tanımlamada kullandığı orijinal sözcükler yazılmalı, gerekli ise Türkçe'ye tercüme edilmelidir.

Ruhsat sahibinin, mümkün ise kapsamlı bilgilere ulaşmak için, kendi ürünlerine ilişkin ciddi şüpheli advers etkiler ile ilgili tüm raporları takip etmesi beklenmektedir. İlk raporun hazırlanışı sırasında mevcut olmayan yeni bilgiler, takip raporları halinde hazırlanmalıdır.

7.3 Raporlama formları

Advers etki bildirimlerinin yapılmasında 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmeliğin 4. maddesi 1 fıkrasında tanımlanan, TÜFAM tarafından hazırlanmış olan Advers Etki Bildirim Formu kullanılmalıdır. (Bkz: Ek 1) Formun bulunmaması halinde yazı ile yapılan bildirimler kabul edilir. Bilgisayar ortamında yaratılan formlar, okunaklı olmaları ve uygun bir içerik ve düzen taşımaları kaydıyla kabul edilebilir.

Aşılar için T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 03.11.2003 tarih ve 2003/127-16513 sayı ile yayımlanarak yürürlüğe giren Aşı Sonrası İstenmeyen Etki İzlem Sistemi daimi genelgesinin ekinde yer alan ve gerek görüldükçe güncellenen "*Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim ve İnceleme Formu*" kullanılmalıdır.

Ek I'de yer alan Advers Etki Bildirim Formu'nda yer alan aşağıdaki bilgilerin mümkün olduğunca tam olarak doldurulmuş olması gereklidir. Gerek görülürse, forma ek

bilgi verebilmek amacıyla sayfa ilavesi yapılabilir, ya da form içeriğinde yer bulamayan ancak belirtilmesi önemli görülen hususlar ek bilgi olarak sunulabilir.

Ruhsat sahipleri, şüpheli ürün(ler)le raporlanan etki(ler) arasında nedensel bir bağlantı olduğunu düşünüp düşünmediklerine dair yorum yapabilirler. Bu durumda değerlendirmeyi yaparken kullandıkları kriterleri belirtmeleri gereklidir. Bu amaçla Ek II'de yer alan CIOMS I Formu'nu bildirim formuna ek olarak sunarlar.

A. HASTAYA AİT BİLGİLER:

- 1-adı ve soyadının baş harfleri,
- 2-doğum tarihi,
 - doğum tarihi bilinmiyorsa yaşı,
- 3-cinsiyeti,
- 4-boyu (cm. olarak),
- 5-ağırlığı (kg. olarak).

B. ADVERS ETKİYE AİT BİLGİLER:

- 1-advers etkinin tanımı ve şiddeti (*Bu tanım yapılırken, mümkün olduğunca medikal terminoloji kullanılmalıdır. Pruritus, apne, ürtiker gibi,...*),
 - advers etkinin başlangıç tarihi, (*gün, ay, yıl olarak bildirilmelidir.*)
 - advers etkinin bitiş tarihi, (*gün, ay, yıl olarak bildirilmelidir.*)
 - 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/eş zamanlı hastalıklar (*Olgunun değerlendirilmesinde yardımcı olacak her türlü ilişkili bilgi (Allerji, gebelik, aşırı sigara ve alkol kullanımı, hepatik/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. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜNLE İLGİLİ BİLGİLER:

- 1-şüpheli tıbbi ürünün ismi, ticari ismi bilinmiyorsa INN ismi,
- 2-veriliş yolu,
- 3-günlük dozu (*mg/kg hesabı ile verilen ilaçlarda veya m² hesabı ile verilen ilaçlarda gerekli hesaplamalar yapılmalıdır. Kür olarak kullanılan ilaçlarda ilacın kaçınıcı küründe advers etki görüldüğü mutlaka bildirilmelidir.*)
- 4-ilaca başlama tarihi (*gün, ay, yıl olarak bildirilmelidir.*)
- 5-ilacın kesildiği tarih (*gün, ay, yıl olarak bildirilmelidir. İlacın kullanımı kesilmemişse DEVAM yazınız. Kesin olarak ilacın hangi tarihlerde kullanıldığı bilinmiyor, ancak belli bir zaman süresi verilebiliyorsa (3 hafta, 2 gün gibi) bu süreyi yazınız.*)
- 6-ilacın hangi endikasyon için kullanıldığı (*ilacın kullanıldığı endikasyonu kısaltma yapmadan yazınız. Firmaların yapmış olduğu bildirimlerde ICD-10'a göre ilacın kullanıldığı hastalığı sınıflandırmaları beklenmektedir. Bu sınıflandırma sisteminin kullanıldığı hastanelerde çalışan sağlık mesleği mensuplarının da ICD-10'a göre sınıflandırma yapımları beklenir.*)

7-advers etki ortaya çıkınca ilacın kullanımının bırakılıp bırakılmadığına (sataşmanın ortadan kaldırılmasına) dair bilgi

8-ilacın kullanımını bırakıldıysa veya doz azaltıldıysa advers etkinin azalıp azalmadığına dair bilgi

9-advers etki oluşuktan sonra ilacın kesilmesini takiben advers etki düzeldikten sonra yeniden ilaca başlanılıp başlanılmadığı hakkında bilgi (tekrar sataşma)

10-ilaca yeniden başlanılınca advers etkinin tekrarlayıp tekrarlamadığına dair bilgi

11.Eş zamanlı olarak kullanılan ilaç(lar)

Advers etki oluşumundan bir önceki ay boyunca hastanın kullanmış olduğu tüm ilaçlar da (biliniyorsa) bildirilmelidir. Aplastik anemi, fibrotik etkiler ve kanser gibi bazı advers etkilerde daha uzun süreler dahi ilişkili olabilmektedir. Reçeteye tabi olmayan ürünler, majistral olarak hazırlanmış ürünler, bitkisel ürünler ve diyeteye katkı amacı ile kullanılan ürünler de ilgili oldukları ölçüde dahil edilmelidir.

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

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

12. Diğer gözlemler ve yorum:

Üretim ya da saklama koşullarından kaynaklanan kalite sorunlarından şüphe ediliyorsa, 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. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER:

1-adı soyadı

2- mesleği

3- telefon numarası

4- adresi

5- faks numarası

6- e-posta adresi

7-imza

8- raporun firmaya da bildirilip bildirilmediği,

9- rapor tarihi

10-rapor tipi (ilk, takip) (takip raporlarında ilk raporun tarihi ve eğer biliniyorsa TÜFAM tarafından verilmiş olan kayıt numarası yazılmalıdır.)

11-medikal kayıt no

E. RUHSAT/İZİN SAHİBİNE AİT BİLGİLER

(yalnızca ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulacaktır).

1-ruhsat/izin sahibinin adı, iletişim bilgileri(tel, faks, adres)

2-ürün güvenliği sorumlusunun adı soyadı, e-posta da dahil olmak üzere iletişim bilgileri, imzası

3-ruhsat/izin sahibinin rapor numarası

- 4- ruhsat/izin sahibinin ilk haberdar olma tarihi
- 5-raporun TÜFAM'ne bildirilme tarihi
- 6-rapor tipi
- 7-rapor kaynağı *Türkiye dışı, tüketici, gözlemsel çalışma, literatür, sağlık mesleği mensubu, kurum, kurum dışı, ruhsat sahibi, diğer,...*(birden fazla seçenek işaretlenebilir)

7.4 Raporlanan advers etkilerin bir ürünün genel güvenlik profili ve kısa ürün bilgisi üzerindeki etkisi

Raporlanan bir advers etkinin, bir ürünün saptanan güvenlik profilini ciddi olarak etkilediği istisnai durumlarda, örneğin raporun;

- Eş zamanlı olarak raporlanan benzer veya ilişkili bir seri olayla ilgili olması,
- Ciddi ve beklenmedik bir etkiyle ilgili nedensel bir ilişki olduğuna dair birinci dereceden kanıt bulunması,
- Beklenen advers etkilerinin niteliği, şiddeti veya sıklığında bir değişiklik olduğunun öne sürülmesi,
- Yeni risk faktörlerinin tanımlanabilir olması

hallerinde ruhsat sahibi bunu raporda belirtmelidir.

Advers etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler, sıklık tahmini yapılırken kullanılan (toplam advers etki raporu sayısı ve maruz kalan hasta sayısı verileri gibi) temel verileri de içermelidir.

Raporlanan advers etkilerin saptanan güvenlik profilini etkilediği durumlarda, ruhsat sahibi, ürünün ruhsatı ve kısa ürün bilgileri ile ilgili olarak ne tür bir işlem önerdiğini belirtmelidir.

8. Özel durumlarda raporlama gerekleri

Advers etkiler, tıbbi ürünün onaylı kısa ürün bilgisi'ne uygun olarak kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın (örneğin tavsiye edilenden daha yüksek olarak reçetelenen dozlar dahil), hızlandırılmış raporlama ile ilgili bölümde belirtilen gereklere uygun olarak raporlanabilir kabul edilmelidir. *(doz aşımına ilişkin raporlama gerekleri için Altbölüm 8.7'ye bakınız).*

8.1 Ruhsat başvurusu ile ruhsat verilmesi arasındaki sürede yapılan raporlama

Ruhsatlandırma öncesi dönemde;

- başvuru sahibinden,
- insani amaçlı ilaca erken erişim programı kapsamında kullanımda olduğu herhangi bir ülkeden,
- ilacın ruhsatlı olduğu ülkelerden gelebilecek yarar/risk değerlendirmesini etkileyebilecek bilgiler derhal TÜFAM'ne bildirilmelidir.

Bunun dışında ruhsat başvurusu ile ruhsatlandırma arasındaki dönemde, ürünün klinik çalışmalarda kullanıldığı durumlar hariç, hızlandırılmış spontan raporlama gerekli değildir.

8.1.1 Risk/yarar bilgisinde değişiklik oluşturabilecek parametreler:

- Nedensel bir ilişki bulunduğu dair geçerli kanıtları olan beklenmeyen/yeni bir ciddi şüpheli etkiye ilişkin bir rapor,

- Olası bir ilişkinin bulunduğu bir dizi advers etki olgusuna ilişkin raporlar,
- Bilinen bir etkinin şiddeti ya da sıklığında değişiklik olduğuna dair şüphelerin bulunduğu durumlarla ilgili advers etki raporları,
- Etkililik profilini değiştirebilecek çalışmalar.

Bu durumlarda, ruhsat sahibi risk yarar durumuna ilişkin bir değerlendirmeyi takiben gerekli değişiklikleri yapmalı ve TÜFAM'ni derhal haberdar etmelidir.

8.2 Gebelik sırasında kullanımla ilgili sonuçların raporlanması

Ruhsat sahiplerinin, sağlık mesleği mensuplarınca hazırlanan, fetusun kendi beşeri tıbbi ürünlerinden birine maruz kalmış olabileceği gebelikler ile ilgili tüm raporları takip etmesi beklenmektedir. Raporlar hasta tarafından hazırlanmışsa, hastanın sağlık mesleği mensubu aracılığıyla, makul takip çalışmalarının yapılması gereklidir. Etkin madde veya metabolitlerinden biri uzun bir yarı ömre sahipse, bu durum, fetusun etkilenmiş olup olmadığı değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır (yani, gestasyonel dönemden önce alınan beşeri tıbbi ürünler değerlendirilmelidir).

Sağlık mesleği mensubunun, ilacın teratojenik etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşündüğü konjenital anomaliler hızlandırılmış rapor olarak işlem görmeli ve raporlama gereklerine uygun davranılmalıdır.

Bu olgular ve gebelikteki anormalliklerle ilgili diğer raporlar, normal/anormal sonuçların detayları ve toplam maruziyete ilişkin tüm verilerle birlikte PGGR'na dahil edilmelidir. Prospektif kayıtlardan alınan raporlar da PGGR'na dahil edilmeli ve orada değerlendirilmelidir.

