



Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri İçin Farmakovijilans Kılavuzu



Dergimizin “Etekiler” köşesinde, bu sayıda adından sıkça söz edilen “Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri İçin Farmakovijilans Kılavuzu”nu siz okuyucularımıza sunuyoruz.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan bu kılavuzda oldukça önemli 6 bölüm ve ek formlar bulunmaktadır. Kılavuzun tüm içeriği ve ek formlarına Sağlık Bakanlığı’nın internet sitesinden ulaşabilirsiniz:

<http://www.saglik.gov.tr>

<http://www.saglik.gov.tr/extras/birimler/iegm/kalite/Farmakovijilans%20K%C4%B1lavuzu.PDF>

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 Güvenliği Sorumlusu'nun Sorumlulukları
- Bölüm III**
Raporlama
7. Advers Etki Raporlaması
- 7.1 Kapsam
- 7.2 Hızlandırılmış Raporlama Gereklileri
- 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 Gereklileri

- 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 İlaç Erken Erişim Programı/Endikasyon Dışı Kullanım (Şahsi Tedavi İlaçları)
- 8.4.1 İnsani Amaçlı İlaç 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 İlkeler
- 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 gereklileri
- 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'ların 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 Listelerinin 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 Etklilikle ilgili bilgiler
- 9.3.8.2 Son dakika bilgileri
- 9.3.9 Genel güvenlik değerlendirilmesi
- 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 IEGM 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 değerlendirilmesi
- 11.1.2 Risk değerlendirilmesi
- 11.1.3 Yarar-risk değerlendirilmesi

11.2 Yarar-risk dengesinin geliştirilmesi

11.3 Bir ürünün, risk-yarar gereklileri 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 1

Hukuki Dayanak, Amaç, Kapsam ve Tanımlar

1. Amaç

Bu kılavuzun amacı, beşeri tıbbi ürünlerin güvenli şekilde kullanılmalarının sağlanması için advers etkilerin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgili tüm taraflar arasında iritibat kurulması, beşeri tıbbi ürünlerin yol açabileceği zararın en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması, ruhsat sahiplerinin farmakovijilansa ilişkin faaliyetlerini yürütme 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 Resmî 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 hastalaktan 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 hüküm olduğuna işaret eder.

6

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)adres

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.

Değerden 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.

7

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

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

Ciddi advers etki

Ölümle, hayati tehlikeye, hastaneyne 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 suistimale ilişkin ciddi istenmeyen klinik sonuçları da içermektedir.

Bir etkinin, diğer durumlarda ciddi olup olmadığına karar verirken tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Acil hayati tehlike taşımayan veya ölümlerle 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, dozlar, farmakoloji ve ürüne ilişkin diğer bilgilerle ilgili materyalleri içeren belgeyi ifade eder.

8

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

FCVF'nda yer alan ve yerel idari otoritelere özellikle bir değişiklik istediği durumlar hariç, ruhsat sahibinin istelenmeye gereksinim duyduğu tüm ilgili güvenlik bilgilerini ifade eder. FCGB, pazara bulunan ürünlerin periyodik raporlaması esnasında, "istenmemiş" ve "istenmemiş" advers etki ayırımı için referans bilgi niteliği taşır. Ancak, hızlandırılmış raporlamaya yönelik olarak, "beklenen" ve "beklenmeyen" advers etki ayırımının belirlenmesinde kullanılmaz.

İnsani Amacı 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, ruhsatı olmayan ilaç(lar)ın, ilacı geliştirme firma tarafından insani gerekliliklerle 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 araştırmaları değildir. Bu programlarda ilacın etkinliğiyle ilgili bilgi toplanması 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, FCGB ile uyumlu olan advers etkiyi ifade eder.

Listelenmemiş ilaç advers etkisi

FCGB, özellikle şüpheli advers etki olarak belirtilmemiş, niteliği, şiddeti, özgüllüğü ve sonlanımı, FCGB'de yer alan bilgilerle tutarlı olmayan advers etkileri içermektedir. Ayrıca, FCGB'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 Resmî 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 gereklilikleri bahsi geçen ruhsat sonrası çalışma, ruhsat sahibinin haberdar olduğu her türlü ruhsat sonrası çalışma anlamına gelmektedir.

9

Ruhsat /izin Sonrası Güvenlik Çalışması (RSGC)

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

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

Sağlık mesleği mensubu

Şüpheli advers etkilerin raporlanması kapsamında sağlık mesleği mensubu; hekim, eczacı, diş hekimleri veya hemşire olarak tanımlanmaktadır.
(Raporlar, hekim ve diş hekimleri dışındaki sağlık mesleği mensuplarınınca hazırlanmışsa, mümkünse tibben ehliyetli bir kişiden konuyu ilişkin detaylı daha fazla bilgi edinilmelidir.)

Sınav:

Bir advers olay ile beşeri tıbbi ürün arasındaki, bilinmeyen ya da daha önce yeterince dökümanete edilmemiş, muhtemel bir nedensellik ilişkisi ile ilgili raporlanmış bilgiyi ifade eder. (Bir sınavı üretmek için, olayın ciddiyeti ve bildirim kalitesine göre değişimle 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 paylaşılabileceği, 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 TUFAM'ne Advers Etki Bildirim Formu doldurularak veya Formun bulunmaması halinde yazılı olarak bildirilmesi ifade eder.

Veri Kilit Noktası (Veri Kesim Tarihi)

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

10

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 sisteme 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 farmakovijilans sorumluluğu ve bu konuda yeterli formasyona sahip bir hekim veya eczacıyı, beşeri tıbbi ürün güvenliği sorumlusu olarak atadığı kişiyi (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 (TUFAM)'ne bildirmelidir.

Ruhsat/izin sahibi ürün güvenliği sorumlusu olarak atadığı kişilerin 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 Bakanlıkça bildirilir. Bu kişilerin değişimi halinde yerine atanacak kişi(ler), atama tarihinden itibaren en geç yedi gün içerisinde bu maddenin üçüncü fıkrası hükmünde öngörülen şekilde Bakanlıkça 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 sorumluluklarını satış temsilcisi için yapılan düzenlemeler, ruhsatın verildiği tarihte ve daha sonra bu düzenlemelerde değişiklik yapılması takdir edildiğinde açık bir şekilde ve yazılı olarak IEGM'ne bildirmelidir.

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

5.1. Farmakovijilans Birimi

Bir farmakovijilans biriminde bulunması beklenen asgari şartlar aşağıda sıralanmıştır:

11

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 yerince 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 donanım ve bu görevlere 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 Bakanlıkça sunulması zorunludur.

SFHK'nun, yukarıda sıralanan 5 maddede ibaretten taşınması beklenen asgari teknik personel ve teknik donanım 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 Bakanlıkça başvurulur.

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

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

12

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 bilgilerin IEGM'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 yöntemlerini 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 sağlamak,

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

d) Çalışmalar ve bildirimler sonucunda elde edilen bilgileri, TUFAM'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 eğitiminin, Bakanlıkça düzenlenecek ya da onaylanacak eğitimlere ilgili personelin katılımını sağlanmasından sorumludur.

Ürün güvenliği sorumlusu, tüm bu çalışmalar 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 elverişli altyapıyı sağlamalıdır.

BÖLÜM III**Raporlama****7. Advers Etki Raporlaması**

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

13

7.1 Kapsam

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

- Spontan raporlanan şüpheli advers etkiler,
- Ruhsatlandırma sonrası çalışmalarında 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 sunmuş olsa bile, raporlanmalıdır. Hasta ile ilgilenen sağlık mesleği mensubu tarafından ilaçla ilişisiz 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 TUFAM'ne raporladığını kesin olarak biliyorsa, ruhsat sahibi mükerrer bildirimden kaçınmak adına bu etkiyi raporlamayabilir. Eğer yine de raporlamayı tercih ediyorsa, bu durumda raporun daha önceki bir raporun tekrarı olabileceği konusunda TUFAM'ni uyarmalıdır. Bu durumda tekrar edilen raporun tanınmamasına yardımcı olmak için ruhsat sahibinin, mevcut tüm detayları TUFAM'ne vermesi gereklidir. Ruhsat sahibi, daha önce bildirilen advers etkiye dair oluşan ek bilgiyi de TUFAM'ne bildirmelidir.

Ruhsat sahiplerinin, TUFAM'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 hayati tehdit edici advers etkilerde olaya ait takip bilgisinin mümkün olan en kısa sürede ilgili sağlanmış için gerekli her türlü çaba gösterilmelidir.

7.2 Hızlandırılmış Raporlama Gerekliliği

Asgari raporlanabilirlik kriterlerini taşıyan tüm ciddi advers etkilerin, teslim alındıktan sonra en geç 15 gün içinde kayıt ili seri bir şekilde raporlanması gerekmektedir.

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

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

14

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 TUFAM'ne raporlamalıdır.

Ciddi advers etkilerin sıklığında görülen şüpheli artışlar da hızlandırılmış olarak raporlanmalıdır. Sıklık değerlendirilmesinin 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, söz konusu bilginin alınması takiben en geç onbeş gün içinde TUFAM'ne bildirmelidir.

Ruhsat sahibi, bu tür kararların alınmasında rol oynayan, yabancı ülkelerden kaynak alan advers etki raporlarını TUFAM tarafından istenildiğinde derhal sağlamalıdır.

B. Diğer Spontan İlaç Advers Etkileri

Tüm diğer ilaç advers etki raporları, aksi TUFAM 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 maddelerin/maddelelerin 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 yayımlar ile, tebliğ ve posterlerin iletilmesi son derece önemlidir. Yayımlanmış ilgili maddenin bir kopyası, tümünün veya özet kısmının Türkiye tercümesi ile birlikte orijinal dilinde sunulmalıdır.

15

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 Gözlemlenmiş Epidemiyolojik Çalışma) IEGM'deki ilgili birime (Klinik İlaç Araştırmaları Birimi/Gözelemlenmiş Çalışmalar Birimi) hızlandırılmış olarak raporlanmalıdır (İlgili birim, TUFAM ile koordinasyon halinde bilgi paylaşımını gerçekleştirir).