Eğer PGGR'ları arasındaki dönemde, bir ruhsat sahibi olası bir teratojenik etki sinyalinin farkına varırsa (örneğin bir dizi benzer anormal gebelik sonucu dikkatini çekerse), TÜFAM derhal bilgilendirilmelidir.

8.3 Diğer Ruhsatlandırma Sonrası Veri Toplama Faaliyetlerine İlişkin Raporlamalar: Anketler ve Hasta Kayıt Sistemleri

Bir ruhsat sahibi, ürünleriyle ilgili bilgi toplamayı sağlayan ruhsatlandırma sonrası faaliyetler yapabilir. Bu tür durumlarda, advers etkilerin ruhsat sahibine raporlanacağı sistematik bir sürecin olduğu ve böyle bir sürecin olmadığı çalışmalar arasında bir ayırım yapılmalıdır. Sadece, belirli bir ilaca ilişkin şüpheli ciddi advers etki olarak raporlanan olaylar hızlandırılmış raporlamaya tabidir. Raporlama gerekleri, ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan gelen hızlandırılmış raporlarda olduğu gibi ele alınmalıdır.

8.4 İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı / Endikasyon Dışı Kullanım (Şahsi Tedavi İlaçları)

8.4.1 İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı

Bir ilacın İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı sureti ile kullanımı, ilacı sağlamakla yükümlü firma tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmeli ve bir protokole tabi olmalıdır. Protokol, hastanın kayıtlı olmasını ve ilacın yapısı hakkında yeterince bilgilendirilmesini, güvenli kullanım olasılığını azami düzeye çıkarmak amacıyla ilacın özellikleri hakkındaki mevcut bilgilerin gerek ilacı yazan hekime gerekse hastaya

aktarılmasını sağlamalıdır. Protokol, ilacı yazan hekimi, ilaç kullanımı ile ilgili olduğundan şüphe duyulan her türlü advers etkiyi firmaya ve Klinik Araştırmalar Birimi'ne raporlamaya teşvik etmelidir. Firmalar bu tür şartlarda kullanılan ilaçların yarar ve risk dengesini sürekli takip etmelidir. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı kaynaklı advers etkiler, ilgili birime (Klinik Araştırmalar Birimi) bildirilmelidir.

8.4.2 Endikasyon Dışı Kullanım (Şahsi Tedavi İlaçları)

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 kullanımı esnasında ortaya çıkan advers etkiler, bu kılavuzda düzenlenen süre gereklerine uyularak TÜFAM'ne bildirilmelidir.

8.5 Etkisizlik

Etkisizlik raporlarının normalde hızlandırılmış olarak raporlanması gerekli olmayıp ilgili periyodik güvenlik güncelleme raporunda belirtilmesi yeterlidir. Ancak, bazı durumlarda etkisizlik raporlarının, raporlama amacıyla hızlandırılmış olgu gibi işlem görmesi gereklidir:

- Hayati tehlike taşıyan hastalıkların tedavisinde kullanılan beşeri tıbbi ürünler
- aşılar
- kontraseptifler

etkisizliğin hızlandırılmış rapor olarak ele alınması gereken tıbbi ürün sınıflarına örnektir. Raporlamada karar içeren bir değerlendirme yapılmalıdır. Örneğin, hayati tehlike taşıyan durumlarda kullanılan antibiyotikler, eğer tıbbi ürün gerçekte enfektif ajan için uygun değilse (endike değil ise), raporlanmamalıdır. Ancak hayati tehlike taşıyan enfeksiyonlar, etkisizliğin, daha önce duyarlı olarak kabul edilen yeni bir dirençli bakteri suşunun gelişimine bağlı olduğu düşünülüyorsa, hızlandırılmış olarak raporlanmalıdır.

Anti-neoplastik ajanlardaki etkisizlik, eğer söz konusu etkisizlik yarar risk dengesinde bir değişikliğe işaret etmiyorsa – örneğin, beklenenden daha düşük bir etkililik veya ilerleyen bir hastalıktan kaynaklanan ölümlerde beklenenden daha yüksek bir sayı veya oran göstermiyorsa- hızlandırılmış rapor gibi rutin bir düzende raporlanmamalıdır.

8.6 Doz aşımı ve suiistimalin raporlanması

İlacın intihar eğilimine ve bunun devamında şüpheli ilacın veya başka ilaçların doz aşımına neden olduğuna işaret eden durumlar advers etki olarak kabul edilmeli ve kılavuzda belirtilen bildirim süre ve usüllerine uygun olarak TÜFAM'ne raporlanmalıdır.

Bunun dışındaki, advers etki ilişkisi bulunmayan doz aşımı (*ör. Kaza ile alım ya da ilaç dışı –psikopatolojik- nedenlerle intihar girişi*) ve suiistimale ilişkin raporlar, advers etki olarak raporlanmamalı, ancak periyodik bir sıralama listesi olarak bildirilmelidir. Listede, hasta takibi ve intoksikasyonun sonucunu içeren bir bölüm de yer almalıdır. Bu tür durumların, advers etki olmadığına dair teyidi için erken belirtilerin, tedavinin ve sonuca ilişkin bilgilerin mümkün olduğunca düzenli şekilde takip edilmesi gereklidir.

8.7 Yanlış kullanıma ilişkin raporlama

Ruhsat sahibi, ürünlerinin yanlış kullanımı ile ilgili ve yarar-risk değerlendirmesini etkileyebilecek bilgileri toplamalı ve Türkiye’de gerçekleşen şüpheli ciddi veya Türkiye dışında gerçekleşen ve ilacın risk yarar profilini değiştiren ciddi ve beklenmeyen advers etkilere yol açan yanlış kullanım olaylarını, hızlandırılmış olarak TÜFAM’ne raporlamalıdır.

BÖLÜM IV

Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları

9. Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının Sunumu

Bir ürün Türkiye’de ruhsatlandırıldığında, pazarlanmıyor olsa bile, ruhsat sahibinin bir PGGR sunması gerekmektedir.

PGGR’larının TÜFAM’ne sunulması sırasında ruhsat sahiplerinin, yeni veya değişen ruhsatlandırma sonrası bilgiler ışığında, özet bilgi ve ürünün yarar-risk dengesinin ciddi bir değerlendirmesini sunmaları beklenmektedir. Bu değerlendirme, daha fazla araştırma yapılmasına ve ruhsatta, kısa ürün bilgilerinde, hasta kullanım kılavuzunda veya ürün tanıtım bilgilerinde değişiklik yapılmasına gerek olup olmadığını açıkça belirtmelidir.

PGGR’ları basılı olarak veya PDF formatında kabul edilir.

9.1 Sunum Periyotları

PGGR’larının normalde, tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasını takip eden ilk iki yıl 6 aylık dönemlerde, daha sonra iki yıl boyunca yıllık olarak, ilk yenilemede ve daha sonraki yenilemelerde 5 yıllık olarak hazırlanması gereklidir. Ancak, bu periyodun tekrar başlatıldığı veya 6 aylık ve yıllık PGGR gereğinden muafiyet sağlayan istisnalar olabilir. Bu istisnalar, altbölüm 9.2.3.3’de açıklanmıştır.

9.2 Genel ilkeler

Ruhsat başvuruları ve yenilemelerde yer alan idari statülü bilgiler ile, listelenmemiş ciddi advers etkiler, hem ilgili dönem için, hem de Dünya Ruhsat Tarihi’nden başlayarak kümülatif özet çizelgeleri halinde hazırlanmalıdır. Bunun dışında kalan ilgili tüm klinik ve klinik olmayan güvenlik verileri, sadece rapor dönemini kapsamalıdır.

Raporun ana teması ilaç advers etkileri olmalıdır. Raporlayan sağlık mesleği mensubu tarafından başka bir husus belirtilmemişse, spontan olarak raporlanan tüm advers etki deneyimleri ilaç advers etkisi olarak kabul edilmelidir. Klinik çalışmalar ve literatür olgularında, hem raporlayan kişi hem de üretici/destekleyici tarafından ilaçla ilgili olmadığına karar verilen deneyimler kapsam dışı bırakılmalıdır.

Özellikle hayati tehlike taşıyan durumların tedavisinde kullanılan ilaçlara ve diğer belirli tıbbi ürünlere, örneğin kontraseptifler ve aşılarla ilişkin etkisizlik raporları, ciddi bir tehlikeye işaret ediyor olabilir ve bu açıdan bakıldığında bir güvenlik konusu olarak kabul edilebilir. Bu tür olgular PGGR’nda tartışılmalıdır.

Bilinen advers etkilerin rapor sıklığında görülen bir artış, genellikle konuyla ilgili yeni bir bilgi olarak ele alınmaktadır. Bu tarz sıklaşan raporlamanın PGGR’nda belirtilmesi

gerekir. Hangi ölçünün fazla raporlama kabul edileceğine veya bu konuyu rakamsallaştırmak için hangi yöntemin en doğru olduğuna ilişkin tek bir standart bulunamamakla birlikte, ruhsat sahiplerinin kullanılan yöntemlerin detaylarını vermeleri gereklidir. Verinin, advers etki oluşumunda ve güvenlik profilinde anlamlı bir değişikliğe işaret edip etmediği ve böyle bir değişiklik için bir açıklama (örneğin etkilenen kitle, etkilenme süresi) önerilip önerilemeyeceği konularında raporda bir yargıya varılmalıdır.

9.2.1 Tek etkin madde içeren ürünler

Normalde, tek bir ruhsat sahibi adına ruhsatlandırılmış tıbbi ürünlerin tüm dozaj şekilleri ve formülleri ile belli bir farmakolojik etkin maddenin endikasyonları, tek bir PGGR'na dahil edilebilir. Aynı PGGR'nun altında, farklı dozaj şekilleri, endikasyonlar veya kullanan kitle (örneğin çocuklara karşı büyükler) verileri için farklı sunumlar yapılması inceleme kolaylığı sağlayabilir.

Ruhsat sahibi adına ruhsatlandırılmış olan bir ürünle aynı etkin maddeyi içeren (farklı doz, farklı form, farklı veriliş yolu vb) bir ürüne ilişkin yeni bir ruhsat için, ilk ürünün PGGR'nda kullanılan veri kilit noktaları, daha sonraki ürünleri kapsayan ortak PGGR'larında da kullanılmalıdır. Ancak normalde rapor sunum periyodu, ruhsatın veriliş maddelerinde başka koşullar belirtilmemişse, yeni ruhsatın verilişiyle tekrar başlayacaktır. Böyle bir durumda, en son ruhsatın periyoduna göre sunulan ortak PGGR'ları, daha önceki tüm ürünlere ilişkin verileri kapsar.

9.2.2 Kombine ürünler

Tek etkin madde olarak da ruhsatlandırılmış olan maddelerin kombinasyonu için, şartlara bağlı olarak, sabit kombinasyonun güvenlik bilgileri ayrı bir PGGR'nda raporlanabilir veya farklı komponentlerden birinin raporuna ayrı bir sunum olarak dahil edilebilir. İlgili tüm PGGR'ları birbirlerine atıfta bulunmalıdır.

9.2.3 İnceleme ve raporlama sıklığı

9.2.3.1 PGGR raporlama gerekleri

Ruhsatta farklı hükümler yoksa (altbölüm 9.2.3.2 ve 9.2.3.3'e bakınız), PGGR'larının tüm tıbbi ürünler için ABRT'nden itibaren aşağıdaki zamanlarda TÜFAM'ne sunulması gerekmektedir:

- talep üzerine derhal
- ruhsatlandırmayı takip eden ilk 2 yıl boyunca 6 aylık olarak
- takip eden 2 yıl boyunca yıllık olarak
- ilk yenilemede
- daha sonra yenilemede 5 yıllık olarak

AB'de ruhsatlı olmayan ürünler için doğum tarihi, Dünya ruhsat tarihidir.

9.2.3.1.1. Ulusal rapor

ABRT ya da DRT ye uyumlu PGGR yanında, firmalar ulusal verileri içeren bir ek rapor da sunmalıdır. Ulusal ek rapor sürelerinde, aşağıdaki yöntem izlenir:

1. İlk iki yıl her altı ayda bir ulusal rapor (veya PGGR) sunulur
2. Daha sonraki dönemde, ABRT ya da DRT baz alınarak AB ya da Dünya periyot süreleri ile senkronize olarak PGGR sunumu gerçekleştirilir. (Bu dönemdeki PGGR'nun ulusal raporda yer alabilecek bilgileri içermesi halinde, ulusal rapor sunulmayabilir)

Yalnızca ülkemizde ruhsatlı olan ürünlerle ilgili, sadece ülkedeki verileri içeren ulusal rapor sunulması yeterlidir.

Ulusal raporun içeriğinde bulunması gereken minimum bilgiler aşağıda sıralanmıştır:

- Giriş
- FÇGB (PGGR'ndan farklıysa, en son FÇGB belgesinin kopyası dahil)
- İlaç güvenliği ile ilgili önemli kararlar
- Sıralama listeleri ve/veya özet tabloları
- Sonuç *(yeni bilgilerin ve bilinen ilaç güvenlik profili üzerindeki herhangi bir etkisinin kısaca gözden geçirilmesi)*

9.2.3.2 Ruhsat yenilemeleri

Ruhsat sahibi yenileme başvurusu ile birlikte PGGR'nu, ruhsatının Türkiye'de geçerlilik süresinin dolmasından en az 3 ay önce, sunmalıdır. Bu sunum, PGGR'nun olağan periyodu ile koordinasyonu kolaylaştırmak için daha önce gerçekleştirilebilir.

Ruhsat sahipleri, yenileme başvurusunu sunmadan en fazla 60 gün önce verilerini kilitlemelidir. PGGR, son PGGR'ndan bu yana geçen süreyi kapsamalıdır. İlk yenileme için son 6 aylık PGGR sunulmalıdır; takip eden yenilemede tek bir 5 yıllık PGGR veya altbölüm 9.4'de anlatılan PGGR köprü özet raporu ile birlikte, 5 yılı kapsayan 6 aylık veya yıllık PGGR'ları sunulabilir.

9.2.3.3 PGGR sunum periyodunun değiştirilebileceği durumlar

-Bazı durumlarda, daha sık aralıklarla PGGR sunumu, ruhsat şartı olarak istenebilir. Kimi özel durumlarda da, daha az sıklıkta sunum sorun oluşturmayabilir.

-Her halükarda PGGR'larının beş yılda birden daha az sıklıkta sunulması mümkün değildir.

-Bir ürünün, dünyanın herhangi bir yerinde sürümüyle ruhsatlandırma tarihi arasında bir yıldan fazla süre var ise, PGGR'nun periyodu revize edilebilir. PGGR'larının takip eden düzenini belirlemek amacıyla, ilk sürümden önceki yıl içinde ilacın doğum tarihinin yıl dönümü seçilebilir. Örneğin 2004 yılının 10'ncu ayında ruhsat almış ve 2006 yılında piyasaya çıkmış bir ilaç için, 2005'in 10'ncu ayı doğum tarihi olarak seçilebilir.

9.2.3.4 PGGR'larının DRT'ne göre hazırlanması

AB dışında ruhsatlandırılmış olan tıbbi ürünlerin DRT kullanılır. DRT, dünyanın herhangi bir yerinde, ruhsat sahibine ürünle ilgili ilk ruhsatın verilmiş tarihi ifade eder. İlk olarak AB içinde ruhsatlandırılan ürünlerde, ABRT ile DRT, doğal olarak aynı tarihtir. Eğer ruhsat sahibi tarafından tercih ediliyorsa, DRT idari kolaylık açısından, aynı ayın son günü olarak belirlenebilir. Dünya'da ilk defa Türkiye'de ruhsatlandırılan ürünlerde, Türkiye'deki doğum tarihi aynı zamanda DRT'dir.

Periyodik güvenlik güncellemelerini uluslararası bazda uyumlu kılmak amacıyla, ruhsat sahibi Türkiye'deki veri kilit noktalarını belirlemek için ABRT yerine DRT'yi kullanabilir. DRT kullanılıyorsa, ruhsatın verilişi sırasında başka gereklerin saptanmamış olması şartıyla, ilk veri kilit noktası AB Pazarlama Ruhsatı tarihini takip eden 6 ay içinde olmalıdır. DRT veya ABRT'nin kullanılmasına bakılmaksızın, PGGR'ları her zaman için veri kilit noktasını takip eden 60 gün içinde sunulmalıdır.

9.2.3.5 PGGR sunumu için ilave süre verilmesi

Ruhsat sahibi ender durumlarda İEGM'den PGGR'nun sunulması için ek süre isteyebilir. İdeal olarak bu istek, veri kilitlenme noktasından önce yapılmalıdır.

Böyle bir isteğin haklı temellere dayanması gerekir. Sözkonusu sürenin uzatılması örneğin aşağıdaki durumlarda istenebilir:

-Raporun kapsadığı dönemde bildirilen olgu sayısının yeni ve önemli bir ilaç güvenliği sorunu sözkonusu olmaksızın çok fazla olması,

-Bir önceki PGGR'nda Ruhsat sahibinin ya da İEGM'nin, bir sonraki raporda yer almasını istediği herhangi bir ek bilgi mevcutsa,

9.2.4 Referans güvenlik bilgileri

PGGR'nun bir amacı, raporlama döneminde kaydedilen bilgilerin, tıbbi ürünün güvenliğine ilişkin daha önceki bilgilerle uyumlu olup olmadığını belirlemek ve ürün bilgisinde değişiklik yapıp yapılmaması gerektiğini belirtmektir. Bu karşılaştırmanın yapılabilmesi için referans bilgilere ihtiyaç vardır.

Ruhsat sahipleri, güvenlik, endikasyonlar, doz ayarlama, farmakoloji ve ürünle ilgili diğer bilgileri kapsayan Firma Çekirdek Veri Formu'nda (FÇVF) yer alan Firma Çekirdek Güvenlik Bilgisi'ni (FÇGB) referans olarak kullanır.

FÇGB, listelenmiş veya listelenmemiş advers ilaç etkilerinin belirlenmesinde, temel teşkil etmektedir. Kısa Ürün Bilgisi ise, yerel hızlandırılmış ruhsatlandırma sonrası raporlama açısından beklenirliğe (beklenmeyen advers etki ayırımına) temel teşkil eden referans belge olma özelliğini sürdürmektedir.

PGGR ekinde yer alan başvuru belgesinde, FÇGB ile Türkiye'deki KÜB /Türkiye'deki prospektüs arasında mevcut farkların vurgulanması önemlidir.

6 aylık ve yıllık raporlarda referans olarak, rapor döneminin başlangıç tarihinde yürürlükte olan FÇGB kullanılmalıdır.

Listeler, PGGR'nun hazırlandığı sırada, kilit veri noktasından sonra değerlendirildiğinde, güncel FÇGB'nin kaynak belgesi olarak kullanılması, bunun PGGR metninde açıkça belirtilmiş olması koşuluyla, genellikle kabul edilir. Ruhsat sahibinin listeleri olgu girişinde veya rapor dönemi boyunca sürekli olarak değerlendirmesi sırasında güncel FÇGB versiyonu kullanılmalı ve listelerde zaman içinde yapılan değişiklikler varsa, bunların nedenleri açıklanmalıdır. Her iki durumda da, bir önceki PGGR'ndan bu yana gerçekleşmiş FÇGB değişiklikleri altbölüm 9.3.4'de (Referans güvenlik bilgisinde değişiklik) ve/veya "Genel güvenlik değerlendirmesi"nde açıklanmalıdır.

Kapsadığı dönem 1 yıldan daha uzun olan PGGR'nun veya bir köprü özet raporunun hazırlanması sırasında, dönem başlangıcında yürürlükte olan FÇGB liste analizlerinin temel alınması pratik değildir. Listelerde dönem boyunca, değerlendirme yöntemine bağlı olarak önemli değişiklikler yapılmış olabilir. Bu durumda rapor döneminin sonunda yürürlükte olan en son FÇGB kullanılabilir. Ruhsat sahibi, dönem boyunca gerçekleşen bütün FÇGB değişikliklerinin, PGGR alt bölüm 9.3.4'de anlatılmasını garanti etmelidir.

9.2.5 Bireysel olgu öykülerine ilişkin veri sunumu

9.2.5.1 Bilgi kaynakları

Genellikle aşağıdaki dört advers etki olgu bilgilerinin geldiği kaynaklardan elde edilen veriler, potansiyel olarak ruhsat sahibinin ulaşabileceği kaynaklardır ve PGGR'na dahil edilmelidir:

i. Doğrudan ruhsat sahibine (veya ruhsat sahibinin kontrolü altında) yapılan raporlamalar:

a-sağlık mesleği mensuplarının spontan bildirimleri

b-ruhsat sahibinin destekleyicisi olduğu klinik çalışmalar, endikasyon dışı reçete onay esaslı şahsi tedavi ilaçları veya İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı

ii. Literatür

iii. İdari otoritelerin ilaç advers etki raporlama sistemleri :

-spontan bildirimler ve spontan olmayan bildirimler

iv. Diğer veri kaynakları:

a-kontratlı ortaklar (örneğin lisans veren ve ruhsat sahibi) arasında değiş tokuş edilen advers etki raporları

b-organ toksisite izleme merkezlerinde bulunan veriler gibi özel kayıt verileri

c-zehir kontrol merkezleri tarafından hazırlanan raporlar

d-epidemiolojik veri tabanları

9.2.5.2 Advers Etkinin tanımı

PGGR'nda kullanılan advers etki terimleri, genellikle raporlayan ruhsat sahibi tarafından kullanılan standart terminolojiden alınır.

Mümkün ise, advers etkinin tanımlanması için, bildiri yapan raporlayıcının advers etki terimleri kullanılmalıdır. Ancak, bildiri yapan raporlayıcının terimleri tıbben uygun ya da anlamlı değil ise, ruhsat sahipleri, orijinal terimlerin mümkün olan en doğru şekilde sunulmalarını sağlamak için, kendi advers etki sözlüklerindeki en uygun advers etki terimlerini kullanmalıdır. Böyle bir durumda, aşağıdaki noktalar hatırd tutulmalıdır:

- Bildiri yapan raporlayıcı tarafından verilen bilginin talep üzerine erişilebilir olması amacıyla, bu bilgi birebir kelimesi kelimesine orijinal dilinde Türkçe tercümesi ile birlikte dosyada saklanmalıdır.

-Raporlayan sağlık mesleği mensubunun tanı belirtmediği durumlarda, ruhsat sahibi, bir tanı önerebilir ve raporlanan bireysel belirtiler, semptomlar ve laboratuvar verilerine ek olarak olayı tanımlamakta bu tanıyı kullanabilir.

-Ruhsat sahibi, bildirim yapan sağlık mesleği mensubunun tanısına katılmıyorsa, bu anlaşmazlığı olguların listelendiği bölümde belirtebilir.

-Ruhsat sahipleri, bir örnek olgu raporunda yer alan tüm bilgileri raporlamalı ve anlamaya çalışmalıdır. Örneğin, bildirimde bulunan raporlayıcı tarafından bahsedilmeyen/değerlendirilmeyen bir laboratuvar anormalliği gösterilebilir.

Bu nedenle, gerekli ve uygun olduğuunda, sıralama listelemesi sırasında bulgu, belirti veya tanının iki tanımı birden verilebilir:

-advers etkinin orijinal raporlanmış şekli; ya da
-arada farklılık olması durumunda, ruhsat sahibinin tıbbi yorumu (yıldızla veya başka bir şekilde belirtilmelidir.)