Çalışma ürünlerinden kaynaklandığı düşünülmeyen körlenmiş olgular ve advers olaylar, spontan rapor olarak raporlanmamalıdır. Ciddi beklenmeyen etki görülür olguların kökeni, raporlamadan önce sponsor tarafından kontrol edilir. Beklenen ciddi etkilerin hızlandırılmış olarak raporlanması yoluna, ancak körlüme başka herhangi bir nedenle açılmışsa gidilmelidir. Bunun dışında, körlümlenmiş çalışmalarda ciddi beklenen etki görülür olgular, çalışma sonunda körlüme katkıdan hemen sonra acilen raporlanmalıdır. Ciddi olmayan advers olaylar çalışma sonrası raporlardaki çevrelere dahil edilmelidir, ayrıca raporlanmalarına gerek bulunmamaktadır.

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

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

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 hazırlanış sırasında mevcut olmayan yeni bilgiler, takip raporları halinde hazırlanmalıdır.

7.3 Raporlama formları

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

Aşlar için T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 03.11.2003 tarih ve 2003/127-16513 sayılı ile yayımlananak 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" kullanılmaktadır.

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

16

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) ile raporlanan etki(ler) arasında nedensel bir bağlantı olduğuna şüpheyi düşüncüklerine dair yorum yapabilir. Bu durumda değerlendirilmediği yaparken kullandıkları kriterleri belirtmeleri gereklidir. Bu amaçla Ek II'de yer alan CIOMS I Form'u bildirim formuna ek olarak sunarlar.

A. HASTAYA AIT BİLGİLER:

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

B. ADVERS ETKİYE AIT BİLGİLER:

- 1-advers etkinin tanımı ve şiddeti (Bu tanım yapılırken, mümkün olduğunca *medikal terminoloji kullanılmamalıdır. Pruritus, opne, 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 yazılmamalıdır.)
- 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 (tarifleriyle birlikte)
- 4-İlgili tıbbi öykü/eş zamanlı hastalıklar (Olgunun değerlendirilmesinde yardımcı olacak her türlü ilişki bilgi (Allerji, gebelik, aşırı sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hiperantisyön...) eklenmelidir. Konjenital anomaliler için gebelikte anamnez ilgili tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstruasyon tarihi de belirtilmelidir.)

C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜNLE İLGİLİ BİLGİLER:

- 1-şüpheli tıbbi ürünün ismi, ticari ismi bilinmiyorsa INN ismi,
- 2-veriş yolu,
- 3-günlük doz (mg/kg hesabı ile verilen ilaçlarda veya m³ hesabı ile verilen ilaçlarda gerekli hesaplamalar yapılmalıdır. Kür olarak kullanılan ilaçlarda ilacın kaçınıcı künde advers etki görüldüğü mutlaka bildirilmelidir.)
- 4-ilaca başlama tarihi (gün, ay, yıl olarak bildirilmelidir.)
- 5-ilacın kesildiği tarih (gün, ay, yıl olarak bildirilmelidir. İlacın kullanımını kesilmesiyse DEİAM yazınız. Kesin olarak ilacın hangi tarihlerle kullanıldığı bilinmiyorsa, ancak belli bir zaman süresi verilmişiyorsa (3 hafta, 2 gün gibi) bu süreyi yazınız.)
- 6-ilacın hangi endikasyon için kullanıldığı (ilacın kullanıldığı endikasyonu kullanıma yayılmadan yazınız. Formuların yapımı olduğu bildirimlerde ICD-10'a göre ilacın kullanıldığı hastalığı sınıflandırmaları beklenmektedir. Bu sınıflandırmaya sisteminin kullanıldığı hastanelerde çalışan sağlık mesleği mensuplarının da ICD-10'a göre sınıflandırma yapmaları beklenir.)

17

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

8-ilacın kullanımı bırakıldıysa veya doz azaldıysa advers etkinin azalıp azalmadığına dair bilgi

9-advers etki oluştuğundan sonra ilacın kesilmesini takiben advers etki düzeldikten sonra yeniden ilaca başlanıp başlanmadığı hakkında bilgi (tekrar saptama)

10-ilaca yeniden başlanınca 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 (bilinir/orsas) bildirilmelidir. Aplastik anemi, fibrotik etkilere ve kanser gibi bazı advers etkilere daha uzun süreler dahil ilişkili olabilmektedir. Reçeteye tabii olmayan ürünler, majistral olarak hazırlanmış ürünler, bitkisel ürünler ve diyetle katkı amacı ile kullanılan ürünler de ilgili oldukları ölçüde dahil edilmelidir. İlaç-bezin etkileşimi açısından da etkileşimi muhtemel olan besinlerden de bahsedilmelidir. Eş zamanlı olarak kullanılan ilacın adı, veriliş yeri, günlük dozu, ilaca başlama ve ilacı kesme tarihleri, endikasyona (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 AIT BİLGİLER:

- 1-adi 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 bilinir/orsas TÜFAM tarafından verilmiş olan kayıt numarası yazılmalıdır.)
- 11-medikal kayıt no

E. RUHSAT İZİN SAHİBİNE AIT 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

18

4- ruhsat/izin sahibinin ilk haberdar olma tarihi

5-raporun TÜFAM'ne bildirime 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 olaya ilgili olması,
- Ciddi ve beklenmedik bir etkiye 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 sıklığında ilişkin bilgiler, sıklık tahmini yapılrken 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), hızdlandırılmış raporlama ile ilgili bölümlerde belirtilen gereklerle 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 ülkelere gelebilecek yarar/risk değerlendirilmesini etkileyebilecek bilgiler derhal TÜFAM'ne bildirilmelidir.