9.2.5.3 Sıralama Listesi ve/veya Özet Cetvelleri

Mevcut advers etki olgularının, kaynak ve tipine bağlı olarak, sıralama listesi ve/veya özet cetvel halinde sunulması gerekmektedir. (Ek 3'deki Tablo 3.2 ve 3.3'e bkz).

Bir sıralama listelemesinin, olgularla ilgili edinilmiş anahtar bilgileri içermesi yeterlidir; tüm detayları içermesi gerekmez. Ancak, Bakanlık gereğinde kapsamlı şekilde incelemek istediği etkilerin tüm olgu raporlarını talep eder.

Ruhsat sahibi, Bakanlık tarafından bildirilen olguların yanı sıra, doğrudan kendisine raporlanan (altbölüm 9.2.5.1.i'ye bakınız) olguları da içerecek şekilde standart bir sıralama listeleme formu hazırlamalıdır. Aynı şeyi, yayımlanmış literatür için de yapmalı, literatür iyi dökümante edilmemişse, otör ile temas kurarak yeterli bilgiyi sağlamaya çalışmalıdır. Bununla birlikte, ikinci veya üçüncü kaynaktan spontan raporlara ait verilerin dahil edilmesi;

1. Veri elemanlarının standardizasyonu gerçekleştirilmeden mümkün değildir.
2. Duplike, eksik ya da gereksiz bilgilerin dahil edilme ihtimali nedeni ile uygun değildir.

Bu nedenlerle, bu koşullar altında özet cetvellemeler veya daraltılmış derlemeler kabul edilebilir olarak düşünölmelidir.

Tek tek olgulara ilişkin sıralama listelerinin yanı sıra, tüm hastalardaki bulgu, belirti ve tanılarda kullanılan advers etki terimlerinin özet cetvelleri de genel bir bakış açısı sağlayacak şekilde sunulmalıdır. Bu cetvellerde, sıralama listelerindeki verilerin yanı sıra (örneğin tüm ciddi advers etkiler ve tüm ciddi olmayan listelenmemiş advers etkiler), listeleme gerektirmeyen olgular da (örneğin ciddi olmayan listelenmiş advers etkiler) baz alınmalıdır. Detaylar, Altbölüm 9.3.6.3. ve 9.3.6.4'te verilmiştir.

9.3 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) Örneği

Aşağıdaki bölümler, örnek bir PGGR olarak düzenlenmiştir. Her bir bölümde, nelerin anlatılması gerektiğine dair bilgi verilmiştir. PGGR'ları tescilli bilgiler içerdiklerinden raporun kapak sayfasında rapordaki verilerin gizli ve sonuçların gizli olduğu belirtilmelidir.

Ruhsat sahibi, okuyucunun en önemli bilgileri kısaca gözden geçirebilmesi için, her PGGR ye ait, örneği CIOMS V raporunda yer alan bir özet hazırlamalıdır. Bu özet, PGGR'nun başında kapak sayfasından hemen sonra yer almalıdır.

9.3.1 Giriş

Ruhsat sahibi, giriş bölümünde ürünü kısaca tanıtmalıdır. Bu tanıtım, raporun hem tek başına anlamlı, hem de daha önceki raporlar ve şartlarla ilgili olmasını sağlamalıdır.

Sadece rapor kapsamındaki ürün(ler) değil, aynı zamanda (varsa) kapsam dışı bırakılan ürün(ler) de belirtilmelidir. Kapsam dışı bırakılan ürünlerle ilgili açıklama yapılmalıdır (*örneğin bunların ayrı bir raporda inceleneceği belirtilmelidir (kombine bir üründe olduğu gibi)*).

9.3.2 Ürünün Dünyadaki ruhsat durumu

Raporun bu bölümünde kümülatif bilgiler yer alır. Ruhsatlandırmaya ilişkin bir idari kararın alındığı tüm ülkelerde, aşağıdaki bilgiler genellikle tablo halinde verilmelidir:

- ruhsatın ve takip eden yenilemenin tarihi
- ruhsatı sınırlandıran her türlü özellik, örneğin güvenlik ile ilgiliyse endikasyonlar üzerindeki sınır
- ruhsat kapsamındaki tedavi endikasyonları ve özel hedef kitleler
- Herhangi bir ülkede ruhsatlandırma reddinin var olup olmadığı, var ise gerekçesi
- Ruhsat sahibinin, güvenlik ve etkililik ile ilgili olarak ruhsat başvurusunu geri çekmesi
- Ürünlerin pazara sunum tarihleri
- Ürünlerin ticari isim(leri)

Genellikle, kullanım endikasyonları, tedavi gören hedef kitle (örneğin çocuklar ve yetişkinler) ve dozaj şekilleri, ürünün ruhsatlandırıldığı birçok ülkede aynı olacaktır. Ancak, farklı tipteki hastaların ilaca maruziyetini yansıtan önemli farklılıklar varsa, bu bilgiler belirtilmelidir. Farklı kullanımlarla ilgili olarak yeni raporlanan güvenlik bilgilerinde ciddi farklılıkların varlığı halinde bu bilgi büyük önem kazanacaktır.

İncelemeyi kolaylaştıracağı için, farklı ülkelerdeki kullanım bilgilerinin (endikasyon, doz, form, verilme yolu, yaş grubu, özel popülasyon vb) tablo olarak hazırlanması daha uygundur.

Ülke kayıtları, kronolojik sıraya göre listelenmelidir.

9.3.3 Güvenlik ile ilgili olarak idari otorite veya ruhsat sahibince yapılan işlemlerin güncellenmesi

Bu bölümde, raporun kapsadığı dönem ve veri kilit noktası ile raporun sunumu arasındaki sürede yapılan ve aşağıda belirtilen güvenlikle ilgili işlemlerin tipleri hakkındaki detaylar yer almalıdır:

- Ruhsatın askıya alınması ya da iptali,
- Ruhsatın yenilenmemesi,

- Dağıtıma ilişkin kısıtlamalar,
- Klinik çalışmanın durdurulması,
- Dozaj değişiklikleri
- Hedef kitlede veya endikasyonlarda değişiklik,
- Formülasyon değişiklikleri,
- Acil güvenlik kısıtlamaları.

Bu işlemlere yol açan güvenlikle ilgili nedenler tanımlanmalı ve ilgili belgeler eklenmelidir; bu tür işlemler sonucu sağlık mesleği mensuplarıyla yapılan her türlü yazışma (Örn; "Sayın Hekim" diye başlayan mektuplar (*Dear Doctor Letter*) açıklanmalı ve kopyaları eklenmelidir.

9.3.4 Referans güvenlik bilgisinde değişiklik

Referans olarak, raporun kapsadığı dönemin başında yürürlükte olan Firma Çekirdek Güvenlik Bilgisi (FÇGB)ni içeren Firma Çekirdek Veri Formu (FÇVF) kullanılmalıdır. Tabloya numara ve tarih verilerek PGGR'na eklenmeli ve son revizyon tarihi belirtilmelidir.

Raporun kapsadığı dönemde yapılmış olan, yeni kontrendikasyonlar, uyarı ve önlemler, advers etkiler veya etkileşimler gibi FÇGB değişiklikleri açıkça tanımlanmalı ve değiştirilen bölümlere ilişkin sunum yapılmalıdır. Bir sonraki raporda ve bir sonraki dönemde, revize edilmiş olan FÇGB kullanılmalıdır.

Acil durumlar hariç olmak üzere, tasarlanan modifikasyonların hekimlere, dış hekimlerine, eczacılara ve tüketicilere verilen ürün bilgisi materyallerinde (*hasta kullanım kılavuzu dahil*) yer alması belli bir süre olabilir. Bu nedenle, söz konusu süre içinde, değiştirilen referans belgede (FÇVF), birçok ülkede mevcut olan ürün bilgisinden daha fazla "listelenmiş" bilgi yer alabilir.

FÇGB ile KÜB'nde (veya bir ülkede onaylanan resmi veri tablolarında/ürün bilgisi belgelerinde) yer alan bilgiler arasında ciddi farklılıklar var ise; ruhsat sahibi tarafından, yerel farklılıklar ile bu farklılıkların genel güvenlik değerlendirmesi üzerindeki sonuçları ve önerilen veya başlatılan işlemler hakkında kısa bir yorum hazırlanmalıdır. Bu özet yorum, PGGR ekindeki başvuru belgesinde veya PGGR'nun yerel sunumunda yer alan diğer ekler arasında yer almalıdır.

9.3.5 Hasta ilaç kullanımı

Temel bilgi, ayrıntılı açıklama ve hasta ilaç kullanımına ait örnekler CIOMS V raporunda mevcuttur.

Hastanın ilaç kullanım dönemine ilişkin tahmin mümkünse aradaki güvenlik verisi ile aynı dönemi kapsamalıdır. İlaç kullanım verileri, PGGR'nun kapsadığı dönemi tam olarak içermeyen bir dönemde elde edilmiş bilgilere dayanmakta olsa da ruhsat sahibi, mevcut verileri kullanarak tahminlerde bulunabilir. Böyle bir tahmin yapıldığında, hangi verilerin kullanıldığı ve PGGR dönemine ait tahmin yürütülmesinin niçin makul olduğu (*Örn; uzunca bir süredir stabil hastalık, ilacın mevsimsel kullanımı, ...*) açıkça belirtilmelidir.

Ruhsat sahibi, aynı ürüne ait PGGR'larında hep aynı hesaplama yöntemini kullanmalıdır. Bu yöntemde değişiklik gerekiyorsa, değişikliğin ilk yer aldığı raporda, daha önceki (değiştirilen) ve güncel yöntem ve hesaplar gösterilmelidir.

Sayı tahmini yerine, hasta gün sayısı, reçete sayısı veya dozaj birim sayısı gibi diğer kullanım ölçülerinin kullanılması da uygun görülmektedir; bu durumda kullanılan yöntem açıklanmalıdır.

Köprü özet raporlarında, her bir PGGR dönemi diğerleriyle karşılaştırıldığında, hasta ilaç kullanım verilerinin, rapor dönemini bütünüyle kapsayacak şekilde yeniden hesaplanması daha uygun olabilir.

Hasta ilaç kullanım tahminlerine ulaşmak için, tanımlanmış günlük doz (DDD) kavramı kullanılabilir. Mümkün ve uygun olması halinde, veriler cinsiyet ve yaşa göre ayrılmış olarak (özellikle pediyatrik ve yetişkinler için) verilmelidir.

Bir grup raporun potansiyel bir soruna işaret etmesi halinde, mevcutsa (*yerel olarak önerilen günlük doz ile birlikte*) ülke bazında veya (*örneğin endikasyon, dozaj şekli gibi*) diğer ayırıcı özellikler bazında detaylar verilmelidir.

9.3.6 Olgu sunumları

PGGR'nun bu bölümünde, bütün advers olayların birer birer sunulması pratik olmadığından, sunulan olguların seçiminde kullanılmış olan kriterler kısaca anlatılmalıdır.

Bu bölüm, ölümler dahil seçilmiş advers olayların, tıbbi başlıklar veya sistem organ sınıfları altında toplanan yeni ve ilgili ilaç güvenliği bilgilerinin anlatımını ve analizini içermelidir.

9.3.6.1 Genel konular

PGGR'na dahil edilen olgulara ilişkin takip bilgileri daha sonra elde edilebilir. Eğer böyle bir bilgi, olayın yorumlanmasıyla ilgili ise (örneğin, olayın tanımı veya analizi üzerinde önemli etkisi varsa), yeni bilginin bir sonraki PGGR'na dahil edilmesi ve daha önceki olay tanımında düzeltme veya netleştirilmenin belirtilmesi gereklidir.

Ruhsat sahiplerinin kendi ürünleriyle ilgili güvenlik bilgileri için standart, tanınmış tıbbi ve bilimsel yayınları izlemeleri ve/veya bu amaçla bir ya da daha fazla literatür arama/özet hizmetini kullanmaları beklenir.

Bu tür olayların sadece bir kere aktarılmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca, bir olaydaki “ana kaynak” ne olursa olsun, eğer bir yayın varsa, bu yayının belirtilmesi ve literatür atfı verilmelidir.