Bunun dışında ruhsat başvurusu ile ruhsatlandırma arasındaki dönemde, ürünün klinik çalışmalarında kullandığı durumlar hariç, hızdlandırılmış spontan raporlama gerekli değildir.

8.1.1 Risk/yarar bilgisinde değişiklik oluşturabilecek parametreler:

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

19

- Olasi bir ilişkinin bulunduğu bir dizi advers etki olgusuna ilişkin raporlar,
- Bilinen bir etkinin şiddeti ya da sıklığında değişiklik olduğuna dair şüphelerle bulunduğu durumlarda ilgili advers etki raporları,
- Etiklik profiline değiştirilebilecek çalışmalar.

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

8.2 Gebelik sırasında kullanımla ilgili sonuçların raporlanması

Ruhsat sahiplerinin, sağlık mesleği mensuplarına 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 hızdlandırılmış rapor olarak işlem görmeli ve raporlama gereklerine uygun davranılmalıdır.

Bu olgular ve gebeliklerle anomalliklerle 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 anomallik 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 toplaması sağlayan ruhsatlandırma sonrası faaliyetler yapabilir. Bu tür durumlarda, advers etkilerin ruhsat sahibine raporlanacağı sistematik bir süreç olduğu ve böyle bir süreç olmadıkça çalışmalar arasında bir ayırım yapılmaz. Sadece, belirli bir ilaca ilişkin şüpheli ciddi advers etki olarak raporlanan olaylar hızdlandırılmış raporlamaya tabidir. Raporlama gerekleri, ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan gelen hızdlandırılmış raporlarda olduğu gibi ele alınmalıdır.

8.4 İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı / Endikasyon Dışı Kullanım (Sahsi Tedavi İlaçları)

8.4.1 İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı

Bir ilacın İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı sureti ile kullanımı, ilacı sağlamakla yükümlü firma tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmeli ve bir protokole tabii olmalıdır. Protokol, hastanın kayıtlı olması ve ilacın yazılı hakkına yeterince bilgilendirilmesini, güvenli kullanım olasılığının azami düzeye çıkarmak amacıyla ilacın özellikleri hakkındaki mevcut bilgilerin gerek ilacı yazan hekime gerekse hastaya

20

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 dengesi sürekli takip etmelidir. İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı kaynaklı advers etkiler, ilgili birime (Klinik Araştırmalar Birimi) bildirilmelidir.

8.4.2 Endikasyon Dışı Kullanım (Sahsi Tedavi İlaçları)

Türkiye'de ruhsat/izini 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 hızdlandırılmış olarak raporlanması gerekli olmayıp ilgili periyodik güvenlik güncelleme raporunda belirlenmesi yeterlidir. Ancak, bazı durumlarda etkisizlik raporlarının, raporlama amacıyla hızdlandırılmış olgu gibi işlem görmesi gereklidir:

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

etkisizliğin hızdlandırılmış 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 çerçevesinde enfektif ajan için uygun değilse (endike değil ise), raporlanmalıdır. Ancak hayati tehlike taşıyan enfeksiyonlar, etkisizliğin, daha önce duyarlı olarak kabul edilen yeni bir dirençli bakteri suşunun gelişimine bağlı olduğu düşünülüyorsa, hızdlandırılmış 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 hastalaktan kaynaklanan ölümlerde beklenenden daha yüksek bir sayı veya oran göstermiyorsa- hızdlandırılmış rapor gibi rutin bir düzende raporlanmalıdır.

8.6 Doz aşımı ve suistimalin raporlanması

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

Bunun dışında, advers etki ilişkisi bulunmayan doz aşımı (ör. Kaza ile alın ya da ilaç dışı –psikopatolojik nedenlerle intihar girişimi) ve suistimale ilişkin raporlar, advers etki olarak raporlanmamalı, ancak periyodik bir aralama listesi olarak bildirilmelidir. Listedeki, hasta takibi ve intoksikasyon sonucu içeren bir bölüm de yer almalıdır. Bu tür durumların, advers etki olduğuna dair teyidi için erken belirtilen, tedavinin ve sonuca ilişkin bilgilerin mümkün olduğunca düzenli şekilde takip edilmesi gereklidir.

21

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, hıızlandırılmış olarak TÜFAM'ne raporlamalıdır.

BÖLÜM IV

Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları

9. Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının Sunumu

Bir ürün Türkiye'de ruhsatlandırıldığında, pazarlanıyor olsa bile, ruhsat sahibinin bir PGGR sunması gerekmektedir.