Tüketicilerden veya diğer sağlık mesleği mensubu olmayan meslek sahiplerinden gelen tıbben teyit edilmemiş spontan raporlar, sadece İEGM tarafından talep edildiği takdirde, ek sıralama listeleri ve/veya özet cetvelleri olarak sunulmalıdır. Yine de, bu tür raporların, PGGR içinde incelenmesi beklenmemektedir.

9.3.6.2 Sıralama Listesi olarak sunulan olaylar

Aşağıdaki olgu türleri, sıralama listelerine dahil edilmelidir:

- spontan bildirimlerden elde edilen tüm ciddi advers etkiler ve ciddi olmayan listelenmemiş advers etkiler;
- çalışmalardan veya insani amaçlı ilaca erken erişim programı yoluyla elde edilen, (araştırmacı veya sponsor tarafından tıbbi ürünle ilişkilendirilen) tüm ciddi advers etkiler;
- literatürden elde edilen tüm ciddi etkiler ve ciddi olmayan listelenmemiş etkiler;
- idari otoritelerden elde edilen tüm ciddi etkiler.

Spontan olarak raporlanmış, ciddi olmayan, listelenmiş advers etkiler, sadece İEGM tarafından talep edilmesi durumunda, sıralama listesi halinde PGGR'nun eki olarak sunulmalıdır.

Literatürden ve idari kaynaklardan alınan olaylarda duplikasyon önlenmelidir.

9.3.6.3 Sıralama Listelerinin sunumu

Sıralama listeleri (Ek 3, Tablo 3.3'e bakınız), olgu için kaç adet advers etki teriminin raporlanmış olduğuna bakılmaksızın, her hastayı sadece bir kez içermelidir. Birden fazla advers etki varsa, hepsinden bahsedilmelidir ama olgu, ruhsat sahibinin karar vereceği en ciddi advers etkinin (bulgu, belirti veya tanı) altında listelenmelidir.

Aynı hastanın, farklı zamanlarda (örneğin klinik çalışma sırasında farklı haftalarda) farklı advers etkiler yaşaması mümkündür. Bu deneyimler, ayrı raporlar olarak işlem görmelidir. Bu durumda, aynı hasta birden fazla sayıda sıralamada yer alabilir; mümkünse sıralama listesinde birbirlerine atıfta bulunulmalıdır. Olgular, standart organ sistemi sınıflandırma şemasına göre düzenlenmiş bir cetvel halinde sunulmalıdır.

Ortak pazarlanan ürünler için ortak PGGR'ları sunulduğunda sıralamalarda, etkin maddenin/ tıbbi ürünün adı, ilk raporlayıcı tarafından raporlandığı haliyle yer almalıdır.

Sıralama listelerinde genellikle aşağıdaki başlıklar yer almalıdır (Ek 3, Tablo 3.3'e bakınız):

- Ruhsat sahibinin olgu referans numarası
- Olayın gerçekleştiği ülke
- Kaynak (örneğin, klinik araştırma, literatür, spontan, idari otorite)
- Yaş ve cinsiyet
- Şüpheli tıbbi ürünün günlük dozu, farmasötik formu, veriliş yolu
- Advers etkinin başlangıç tarihi. (*Mümkün değilse, tedavinin başlangıcından itibaren başlangıç için en iyi süre tahmini*).
- Tedavi tarihleri. (*Mevcut değilse, tahmini tedavi süresi*).
- Advers etkinin, raporlandığı ve (varsa) ruhsat sahibi tarafından yorumlandığı şekliyle tanımı. (Türkçe çevirisi yapılmış olmalıdır). (*Detay için Altbölüm 9.2.5.2'ye bakınız*)
- Olgu bazında advers etkinin sonucu (*örneğin; iyileşti, ölümcül, iyileşiyor, sekel, bilinmiyor*). Çoklu advers etkilerde, farklı sonuçların en ciddi olanı kullanılarak, hasta açısından advers etkilerin sonuçları belirtilmelidir.
- Varsa ilgili yorumlar (*örneğin, ruhsat sahibi raporlayıcı ile aynı fikirde değilse nedensellik değerlendirmesi; advers etkilerde doğrudan veya etkileşim yoluyla bir rol oynadığından şüphe edilen birlikte kullanılan ilaçlar; şüpheli tıbbi ürün(ler)le tedavi edilen endikasyon; varsa sataşmanın ortadan kalkması/tekrar sataşma sonuçları*).

Ürüne veya şartlara bağlı olarak farklılık verilerin sunumunu ve yorumlanmasını kolaylaştırıyorsa, örneğin farklı dozaj şekilleri veya endikasyonlar için, birden fazla sıralama listesi kullanmak yararlı veya pratik olabilir.

9.3.6.4 Özet Cetvelleri

Normalde, her bir sıralama listesi için toplam bir özet sunulmalıdır. Ciddi ve ciddi olmayan advers etkiler ile listelenmiş ve listelenmemiş advers etkiler için ayrı cetveller (veya sütunlar) ya da örneğin rapor kaynağı gibi başka ayırıcı özellikler kullanmak yararlı olabilir. *(Ciddi etkilerle ilgili örnek veri sunumu için Ek 3, Tablo 3.2'ye bakınız).*

Ciddi olmayan, listelenmiş, spontan raporlanan etkiler için ancak gerekli ise bir özet cetveli hazırlanmalıdır *(altbölüm 9.3.6.2'ye de bakınız).*

Bu cetvellerde kullanılan terimler, ruhsat sahibinin olayı tanımlarken kullandığı terimler olmalıdır *(altbölüm 9.2.5.2'ye bakınız).*

İdari otoritelerden gelen olgular hariç, diğer kaynaklardan *(altbölüm 9.2.5.1.iv'e bakınız)* elde edilen ciddi etkilere ait veriler sadece özet cetveli olarak sunulmalıdır. Eğer yararlı görülürse cetveller, örneğin bilgi kaynağı veya ülke bazında sıralanabilir.

Olgu sayısı çok az ise veya bilgi cetveller için yetersizse, tablo yerine açıklayıcı bir tanımlama yapılması yeterlidir.

Özet cetvellerindeki veriler, onlara kaynak olan sıralama listeleri gibi, dönem verisi olmalıdır. Ancak, hem ciddi hem de listelenmemiş olan advers etkilerde, kümülatif rakam (Örn; o tarihe kadar raporlanan tüm olgular) tablo(lar)a dahil edilmeli veya açıklayıcı not olarak eklenmelidir.

9.3.6.5 Ruhsat sahibince gerçekleştirilen bireysel olgu öykü analizleri

Bu bölüm, bireysel olaylarla ilgili verilere ilişkin kısa yorumların belirtilmesinde kullanılabilir. Örneğin, belirli ciddi veya beklenmeyen bulgularla ilgili görüş belirtilmelidir *(yapısı, tıbbi önemi, mekanizması, raporlama sıklığı, vb)*. Burada vurgu bireysel olgu tartışması ile ilgili olmalı ve genel güvenlik değerlendirmesi ile karıştırılmamalıdır *(Alt bölüm 9.3.9'a bakınız).*

9.3.7 Çalışmalar

Ürün bilgisi üzerinde potansiyel etkisi bulunan güvenlik bilgilerini ortaya çıkaran (klinik, klinik olmayan ve epidemiyolojik) tüm tamamlanmış çalışmalar, özel olarak planlanmış veya yürütülmekte olan çalışmalar ve güvenlik konuları ile ilgili yayımlanmış çalışmalar bu bölümde tartışılmalıdır.

9.3.7.1 Yeni analiz edilmiş çalışmalar

Önemli güvenlik bilgileri içeren ve raporlama döneminde yeni analiz edilmiş olan epidemiyolojik, toksikolojik veya laboratuvar araştırmalarından gelen çalışmalar açıklanmalıdır. Klinik ve klinik olmayan çalışma raporlarında uygulanan olağan veri analizi ve tanımlama standartlarına dikkat edilerek, çalışma biçimi ve sonuçlar açık ve kısa bir biçimde sunulmalıdır. Tüm rapor kopyaları, sadece gerekli görüldüğünde eklenmelidir.

9.3.7.2 Hedeflenen yeni güvenlik çalışmaları

Özel olarak gerçek veya varsayılan bir güvenlik konusunu incelemek üzere planlanan veya yürütülen yeni çalışmalar tanımlanmalıdır (örneğin, amaç, başlangıç tarihi, öngörülen bitiş tarihi, özne sayısı, protokol özeti).

Mümkün ve uygun olduğunda, eğer geçici analiz çalışma planına dahilse, devam eden çalışmalara ilişkin ara sonuçlar da sunulmalıdır. Çalışma tamamlandı analiz edildiğinde, nihai sonuçlar altbölüm 9.3.7.1’de açıklandığı şekilde, bir sonraki PGGR’nda sunulmalıdır.

9.3.7.3 Yayımlanmış çalışmalar

Önemli güvenlik bulguları içeren, bilimsel ve tıbbi literatürde yer alan tüm rapor ve abstraktlar, kaynak belirtilerek özetlenmelidir.

9.3.8. Diğer bilgiler

9.3.8.1. Etkililikle ilgili bilgiler

Ciddi veya hayatı tehdit eden hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde kullanılan bir ürüne ilişkin etkisizlik bilgileri tanımlanmalı ve açıklanmalıdır.

9.3.8.2 Son dakika bilgileri

Veri tabanının inceleme ve rapor hazırlama amacıyla dondurulmasından sonra elde edilen her türlü önemli ve yeni bilgi bu bölümde sunulabilir. Buna örnek olarak, önemli yeni olgular veya önemli takip verileri gösterilebilir. Bu yeni verilerin, genel güvenlik değerlendirmesinde göz önüne alınması gerekmektedir.

9.3.9 Genel güvenlik değerlendirmesi

Ruhsat sahibi, son dakika bilgilerini (*altbölüm 9.3.8.2’ye bakınız*) göz önünde bulundurarak, sunulan verilerin kısa bir analizini ve ardından dönem içinde toplanan verilerin önemine ilişkin kendi değerlendirmesini sunmalıdır. Ruhsat sahibi ayrıca kümülatif deneyimleri incelemeli ve aşağıdaki konularla ilgili yeni bilgilere dikkat çekmelidir:

- listelenen advers etkilerin özelliklerinde bir değişiklik (*örn. şiddet, sonlanım, hedef kitle vb*)
- kümülatif raporların ışığında, ciddi listelenmemiş advers etkiler,
- ciddi olmayan, listelenmemiş advers etkiler,
- listelenmiş advers etkilerin raporlama sıklığında artış ve verilerin, advers etki oluşumunda ciddi bir değişikliğe işaret edip etmediği hakkında görüşler.

Rapor aynı zamanda, aşağıdaki konularla ilgili her türlü yeni güvenlik konusunu (*yeni bilgi yok ise bulunmadığını*) da belirtmelidir:

- ilaç etkileşimleri
- doz aşımı deneyimleri ve tedavisi
- ilaç suiistimali veya yanlış kullanımı
- hamilelik veya emzirme döneminde yaşanan pozitif veya negatif deneyimler

- özel hasta gruplarında yaşanan deneyimler (*örneğin çocuklar, yaşlılar, organ yetmezliği*)
- uzun süreli tedavilerin etkisi.

Yukarıda sıralanan hususları içeren genel güvenlik değerlendirmesi tercihan Türkçe olarak sunulmalıdır.

9.3.10 Risk Yönetimi

9.3.10.1 Risk Yönetimi Programı

Ruhsat sahibi, ürüne özgü bir risk yönetimi programı uygulamaktaysa, sözkonusu programı bu bölümde anlatabilir.

9.3.10.2 Diğer risk yarar analiz raporları

PGGR'ndan ayrı olarak, geniş kapsamlı bir ilaç güvenliği veya risk-yarar analiz özeti (*örn. Tüm endikasyonların gözden geçirildiği*) bu bölümde yer almalıdır.