PGGR'ların TÜFAM'ne sunulması sırasında ruhsat sahiplerinin, yeni veya değişen ruhsatlandırma sonrası bilgiler ışığında, özet bilgi ve ürünün yarar-risk dengesinin ciddi bir değerlendirilmesi sunulması 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'ların normalde, tıbbi ürünün ruhsatlandırılması 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 gerekmektedir. Ancak, bu periyodu 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 İlkeler

Ruhsat başvuruları ve yenilemelerde yer alan idari statü bilgileri 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 etkileridir. 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 okularında, hem raporlayan kişi hem de üretici/destekleyici tarafından ilaçla ilgili olduğuna karar verilen deneyimler kapsam dışı bırakılmalıdır.

Özellikle hayatı 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 sıklıkla raporlamanın PGGR'nda belirtilmesi

22

gerekir. Hangi ölçümün fazla raporlama kabul edileceği veya bu konuyu rakamsallaştırmak için hangi yöntemin en doğru olduğuna ilişkin tek bir standart bulunmamakla birlikte, ruhsat sahiplerinin kullanılan yöntemlerin detaylarını vermeleri gereklidir. Verinin, advers etki oluşumunda ve güvenlik profilinde anlamlı bir değişikliğe işaret edip edmediği 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 kullanılan kitle (örneğin çocuklara karşı büyüklük) verileri için farklı sunumlar yapılmış 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 verilişyle 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 komponentlerin 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'ların tüm tıbbi ürünler için ABRT'nden itibaren aşağıdaki zamanlarda TÜFAM'ne sunulması gerekmektedir:

- takip üzerine derhal
- ruhsatlandırılmayı 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:

23

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 alabileceği bilgileri içermesi halinde, ulusal rapor sunulmayabilir)

Yalnızca ülkemizde ruhsatlı olan ürünlere 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 güvenliği profili üzerindeki herhangi bir etkisinin kısaca gözden geçirilmesi)

9.2.3.2 Ruhsat yenilemeleri

Ruhsat sahibi yenileme başvurusu ile birlikte PGGR'nu, ruhsatın Türkiye'de geççelik 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 kopyası 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 sıklıkla sunum sorun oluşturmayabilir.

- Her halükarda PGGR'ların beş yılda birden daha az sıklıkla sunulması mümkün değildir.

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

9.2.3.4 PGGR'ların DRT'ne göre hazırlanması

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

24

Periyodik güvenlik güncellemelerini uluslararası bazda uyumlu kılmak amacıyla, ruhsat sahibi Türkiye'deki veri kilit noktalarını belirlemek için ABRT yerine DRT'yi kullanabilir. DRT kullanılırsa, ruhsatın veriliş sırasında başka gereklerin sağlanmaması 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 IEGM'den PGGR'nun sunulması için ek süre isteyebilir. İdeal olarak bu istek, veri kilitlenme noktasından önce yapılmalıdır.

Boyle bir isteğin haklı temelleme dayanması gerekir. Söz konusu sürenin uzatılması örneğin aşağıdaki durumlarda istenebilir:

- Raporun kapsadığı dönemde bildirilen olgu sayısının yeni ve önemli bir ilaç güvenliği sorunu söz konusu olmaksızın çok fazla olması,
- Bir önceki PGGR'nda Ruhsat sahibinin ya da IEGM'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 ürüne ilişkin diğer bilgileri kapsayan Firma Çekidek Veri Formu'nda (FCVF) yer alan Firma Çekidek Güvenlik Bilgisi'ni (FÇGB) referans olarak kullanır.

FÇGB, listelenmiş veya listelenmemiş advers ilaç etkilerinin belirlenmesinde, temel teşkil etmektedir. Kısa Ürün Bilgisi ise, yerel hıızlandırılmış ruhsatlandırma sonrası raporlama açısından beklenliğe (beklenmeyen advers etki ayırımı) 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 önerilir.

6 aylık ve yıllık raporlarda referans olarak, rapor dönemini başlangıç tarihinde yürürlükte olan FÇGB kullanılmaktadır.

Listeler, PGGR'nun hazırlandığı sırada, kilit veri noktasından sonra değerlendirildiğinde, güncel FÇGB'nin kaynak belgesi olarak kullanılması, bunun PGGR metninde açıkça belirtilmesi koşuluyla, genellikle kabul edilir. Ruhsat sahibinin listeleri olgu girişinde veya rapor dönemi boyunca sürekli olarak değerlendirilmesi sırasında güncel FÇGB versiyonu kullanılmalıdır ve listelerde zaman içinde yapılan değişiklikler varsa, bunların nedenleri açıklanmalıdır. Her iki durumda da, bir önceki PGGR'ndan bu yana gerçekleşmiş FÇGB değişiklikleri altbölüm 9.2.4'de (Referans güvenlik bilgisinde değişiklik) ve/veya "Genel güvenlik değerlendirilmesi"nde açıklanmalıdır.

25

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 İlaç 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-epidemiyojik 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, bildirim yapan raporlayıcının advers etki terimleri kullanılmamalıdır. Ancak, bildirim yapan raporlayıcının terimleri tıbben uygun ya da anlamlı değil ise, ruhsat sahipleri, orijinal terimlerin mümkün olan en doğru şekilde sunulmasını sağlamak için, kendi advers etki sözlüklerindeki en uygun advers etki terimlerini kullanmalıdır. Böyle bir durumda, aşağıdaki noktalar hatırlanmalıdır:

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

26

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

-Ruhsat sahibi, bildirim yapan sağlık mesleği mensubunun tanınma katılmıyorsa, bu anlaşmazlığı olguların listelendiği bölüme belirtilebilir.

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

Bu nedenle, gerekli ve uygun olduğunda, sıralama listelemesi sırasında bulgu, belirti veya tanımlı iki tanımlı 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 9.2.5.1.1'e bakınız) olgularla da içerecek şekilde standart bir sıralama listeleme formu hazırlamalıdır. Aynı şeyi, yayımlanmış literatür için de yapmak, literatür iyi doküman edilmişse, otör ile temas kurarak yeterli bilgiyi sağlamaya çalışmalıdır. Bununla birlikte, ikinci veya üçüncü kaynaklı spontan raporlara ait verilerin dahil edilmesi;

1. Veri elemanlarının standartlaşmasını gerçekleştirilmeden mümkün değildir.

2. Duplikat, eksik ya da gereksiz bilgilerin dahil edilme ihtimali nedeni ile uygun değildir.

Bu nedenlerle, bu koşullar altında özet cetveller veya daraltılmış derlemeler kabul edilebilir olarak düşünülmelidir.

Tek tek olgularla ilişkin sıralama listelerinin yanı sıra, tüm hastalardaki bulgu, belirti ve tanımlı 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 listelenmiş 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 verilmektedir.

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.

27

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

9.3.1 Giriş

Ruhsat sahibi, giriş bölümünde ürünü kısaca tanımlar. Bu tanım, 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 açıklamaya yapılmalıdır (örneğin bunların ayrı bir raporda inceleneceği belirtilmelidir (kombine bir üründen olduğu gibi)).

9.3.2 Ürünün Dünyadaki ruhsat durumu

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

- ruhsatın ve takip eden yenilenmenin tarihi
- ruhsatı sınırlardan 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 ilacı 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 kolaylaştıracığı için, farklı ülkelerdeki kullanım bilgilerinin (endikasyon, doz, form, veriliş 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 sahibine 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 yenilenmesi,

28

- Dağıtım 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 dönem başında yürürlükte olan Firma Çekirdek Güvenlik Bilgisi (FÇGB'nin) 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 kontrendikasyonları, 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, ussarılanan modifikasyonların hekimlere, diğer sağlık çalışanlarına ve tüketiciye 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 değerlendirilmesi 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 dayanmamakta olsa da ruhsat sahibi, mevcut verileri kullanarak tahminlerde bulunabilir. Böyle bir tahmin yapıldığında, hangi verilerin kullanıldığı ve PGGR dönemine ait tahmin yürütülmesinin için makul olduğu (Örn: *uzun süreli stabil hastalık, ilacın mevsimsel kullanımı...*) açıkça belirtilmelidir.

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

29

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 (yerele olarak önerilen günlük doz ile birlikte) ülke bazında veya (örneğin endikasyon, dozaj şekli gibi) diğer ayrıntı özellikler bazında detaylar verilmelidir.

9.3.6 Olgu sunumları

PGGR'nun bu bölümünde, bütün advers olayların birer sunulması pratik olmadığından, sunulan olguların seçiminde kullanılan 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 olgularla 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 tanımıyla düzeltilmesi veya netleştirilmesi belirtilmesi gereklidir.

Ruhsat sahiplerinin kendi ürünleriyle ilgili güvenlik bilgileri için standart, tam kapsamlı 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 yayım varsa, bu yayım belirtilmeli ve literatür ağı verilmelidir.

Tüketicilerden veya diğer sağlık mesleği mensubu olmayan meslek sahiplerinden gelen tıbben teyit edilmemiş spontan raporlar, sadece IEGM 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:

30

- 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 (araştırıcı veya sponsor tarafından tıbbi ürünlere 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 IEGM 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, belirtisi 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 görür. 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 almaz.

Sıralama listelerinde genellikle aşağıdaki başlıklar yer almaz (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, verilmiş 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. (Türkiye çevirisi yapılmış olmalıdır). (Detay için Altbölüm 9.2.5.2'ye bakınız)
- Olgu bazında advers etkinin sonucu (örneğin: iyileşti, ölümcül, iyileşiyor, sekele, bilimsel/uyum). Çoklu advers etkilerde, farklı sonuçların en ciddi olanı kullanarak, 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 şüpheli edilen birlikte kullanılan ilaçlar; şüpheli tıbbi ürün(ler)le tedavi edilen endikasyon; varsa satışmanın ortadan kalması/tekrar satışına sonuçları).

31

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

9.3.6.4 Özet Cetveleri

Normalde, her bir sıralama listesi için toplam bir özet sunulmalıdır. Ciddi ve ciddi olmayan advers etkiler ile listelenmiş advers etkiler için ayrı cetveler (veya sütunlar) ya da örnek rapor kaynağı gibi başka ayrıntı 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 cetvelde kullanılan terimler, ruhsat sahibinin olayı tanımlarken kullandığı terimler olmalıdır (altbölüm 9.2.5.2'ye bakınız).