9.3.11 Sonuç

- hangi güvenlik verilerinin, daha önceki kümülatif deneyimlerle ve referans güvenlik bilgisiyle (FÇGB) uyumlu olmadığını belirtmeli;
- önerilen veya başlatılan işlemleri belirtmeli ve açıklamalıdır.

KÜB'ni değiştirme kararını veren ruhsat sahibi, PGGR ile aynı zamanda varyasyon başvurusunu da vermeli veya bunun mümkün olmadığı durumlarda, başvuru için bir zaman çizelgesi belirtmelidir.

9.4 PGGR köprü özet raporunun içeriği

Özet rapor, PGGR'nda mevcut olan bilgileri tekrarlamamalıdır. Eğer gerekli ise, başvuru sahibi uygun PGGR'larının ilgili bölümlerine atıfta bulunmalıdır. Köprü özet raporunun formatı, alışıldık PGGR formatı'nın aynı olmalı ama içeriği, ekteki PGGR'larındaki bilgilerin topluca gözden geçirilip özetlenmesi şeklinde olmalıdır. Köprü özet raporu, aşağıdakileri içermelidir:

1. Kapsadığı döneme ait -ilaca maruz kalan- tahmini hasta sayısı
2. Organ sınıfı, ciddiyet ve listelenmişliğe göre düzenlenmiş kümülatif özet cetvelleri;
3. Tüm dönem içinde ortaya çıkmış, çözülmüş veya hala bekleyen güvenlik konularının genel bir özeti.

BÖLÜM V

Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları

10. Firma Sponsorlu Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları

10.1 Kapsam

Bu bölüm ruhsatlandırılmış ilaçların güvenliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen tüm firma sponsorlu çalışmaları kapsamaktadır. Buna, ilacın sponsor firma tarafından tedarik edildiği ve ilacın hem genel uygulamada hem de hastane ortamında normal olarak yazıldığı çalışmalar dahildir.

Ruhsatlandırılmış ilaçların güvenliğinin değerlendirilmesi amacıyla çok çeşitli veri toplama yöntemleri kullanılabilir. Kullanılan çalışma biçiminin, belli ürünler ve tehlikelere göre biçimlendirilmesi gereği bilindiğinden, bu kılavuz, çok farklı durumlarda uygulanacak temel ilkeleri tanımlamaktadır. Bu alandaki çalışma yöntemleri hala gelişmektedir ve bu nedenle bu bölümdeki düzenlemeler, ürün güvenliği değerlendirmesindeki gelişmeleri yansıtmak amacıyla, yeniden gözden geçirilecektir.

Bu bölüm, bilinen bir güvenlik konusunun araştırılmakta olduğu ve/veya çalışmaya dahil edilen hasta sayısının, ürün(ler)le ilgili mevcut güvenlik verisine önemli katkıda bulunacağı çalışmalarla ilgilidir. Ruhsatlandırılmış bir ürünle ilgili çalışma yürütülürken, beklenmedik bir biçimde, normalde bu kılavuzun kapsamı dışında kalan bir tehlike saptanabilir. Bu durumda, ruhsat sahibi ile Ürün Güvenliği Sorumlusunun, derhal İEGM'yi bilgilendirmesi ve ara dönemlerde ve çalışma bitiminde, ilerleyişe ilişkin kısa bir rapor sunması gereklidir.

Bir ürün piyasaya sürüldükten sonra gerçekleştirilen, örneğin yeni endikasyonları, yeni uygulama yöntemlerini veya yeni kombinasyonları araştıran klinik araştırmalar yeni tıbbi ürünlerle ilgili araştırmalar olarak kabul edilmekte olup, bu bölümdeki kılavuzun kapsamında değildir.

Bir çalışmanın, bu bölümdeki kılavuzun kapsamına girip girmediğine dair şüphelere yer vermemek için, firma tasarlanan protokolü, Bakanlıkla görüşmelidir. Bu konuda Bakanlıkça düzenlenen çalışma esaslarına harfiyen uyulmalıdır.

10.2 Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları'nın kapsamı ve amaçları

Ruhsatlandırma sonrası çalışmaları, daha önce tanınmayan güvenlik konularının (hipotez oluşturulması) belirlenmesi, olası tehlikelerin araştırılması (bir nedensellik bağlantısını kanıtlamak amacıyla hipotezin test edilmesi) veya pazarlama koşullarındaki bir tıbbi ürünün beklenen güvenlik profilinin onaylanması amacıyla gerçekleştirilebilir. Bu çalışmalar, saptanan advers etkilerin ölçülmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla da yürütülebilir.

Aşağıdaki durumlarda, bu tür çalışmalar uygun görülmektedir:

- alışılmışın dışında kimyasal yapıya veya etki mekanizmasına sahip bir ilaç için,
- hayvanlardaki bir toksik etkinin klinik ilişkisi ile ilgili belirsizlik varsa,

- güvenlik profili ile ilgili bir belirsizlik varsa,
- klinik araştırmalarda belirlenen advers etkilerin daha iyi ölçülmesi ve risk faktörlerinin açıklanmasına ihtiyaç duyuluyorsa,
- bir uzmanın takip etmesi gereken çok spesifik bir kullanım söz konusu ise.

Burada en uygun yöntem, gözleme dayalı kohort çalışmalarını, olgu gözetim veya olgu kontrol çalışmaları dahil olmak üzere, çok farklı çalışma biçimleri olabilir. Ruhsatlandırılmış ürünlerin güvenliğinin değerlendirilmesinde, sistematik tedavi dağıtımını içeren klinik araştırmalar (örn. rastgeleme) de kullanılabilir. Bu tür klinik araştırmaların ilgili mevzuata uygun yürütülmesi gerekmektedir.

Kullanılacak çalışma düzeni, çalışmanın amaçlarına bağlıdır. Bu amaçlar, çalışma protokolünde açıkça belirtilmelidir. Araştırılacak her türlü güvenlik konusu protokolde belirtilmeli ve bu konular, önerilen yöntemlerin hedefi olmalıdır.

10.3 Çalışma biçimleri

10.3.1 Gözleme dayalı kohort çalışmaları

Hastalara, normal tıbbi uygulamada kullanılabilecek ilaçların dışında ilaçlar yazılmamalıdır. Bir çalışmanın, gözleme dayalı olarak kabul edilebilmesi için, hekim üzerinde herhangi bir kısıtlama veya normal klinik uygulamalar üzerinde herhangi bir etki bulunmamalıdır.

İncelenen popülasyon, mümkün olduğunca genel kullanıcı popülasyonu temsil etmeli ve çalışmanın amaçları gereği özel bir hedef popülasyonun bulunduğu durumlar hariç (örneğin yaşlılarla ilgili bir çalışma), özellikle seçilmemelidir. Kapsam dışı bırakılma kriterleri, KÜB’nde belirtilen kontrendikasyonlarla sınırlı olmalıdır. Bu işlemleri takip eden çalışmalarda, çalışmaya katılan hekimlere, kullanılan tüm ürünlerle ilgili KÜB verilmelidir.

Gözleme dayalı kohort çalışmaları normalde, uygun karşılaştırmalı grubu/grupları içermelidir. Karşılaştırmalı grup(lar), çalışma ürünü ile ilgili hastalık /endikasyon(lar)a sahip hastaları içerecektir ve bu hastalar genellikle alternatif ilaç veya yöntemlerle tedavi edilecektir.

Bir ürünü reçeteleme kararı, o hastayı çalışmaya dahil etme kararından açıkça ayırt edilmelidir. İlacı kullanma nedeni, ilacı yazan hekim tarafından, çalışma belgeleri arasında yer alan hasta kayıtlarına işlenmelidir.

Protokolde, tek bir hekim tarafından giriş yapılabilecek asgari ve azami hasta sayısı belirtilmelidir.

10.3.2 Olgu kontrol çalışmaları

Olgu kontrol çalışmaları genellikle retrospektif yürütülür. Karşılaştırma, incelenen hastalığın/olayın bulunduğu ve ilaca maruz kalmış olgular ile uygun kontrol grupları arasında yapılır. Çalışma, yanlılık gibi çalışmanın bilimsel sonuçlarını etkileyebilecek faktörler hesaba katılarak tasarlanmalıdır.

10.3.3 Olgu gözetimi

Olgu gözetiminin amacı, bazıları ürünle ilgili olabilecek hastalıklara sahip hastaların incelenmesi ve bu hastalarda ürün kullanımının araştırılmasıdır. Bu tür çalışmalara sponsor olan ruhsat sahipleri, olayların raporlanmasına ilişkin en uygun düzenlemelerin belirlenmesi amacıyla özellikle ilgili idari otoritelerle yakın iletişim içinde olmalıdır.

10.3.4 Klinik araştırmalar

Bazen advers etki mekanizmalarını açıklamak ve önlem yollarını belirlemek amacıyla, özel (örn; farmakokinetik, farmakodinamik veya farmakogenetik) klinik araştırmaların yapılması gerekir. Geniş kapsamlı klinik araştırmalar, ruhsatlandırma sonrası güvenlik konularının araştırılmasında da yararlı olabilir. Bu tip çalışmalarda rastgeleme yapılabilir, ancak diğer açılardan, hastaların mümkün olan en normal koşullarda incelenmeye çalışılması gerekmektedir. Kapsam dışı bırakılma kriterleri, çalışmanın amaçları ile özellikle ilgili değilse, KÜB'nde belirtilen kontrendikasyonlarla sınırlı olmalıdır. Klinik araştırmalar İyi Klinik Uygulamalar (İKU) prensiplerine uygun olmalıdır. Girişimsel nitelikteki klinik araştırma özelliklerine sahip ruhsatlandırma sonrası çalışmaların ilgili mevzuat doğrultusunda gerçekleştirilmesi gerekir.

10.4 İEGM ile ilişkiler

Ruhsatlandırma sonrası çalışma öneren ruhsat sahipleri, protokol taslağını erken bir evrede, İEGM ile ve bağımsız uzmanlarla görüşmelidir.

İnceleme gerektirebilecek özel güvenlik konularına özellikle dikkat edilmelidir. İlgili ulusal hukuki gerekler, mevzuat ve kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışma başlamadan önce, çalışmanın amaç ve hedeflerini, (istatistiki analiz ve örnek büyüklüğünün açıklaması dahil) kullanılacak yöntemleri ve tutulması gereken kayıtları açıklayan bir protokol yapılmalıdır. Ruhsat sahibi, protokolü ve önerilen hekim yazışmalarını, planlanan çalışma başlangıç tarihinden en az bir ay önce İEGM'ne sunmalıdır. Çalışmanın yürütülmesi sorumluluğu, sponsor olan ilaç firmasında olacaktır.

Ruhsat sahibi, çalışmanın başladığını bildirmeli ve normalde altı ayda bir veya otoritelerce istendiği şekilde, çalışmanın gelişimi hakkında kısa bir rapor sunmalıdır.

Kohort çalışmalarında, Bakanlığa sunulacak gelişme raporları en az aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- Çalışmaya uygun olarak belirlenen hasta sayısı, girişı yapılan ve takip edilen hastalarla ilgili cetveller,
- Çalışma konusu olan ürünün, hasta-yıl veya ay veya gün cinsinden toplam maruziyet tahmini,
- Çalışmayı tamamlayan tüm hastaların durumu, (örneğin tedavide/tedavi kesildi,öldü, takibi yapılmadı)
- Çalışma sırasında tedavinin kesilmesinin nedenlerini gösteren cetvel,
- Tüm ciddi advers olaylarının tablosu (sayısal ve ayrıca sıralama listesi şeklinde).

Birden fazla çalışma ürünü varsa, veriler her ürün için ayrı ayrı raporlanmalıdır.

Genellikle, sadece yukarıda listelenen veriler dahil edilmelidir. İEGM raporu inceledikten sonra ek bilgiler isteyebilir.

Şüpheli advers etkilerin raporlamasına ilişkin olağan idari gerekler yerine getirilmelidir. Ruhsat sahipleri, ciddi şüpheli advers etkiler hakkında kendilerine bildirimde bulunulmasını sağlamalı ve bilginin kendilerine ulaşmasından sonra en geç onbeş gün içinde bu etkileri ilgili birime (Klinik Araştırmalar için Klinik Araştırmalar Birimine, Gözlemsel Çalışmalar için Gözlemsel Çalışmalar Birimine) raporlamalıdır. Araştıran kişi tarafından advers etki olduğundan şüphelenilmeyen, ciddi olmayan advers etkiler ve olaylar tek tek raporlanmamalı, nihai raporda özetlenmelidir. Ruhsatlandırma sonrası çalışmalar sırasında ortaya çıkan ciddi advers etkilere ilişkin raporlar, PGGR'na dahil edilmelidir. Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliği Sorumlusu, ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarıyla ilgili bilgiler dahil, tıbbi ürünün yarar-risk değerlendirmesine ilişkin diğer tüm bilgileri TÜFAM' ne bildirmelidir.

Çalışmanın nihai raporu, çalışmanın tamamlanmasını takip eden 3 ay içinde İEGM'ne gönderilmelidir. Bunun tam bir rapor olması tercih edilmektedir ancak, çalışmanın bitiminden sonra 3 ay içinde kısa bir ön rapor, daha sonra 6 ay içinde tam raporun gönderilmesi de kabul edilebilmektedir. Ruhsat sahipleri, nihai raporların içeriğini, *İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna* göre hazırlamalıdır.

Çalışmaların özel ihtiyaçlarına göre uyarlamalar yapılması gerekebilir.

10.5 İlaçların tanıtımı

Ruhsatlandırma sonrası çalışmalar, ilaçların kullanımını tanıtmak amacıyla planlanmamalı veya yürütülmemelidir.

Firma temsilcileri, tanıtım faaliyeti olarak görülebilecek çalışmalara katılmamalıdır.

10.6 Hekim katılımı

Hekimin görev şartlarına bağlı olarak, harcanan fazladan süre ve oluşan giderler karşılığında, ulusal olarak kabul edilmiş bir ücret skalası çerçevesinde doktora ödeme önerilebilir.

Bir hekime ruhsatlandırma sonrası bir çalışmaya katılım kararını etkileyecek ölçüde teşvik önerilemez, talep edilemez, verilemez.

10.7 Etik konular

Mümkün olan en yüksek profesyonel uygulama ve gizlilik standartları sağlanmalı ve verilere ilişkin ulusal yasalara uyulmalıdır. Hastanın gizlilik hakkı en önemli konudur. Çalışma belgelerinde yer alan hasta kimliği gizlenmeli, sadece yetkili kişiler, veri doğrulama prosedürleri bu tür detayların incelenmesini gerektiriyorsa, tanımlanabilir kişisel detaylara erişebilmelidir. Tanımlanabilir kişiler detaylar her zaman gizli tutulmalıdır. (*İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu*'na da bakınız)

Bilgilerin, kişisel tıbbi kayıtlardan bulunması sorumluluğu, hastadan sorumlu tıbbi görevli(ler)dedir. Bu tür bilgiler, sponsor tarafından atanan ve bundan sonra bu bilgilerin kullanımından sorumlu olan tıbbi görevliye yönlendirilmelidir.

BÖLÜM VI **Değerlendirme**

11. Ruhsatlandırma Sonrası Dönemde Sürdürülen Farmakovijilans Değerlendirmesi

Bir tıbbi ürün için ruhsat verilmesi, belgenin verildiği tarihteki mevcut bilgiler ışığında, ürünün, KÜB'nde tanımlanan şartlar altında tatminkar bir yarar-risk dengesi olduğuna işaret etmektedir.

Ürün, ruhsatlandırma sonrası dönemde klinik araştırmalardan farklı bir ortamda ve daha büyük bir kitle tarafından kullanılacaktır. Ürünün yarar veya riskini etkileyebilecek daha fazla yeni bilgi ortaya çıkacaktır. Bu bilgilerin değerlendirilmesi, gerek ilaç firmaları, gerekse idari otoriteler için, devamlılık gösteren bir süreçtir.

Hem ruhsat sahipleri, hem de idari otoriteler, aşağıdaki sorumlulukları yerine getirebilmek için ilgili tüm bilgileri takip etmelidirler:

- yarar-risk dengesini etkileyen yeni kanıtlar karşısında uygun işlemin yapılmasını sağlamak,
- sağlık mesleği mensuplarını ve hastaları, ruhsatlandırılmış ürüne ilişkin değişiklikler hakkında doğrudan iletişim yoluyla bilgilendirmek.

Bir tıbbi ürünün toplam yarar-risk değerlendirmesini etkileyebilecek, yeni veya değişen bilgiler elde edildiğinde, ruhsat sahibi, İEGM'ni derhal bilgilendirmelidir.

11.1 Yarar-risk değerlendirme ilkeleri

Toplam yarar-risk değerlendirmesi, aşağıda belirtilen tüm yararları ve riskleri dikkate almalı ve dengelemelidir. Yarar-risk değerlendirmesi, sonuçları ve yapılacak işlemleri etkileyebilecek her endikasyon için ayrı olarak gerçekleştirilmelidir.

11.1.1 Yarar değerlendirme

Yeni veya değişen bir tehlike belirlendiğinde, mevcut tüm veriler kullanılarak tıbbi ürünün yararının tekrar değerlendirilmesi önemlidir. Bir tıbbi ürünün yararı, ürünün kullanımı sonucu hastalığın ağırlığının azalması olarak görülebilir. Yarar, üç parametreden oluşmaktadır:

- (1) tıbbi ürünün hastalığı ne derecede tedavi ettiği veya düzelttiği veya semptomları hafiflettiği,
- (2) cevap verici oranı,
- (3) tedaviye cevap verme süresi.

Ürünün yararlarının değerlendirilmesini etkileyebilecek, yanlış kullanım veya klinik uygulamada uyunc seviyesine ilişkin her türlü mevcut bilgi de dikkate alınmalıdır. Farklı yarar kanıtlarının niteliği göz önünde bulundurulmalıdır. Etkililik ve yarar, mümkün olduğunca, risklerle karşılaştırılabilir şekilde kantitatif olarak ifade edilmelidir.

11.1.2 Risk değerlendirmesi

Risk değerlendirmesi, ürünü kullanan kitledeki ürün güvenlik tehlikelerinin belirlenmesi, teyid edilmesi, (risk determinantlarının belirlenmesi dahil) özelliklerinin tanımlanması ve sayısallaştırılmasını gerektiren aşamalı bir süreci içermektedir. Riskin toplam değerlendirmesi, aşağıdakiler dahil, ilgili tüm bilgileri dikkate almalıdır:

- ulusal ve uluslararası spontan advers etki raporları,
- firmanın sponsor olduğu veya olmadığı gözlemsel ve deneysel klinik çalışmalardan elde edilen advers etki verileri,
- in vitro ve in vivo laboratuvar deneyleri,
- dünya çapındaki bilimsel literatür,
- konjenital anomaliler/doğum kusurlarına ilişkin kayıtlar,
- farmasötik kalite konusundaki araştırmalar,
- satış ve ürün kullanımına ilişkin veriler.

Bir tıbbi ürünün toplam yarar-riskini etkileyebilecek veya etkileşme ihtimali olan olası ürün güvenlik tehlikeleri saptandığında, ruhsat sahibi uygun çalışmalar önermelidir. Bu çalışmalar, incelenen hastalar için kabul edilemez bir risk teşkil etmemek kaydıyla, sözkonusu tehlikelerin yapısını ve oluşum sıklığını detaylı olarak araştırmalıdır.

Risk değerlendirmesinde belirtilmesi gereken önemli konular şunlardır:

- nedensellik ilişki kanıtları,
- ciddiyet,
- mutlak ve göreceli sıklık,
- Koruyucu önlemler alınmasını sağlayabilecek risk etkenlerinin varlığı.

Farklı risk türlerinin niteliği göz önünde bulundurulmalıdır.

11.1.3 Yarar-risk değerlendirmesi

Mümkün ise, hem yararlar hem de riskler, mutlak terimlerde ve farklı tedavilerde karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Risk derecesinin kabul edilebilir olarak değerlendirilmesi, tedavi edilen hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Örneğin:

- Yüksek ölüm oranına sahip bir hastalığın tedavisinde, tedaviye ilişkin yararların daha fazla olduğu kanıtlanıyorsa, ciddi advers etki riskinin yüksek olması kabul edilebilir.
- Kronik hastalıklarda veya sakat bırakan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlarda, yaşam kalitesinde veya prognozda önemli bir düzelme varsa, risk bir dereceye kadar kabul edilebilir.
- Temel yararın, diğer açılardan sağlıklı olan bireylerin önemsiz hastalıklarına ilişkin semptomların hafifletilmesi olduğu durumlarda veya bireylerin sadece kendi iyilikleri için değil aynı zamanda toplumun da iyiliği için tedavi gördükleri durumlarda (Örn; aşular) güvenlik standartları çok yüksek olmalıdır.

11.2 Yarar-risk dengesinin geliştirilmesi

Ruhsat sahibi, bir ürünün mümkün olduğunca yüksek yarar-risk dengesine sahip olmasını ve tedavi gören kitlede, bir tıbbi ürünün advers etkilerinin yararlarından fazla olmamasını sağlamaya çalışmalıdır. Bir tıbbi ürünün yarar-risk profili, tek başına değerlendirilemez; aynı hastalıkla ilgili diğer tedavilerle karşılaştırılmalıdır.

Yarar-risk dengesi, yararları artırarak veya risk faktörlerini minimize ederek (örneğin, özellikle tehlikede bulunan hastalarda kullanımı kısıtlayarak, dozajı düşürerek, tehlikedeki hastaları saptamak için tedavi öncesi testler uygulayarak, geri döndürülebilir tehlikelerin erken teşhisini sağlamak için tedavi sırasında yakın takip yaparak) risklerin azaltılmasıyla geliştirilebilir. Bir ürünün yarar-risk dengesini geliştirmeye yönelik tedbirler önerilirken (örneğin yarar sağlanacağı çok muhtemel olan bir hasta grubunda veya başka alternatifin bulunmadığı durumlarda, ürünün kullanımını sınırlayarak) bu önlemlerin, normal kullanım koşullarındaki fizibilitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çerçevede alınabilecek bazı önlemler aşağıda sıralanmıştır:

1. Endikasyonlar, dozaj önerileri, kontrendikasyonlar, uyarılar veya advers etkiler konularında ruhsatının değiştirilmesi ve bunun sonucunda:
 - Ruhsat ile uyumlu olacak şekilde KÜB'nin ve hasta kullanım kılavuzu değiştirilmesi;
 - tanıtım materyallerinin değiştirilmesi.
2. Önemli güvenlik bilgilerinin, sağlık mesleği mensuplarına doğrudan ulaştırılması (*örneğin mektup ve/veya bülten aracılığı ile*)

Yeni önemli güvenlik konuları ortaya çıktığında ruhsat sahipleri riski karşılayan yeni acil güvenlik tedbirleri (*kısıtlamalar*) almalıdırlar. Bu tedbirler, derhal TÜFAM ile görüşülmelidir. Geçerli bir başvuruyu takiben otoriteden bir itiraz gelmezse, acil güvenlik tedbirleri duyurulabilir ve konuyla ilgili değişiklik başvurusu (*varyasyon*) gecikmeden İEGM'ne gönderilir. Acil güvenlik tedbiri, İEGM tarafından da başlatılabilir. Değişiklik başvurusu, acil güvenlik kısıtlamasının başlamasından sonra en geç 15 gün içinde yapılmalıdır.