İdari otoritelerden gelen olgular hariç, diğer kaynaklardan (altbölüm 9.2.5.1.1'e bakınız) elde edilen ciddi etkilere ait veriler sadece özet cetveli olarak sunulmalıdır. Eğer yararlı görülürse cetveler, örnek bilgi kaynağı veya ülke bazında sıralanabilir.

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

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

9.3.6.5 Ruhsat sahibince gerçekleştirilen bireysel olgu öykü analizleri

Bu bölüm, bireysel olaylarla ilgili verileri ilişkin kısa yorumların belirtilmesinde kullanılabilir. Örneğin, belirli ciddi veya beklenmeyen bulgularla ilgili görüş belirtilebilir (yapısı, sıklığı, önem, mekanizması, raporlama sıklığı, vb.). Burada vurgu bireysel olgu tartışması ile ilgili olmalı ve genel güvenlik değerlendirmesi ile karşılaştırılmamalıdır (Altölüm 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.

32

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 analize çalışma planına dahilse, devam eden çalışmalara ilişkin ara sonuçlar da sunulmalıdır. Çalışma tamamlanıp analiz edildiğinde, nihai sonuçlar altbölüm 9.3.7.1'de açıklandığı şekilde, bir sonraki PGGR'nda sunulmalıdır.

9.3.7.3 Yayınlanmış 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 Etkisizlik ilgili bilgileri

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 analizi ve ardından dönem içinde toplanan verilerin önemine ilişkin kendi değerlendirmesini sunmalıdır. Ruhsat sahibi ayrıca kümülatif deneyimleri incelemeye ve aşağıdaki konularla ilgili yeni bilgilere dikkat çekmelidir:

- listelenen advers etkilerin özelliklerinde bir değişiklik (örn. sıklık, sonuçlanma, 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 suistimali veya yanlış kullanımı
- hamilelik veya emzirme döneminde yaşanan pozitif veya negatif deneyimler

33

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

Yukarıda sıralanan hususları içeren genel güvenlik değerlendirmesi terchen 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 (FCGB) uyumlu olmadığını belirtmeli;
- önerilen veya başlatılan işlemleri belirtmeli ve açıklamalıdır.

KÜB'ni değiştirme kararı 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 özeti raporunun içeriği

Özet rapor, PGGR'nda mevcut olan bilgileri tekrarlamamalıdır. Eğer gerekli ise, başvuru sahibi uygun PGGR'ların ilgili bölümlerine atıfta bulunmalıdır. Köprü özeti raporunun formatı, alışıldık PGGR formatı'nın aynı olması ama içeriği, ekteki PGGR'lardaki bilgilerin topluca gözden geçirilip özellenmesi şeklinde olmalıdır. Köprü özeti 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.

34

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 değerlendirilmesindeki 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 ürüne ilgili çalışma yürütülürken, beklenmedik bir biçimde, normalde bu kılavuzun kapsamı dışında kalan bir tehlike saptanabilir. Bu durumda, ruhsat sahibi ile Ürün Güvenliği Sorumlusunun, derhal IEGM'yi bilgilendirmesi ve ara dönemlerde ve çalışma bitiminde, ilerleyişe ilişkin kısa bir rapor sunması gereklidir.

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

Bir çalışmanın, bu bölümdeki kılavuzun kapsamına girip girmediğine dair şüphelere yer vermek için, firma tasarlama protokolü, Bakanlıkta görülmelidir. Bu konuda Bakanlıkta düzenlenen çalışma esaslarına harfiyen uyulmalıdır.

10.2 Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlik Çalışmaları'nın kapsamı ve amaçları

Ruhsatlandırma sonrası çalışmaları, daha önce tanımayan 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:

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

35

- 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 çalışmaları, olgu gözetim veya olgu kontrol çalışmaları dahil olmak üzere, çok farklı çalışma biçimleri olabilir. Ruhsatlandırılmış ürünlerin güvenliğinin değerlendirilmesinde, sistematik tedavi dağıtımı içeren klinik araştırmalar (örn. rastgele) 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 kullanılacak 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 karşılaştırılabilir grup/grupları içermelidir. Karşılaştırılabilir grup(lar), çalışma ürünü ile ilgili hastalık/endikasyon(lar)ı sahip hastaları içerecektir ve bu hastalar genellikle alternatif ilaç veya yöntemlere tedavi edilecektir.

Bir ürünü reçeteleme kararı, o hastaya çalışmaya dahil etme kararından açıkça ayrılmalıdır. İlaç kullanma nedeni, ilacı yazan hekim tarafından, çalışma belgeleri arasında yer alan hasta kayıtlarına işlenmelidir.

Protokolde, tek bir hekim tarafından girilip 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, yanlışlık gibi çalışmanın bilimsel sonuçlarını etkileyecek faktörler hesaba katılarak tasarlanmalıdır.

36

10.3.3 Olgu gözetimi

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

10.3.4 Klinik araştırmalar

Bazen advers etki mekanizmalarını açıklamak ve önlem yollarını belirlemek amacıyla, özel (örn. farmakodinamik, farmakodinamik veya farmakogenetik) klinik araştırmaların yapılması gerekir. Geniş kapsamlı klinik araştırmalar, ruhsatlandırma sonrası güvenlik konularının araştırılmasında da yararlı olabilir. Bu tip çalışmalarda rastgeleleme 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 (IKU) prensiplerine uygun olmalıdır. Girişimsel nitelikteki klinik araştırmaya özelliklerine sahip ruhsatlandırma sonrası çalışmaların ilgili mevzuat doğrultusunda gerçekleştirilmesi gerekir.