KÜB'nde yer alan güvenlik bilgilerinde önemli bir değişiklik söz konusu ise, ilgili sağlık mesleği mensuplarına derhal bilgi ve yeni KÜB verilmelidir. Hasta kullanım kılavuzu kitapçığı da güncellenerek ürünle birlikte kullanıma sunulmalıdır

11.3 Bir ürünün, risk-yarar gerekçeleri ile piyasadan çekilmesi

Dünyanın herhangi bir yerinde herhangi bir gerekçe ile ürünün piyasadan çekilmesi durumunda, İEGM hemen haberdar edilmelidir.

Toplam yarar-risk dengesi, kabul edilemez olarak değerlendiriliyorsa, tıbbi ürün ruhsatının askıya alınması ve ilgili sağlık mesleği mensuplarının bilgilendirilmesi gereklidir.

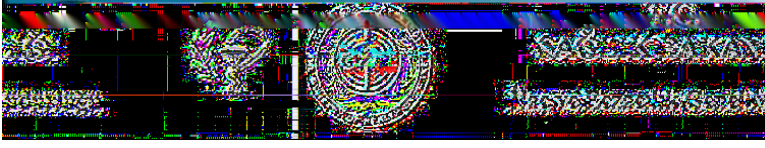
Bu işlem, gönüllü olarak ruhsat sahipleri tarafından gerçekleştirilebilir. İEGM'nin tasarlanan işlemde çok önce bilgilendirilmesi gereklidir.

Ürünün normal kullanım koşullarında zararlı olduğu ispatlanmışsa, kamu sağlığının korunması amacıyla İEGM ruhsatı askıya alabilir veya iptal edebilir.

11.4 İletişim

Kamu bildirimlerinin, sağlık mesleği mensuplarına hitaben yazılan mektupların ve ruhsat sahibinden sağlık mesleği mensuplarına, hastalara ve kamuya gönderilen diğer yazışmaların içeriği, her zaman İEGM ile birlikte kararlaştırılmalı ve bu yazışmaların dağıtımına ilişkin zaman izelgesi, ilgili yetkili birimlerle belirlenmelidir. Bilgi dağıtım prosedürü, bilginin İEGM'ne sağlık mesleği mensupları, hastalar ve kamudan daha geç aktarılmamasını sağlamalıdır.

Ek 1
ADVERS ETKİ BİLDİRİM FORMU



ADVERS ETKİ
BİLDİRİM FORMU
TÜRKİYE FARMAKOVİJİLANANS MERKEZİ

A. HASTAYA AİT BİLGİLER						2. Ciddiyet Kriteri			
1. Hastanın Adı ve Soyadının Baş Harfleri:		2. Doğum Tarihi:		2a. Yaş:	3. Cinsiyet	4. Boy: ____ cm	5. Ağırlık: ____ kg		
		Gün	Ay	Yıl	<input type="checkbox"/> Kadın				
					<input type="checkbox"/> Erkek				
B. ADVERS ETKİ (LER)						(Uygun olanı işaretleyiniz)			
1. Advers Etkiyi Tanımlayınız			Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	Sonuç	<input type="checkbox"/> Ölüm			
					<input type="checkbox"/> İyileşti/Düzelde	Gün Ay Yıl			
					<input type="checkbox"/> İyileşiyor/Düzeliyor				
					<input type="checkbox"/> Sekel Bırakarak İyileşti /Düzelde	<input type="checkbox"/> Hayatı Tehdit Edici			
					<input type="checkbox"/> Devam Ediyor	<input type="checkbox"/> Hastaneye Yatışa Sebep Olma ve/veya Yatış Süresini Uzatma (...gün)			
					<input type="checkbox"/> Ölümle sonuçlandı	<input type="checkbox"/> Kalıcı veya Belirgin Sakatlığa veya İş göremezliğe Neden Olma			
					<input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Konjenital Anomali ve/veya Doğum Kusuru			
					<input type="checkbox"/> Diğer	<input type="checkbox"/> Diğer			
3. Laboratuvar Bulguları (Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl)						Hasta öldü ise ölüm nedeni:			
4. İlgili Tıbbi Öykü / Eş Zamanlı Hastalıklar: (Örneğin: Allerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon...v.b) Konjenital anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son mensturasyon tarihini de belirtiniz. (Gün / Ay / Yıl)						Otopsi yapıldı mı?			
						<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır			
						(Evet ise ilgili dökümanı ekleyin.)			
C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN(LER)									
1. Şüpheli Edilen İlacın Adı:	2. Veriliş Yolu:	3. Günlük Doz:	4. İlaça Başlama Tarihi (gün/ay/yıl)	5. İlacın Kesildiği Tarih (gün/ay/yıl)	6. Endikasyon:	7. İlaç kesildi mi?	8. İlaç kesilince veya doz azaltılınca advers etki azaldı mı?	9. İlaç Yeniden Verildi mi?	10. İlaç Yeniden Verilince Advers Etki Tekrarladı mı?
			İlaça Devam Ediliyorsa DEVAM Yazınız, Bilinmiyorsa Kullanım Süresini Veriniz.			<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor
						<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor
						<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor
11. Eş Zamanlı Kullanılan İlaç(lar): (Oluşan Advers Etkinin Tedavisi için Kullanılanlar Hariç)						12. Diğer Gözlemler ve Yorum: (Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünün Kalitesi ile İlgili Bir Sorundan Şüpheli Ediliyor ise, Lütfen Şüpheli Edilen Ürünün Seri Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Belirtiniz.)			
13. Advers Etkinin Tedavisi: (tedavi için kullanılan ilaçlar ve kullanım tarih (gün/ay/yıl) leriyle birlikte)									
D. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER			E. RUHSAT/İZİN SAHİBİNE AİT BİLGİLER (Yalnızca ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulacaktır):						
1. Adı, Soyadı :		2. Meslek :		1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı :			1a. İletişim Bilgileri:		
		3. Tel. No:					Tel:		
							Faks:		
4. Adresi :		5. Faks :		2. Ürün Güvenliği Sorumlusunun Adı ve Soyadı:			Adres:		
		6. E-posta:					2a. Tel:		
							Faks:		
							E-posta:		

7. İmza :	8. Rapor firmaya da bildirildi mi? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	2b. Adresi:	2c. İmzası:
9. Rapor Tarihi:	10. Rapor tipi: <input type="checkbox"/> İlk <input type="checkbox"/> Takip	3. Ruhsat/İzin Sahibinin rapor numarası:	7. Rapor Kaynağı : <input type="checkbox"/> Türkiye Dışı <input type="checkbox"/> Tüketici <input type="checkbox"/> Gözlemsel Çalışma <input type="checkbox"/> Literatür <input type="checkbox"/> Sağlık mesleği mensubu a)Hekim b)Eczacı c)Diş Hekimi d)Hemşire <input type="checkbox"/> Kurum <input type="checkbox"/> Kurum dışı <input type="checkbox"/> Ruhsat sahibi Diğer _____
	11. Medikal Kayıt No:	4. Ruhsat/İzin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:	
		5. Raporun TÜFAM'a bildirilme Tarihi:	
		6. Rapor tipi: <input type="checkbox"/> İlk <input type="checkbox"/> Takip	

e-posta: TUFAM@saglik.gov.tr ; faks: 0(312)309 71 18 ; tel:0(312) 309 53 97;Formu mümkün olduğunca tam doldurunuz. ; Forma sayfa ekleyebilirsiniz.

**Ek 2
CIOMS FORMU**

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			B-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> IF THREATENING
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
7 - 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

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

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

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

Ek 3
Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları
Tablo 3.1-3.3

Tablo 3.1:
Bireysel Olgu Öykülerinin tek tek sunumu
(Kapsamlı açıklama için Altbölüm 1.4.3.6'e bakınız)

Kaynak	Olgunun Türü	Sadece Özet Cetveli	Sıralama Listesi ve Özet Cetveli
1. Doğrudan ruhsat sahibine yapılan raporlamalar -Spontan advers etki raporları* -Çalışmalar ve erken ilaç erişim programları	C	-	+
	CD LM	-	+
	CD L**	+	-
	C İ	-	+
2. Literatür	C	-	+
	CD LM	-	+
3. Diğer Kaynaklar -İdari otoriteler - Kontratlı ortaklar -Sicil kayıtları	C	-	+
	C	+	-
	C	+	-

* Tıbben teyid edilmemiş raporlar, sadece İEGM'nin talebi halinde, sıralama listesi ve/veya özet cetveli olarak PGGR'na eklenmelidir.

** Sıralama listesi, sadece İEGM'nin talebi halinde PGGR'na eklenmelidir.

C = Ciddi

L = Listelenmiş

İ = Araştırmacı veya sponsor tarafından ürünle ilişkili olduğu düşünülen

CD = Ciddi Değil (Ciddi Olmayan)

LM = listelenmemiş

Tablo 3.2:

Özet Cetveli Örneği**
Terim Bazında (Bulgular, Semptomlar ve Tanı), Spontan (Tıbben Teyit Edilmiş) Klinik Araştırmalar ve Literatür Olgularından Elde Edilen Rapor Sayısı: Tüm Ciddi Advers Etkiler

* listelenmemiş advers etki anlamına gelmektedir.

Vücut sistemi/ advers etki terimi	Spontan/İdari otoriteler	Klinik Araştırmalar	Literatür
CNS			
halüsinasyonlar*	2	0	0
vb.	-----	-----	-----
vb.			

Ara toplam			
CV			
vb.			
vb.			
-----	-----	-----	-----
Ara toplam			
vb...			
TOPLAM			

Cetvelleştirilen terimleri temsil eden hasta-olgu sayısı, bir dipnot olarak (veya başka bir yerde) belirtilmelidir. (örneğin: x-spontan/idari, y-klinik araştırma, z-literatür olguları)

** Bu tablo, karar hakkı ruhsat sahibinde olan farklı olası veri sunumlarına sadece bir örnektir(örneğin, ciddi ve ciddi olmayan etkiler aynı veya farklı tabloda gösterilebilir, vb.)

Tablo 3.3:

Sıralama Listesi Örneği

RUHSAT SAHİBİ NO	ÜLKE	KAYNAK	YAŞ/ CİNSİYE T	GÜNLÜK DOZ mg/gün	ETKİNİN BAŞLANGIÇ TARİHİ Veya etkinin başlamasına kadar geçen süre	TEDAVİ TARİHLERİ veya tedavi süresi	ETKİNİN TANIMI	SONUÇ	SONUÇLA İLGİLİ YORUM

Ek 4
PGGR sunum şablonu

<Seri numarası> **PERİYODİK GÜVENLİK GÜNCELLEME RAPORU**
ilgili

ETKİN MADDE(LER):<Ad(lar)>
ATC KODU/KODLARI: <Kod(lar)>

KAPSANAN TIBBİ ÜRÜNLER:

Tıbbi Ürünün Adı	Ruhsat Numarası	Ruhsat Tarihi (AB Doğum tarihini belirtiniz)	Ruhsat Sahibi
◇	◇	◇	◇

DÜNYA RUHSAT TARİHİ(DRT): <Tarih>

RAPORUN KAPSADIĞI DÖNEM:

<Tarih> den <Tarih>e (Veri kilit noktası)

BU RAPORUN TARİHİ:

<Tarih>

CİLT: <Sayı>/ <Toplam cilt sayısı>

DiĞER BİLGİLER:

<Ruhsat sahibinin isteğine bağılı olarak, diğere belirleyici veya açıklayıcı bilgiler >

BİR SONRAKİ RAPORUN VERİ KİLİT NOKTASI:

<Tarih>

RUHSAT SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ:

<Ad>

<Adres>

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN GÜVENLİLİĞİ SORUMLUSUNUN ADI VE İLETİŞİM BİLGİLERİ:

<Ad>

<Adres>

<Telefon numarası>

<Faks numarası>

<E-posta adresi>

İMZA: <İmza>

SERİ NUMARALARININ LİSTESİ

<Seri numarası>	<Kapsanan dönem>

DAĞITIM LİSTESİ

<Yetkili otorite>	<Kopya sayısı>