10.4 IEGM ile ilişkiler

Ruhsatlandırma sonrası çalışma öneren ruhsat sahipleri, protokol taslağını erken bir evrede, IEGM 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, (istatistikî analiz ve örnek büyüklüğünün açıklanması dahil) kullanılacak yöntemleri ve tutulması gereken kayıtları açıklayan bir protokol yapılmalıdır. Ruhsat sahibi, protokole ve önerilen hekim yazışmalarını, planlanan çalışma başlangıç tarihinden en az bir ay önce IEGM'ne sunmalıdır. Çalışmanın yürütülmesi sorumluluğu, sponsor olan ilaç firmasında olacaktır.

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

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

- Çalışmaya uygun olarak belirlenen hasta sayısı, girişi 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/televide kesildi/öldü, takibi yapılmadı)
- Çalışma sırasında tedavinin kesilmesinin nedenlerini gösteren cetvel,
- Tüm ciddi advers olayların tablosu (sayısal ve ayrıca sıralama listesi şeklinde).

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

37

Genellikle, sadece yukarıda listelenen veriler dahil edilmelidir. IEGM 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 değerlendirilmesine ilişkin diğer tüm bilgileri TÜFAM'ne bildirmelidir.

Çalışmanın nihai raporu, çalışmanın tamamlanmasını takip eden 3 ay içinde IEGM'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 faaliyetleri 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 doğrudan prosedürleri bu tür detayların incelenmesini gerektiriyorsa, tanımlanabilir kişisel detaylara erişilebilir. Tanımlanabilir kişiler detayları her zaman gizli tutulmalıdır. (*İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na* da bakınız)

38

Bilgilerin, kişisel tıbbi kayıtlardan bulunması sorumluluğu, hastadan sorumlu tıbbi görevlilerdedir. Bu tür bilgiler, sponsor tarafından atanmış 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 tarihte mevcut bilgiler ışığında, ürünün, KUB'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 mensupları ve hastaları, ruhsatlandırılmış ürüne ilişkin değişiklikler hakkında doğrudan iletişim yoluyla bilgilendirmek.

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

11.1 Yarar-risk değerlendirme ilkeleri

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

11.1.1 Yarar değerlendirilmesi

Yeni veya değişen bir tehlike belirlendiğinde, mevcut tüm veriler kullanılarak tıbbi ürünün yararının tekrar değerlendirilmesi önemlidir. Bir tıbbi ürünün yararı, ürünün kullanımını 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.

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 olmasını sağlamaya çalışmalıdır. Bir tıbbi ürünün yarar-risk profili, tek başına değerlendirilmez; 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, tehlikede ki 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 önerirken (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 ruhsatın değiştirilmesi ve bunun sonucunda:
 - Ruhsat ile uyumlu olacak şekilde KUB'nin ve hasta kullanım kılavuzu değiştirilmesi,
 - tanıtım materyallerinin değiştirilmesi.
2. Önemli güvenlik bilgilerinin, sağlık mesleği mensuplarına doğrudan ulaştırılması (*örneğin mektup veya balon aracılığı ile*)

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

KUB'nde yer alan güvenlik bilgilerinde önemli bir değişiklik söz konusu ise, ilgili sağlık mesleği mensuplarına derhal bilgi ve yeni KUB verilmelidir. Hasta kullanım kılavuzu kitapçığı da güncellenerek ürüne 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, IEGM hemen haberdar edilmelidir.

Toplam yarar-risk dengesi, kabul edilemez olarak değerlendiriliyorsa, tıbbi ürün ruhsatın askıya alınması ve ilgili sağlık mesleği mensuplarının bilgilendirilmesi gereklidir. Bu işlem, gönüllü olarak ruhsat sahipleri tarafından gerçekleştirilebilir. IEGM'nin tasarlanıp işlenmiş çok önce bilgilendirilmesi gereklidir.

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

11.4 İletişim

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

41

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

11.1.2 Risk değerlendirilmesi

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

- ulusal ve uluslararası spontan advers etki raporları,
- firmanın sponsor olduğu veya olmadığı gözlemsel ve deneyim 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 çalışmaları önermelidir. Bu çalışmalar, incelenen hastalar için kabul edilemez bir risk teşkil etmemek kaydıyla, sözkonusu tehlikelerin yapısını ve oluşum sıklığını detaylı olarak araştırılmalıdır.

Risk değerlendirilmesinde belirtilmesi gereken önemli konular şunlardır:

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

Farklı risk türlerinin niteliği göz önünde bulundurulmalıdır.

11.1.3 Yarar-risk değerlendirilmesi

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 ölümler 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 hastalıklarda tedavisinde kullanılan ilaçlarda, yaşam kalitesinde veya prognozda önemli bir düzelmeye varsa, risk bir dereceye kadar kabul edilebilir.
- Temel yararın, diğer açılardan sağlığı 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: aşilar) güvenlik standartları çok yüksek olmalıdır.

40