

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

Modül I – Advers ilaç  
reaksiyonlarının yönetimi ve  
bildirimi

## İçindekiler

### BÖLÜM I

#### Amaç, Kapsam ve Tanımlar

1.1. Amaç .....	4
1.2. Kapsam .....	4
1.3. Tanımlar .....	4
1.3.1. Advers reaksiyon .....	4
1.3.2. Bireysel olgu güvenlilik raporu .....	4
1.3.3. Birincil kaynak .....	4
1.3.4. Ciddi advers reaksiyon .....	5
1.3.5. Doz aşımı .....	5
1.3.6. Endikasyon dışı kullanım .....	5
1.3.7. İlaç .....	6
1.3.8. İlaç suiistimali .....	6
1.3.9. Mesleki maruziyet .....	6
1.3.10. Nedensellik .....	6
1.3.11. Kötüye kullanım .....	6

### BÖLÜM II

#### Yapılar ve Süreçler

2.1. Raporların toplanması .....	6
2.1.1. Talepte bulunulmayan kaynaklardan alınan raporlar .....	7
2.1.1.1. Spontan raporlar .....	7
2.1.1.2. Literatür raporları .....	7
2.1.1.3. Diğer kaynaklardan alınan raporlar .....	7
2.1.1.4. Şüpheli advers reaksiyonlar hakkında internetten ya da dijital ortamlardan alınan bilgiler .....	7
2.1.2. Talepte bulunulan kaynaklardan alınan raporlar .....	8
2.2. Raporların validasyonu .....	9
2.3. Raporların takibi .....	10
2.4. Veri yönetimi .....	11
2.5. Kalite yönetimi .....	11
2.6. Özel durumlar .....	11
2.6.1. Gebelik ya da emzirme döneminde ilaç kullanımı .....	11
2.6.1.1. Gebelik .....	11
2.6.1.2. Emzirme .....	12
2.6.2. Pediyatrik ya da yaşlı popülasyonda ilaç kullanımı .....	12
2.6.3. Doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet raporları .....	13
2.6.4. Terapötik etkisizlik .....	13
2.7. BOGR'lerin bildirilmesi .....	13
2.7.1. Bildirim zaman çerçeveleri .....	14

## **BÖLÜM III**

### **Ruhsat sahibinin sorumlulukları**

<b>3.1. Ruhsat sahibinin sorumlulukları</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1.1. Spontan raporlar</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1.2. Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan olgu raporları</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1.3. Kalite kusurları veya sahte ilaçlarla ilgili şüpheli advers reaksiyonlar</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.4. İlaç yoluyla bir enfeksiyöz ajanın bulaşmasından şüphelenilmesi</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.5. Yeni görülen güvenilirlik sorunları</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.6. Ruhsat başvurusunun yapılması ile ruhsat verilmesi arasındaki dönem</b> ....	<b>16</b>
<b>3.1.7. Ruhsatın askıya alınmasından, iptalinden veya geri çekilmesinden sonraki süreç</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.8. Toplu davalardan alınan raporlar</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.9. Hasta destek programlarından ve pazar araştırma programlarından alınan raporlar</b> .....	<b>17</b>

## **BÖLÜM IV**

### **Bireysel olgu güvenilirlik raporlarının hazırlanması**

<b>4.1. Şüpheli advers reaksiyonlar</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2. Olgunun anlatımı, nedensellik değerlendirmesi ve yorumlar</b> .....	<b>18</b>
<b>4.3. Test sonuçları</b> .....	<b>18</b>
<b>4.4. Takip raporları</b> .....	<b>18</b>
<b>4.5. Özel durumlar</b> .....	<b>19</b>
<b>4.5.1. Gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımı</b> .....	<b>19</b>
<b>4.5.2. Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan şüpheli advers reaksiyon raporları</b> .....	<b>19</b>
<b>4.5.3. Doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar</b> ....	<b>19</b>
<b>4.5.4. Terapötik etkisizlik</b> .....	<b>20</b>
<b>4.5.5. Kalite kusurları veya sahte ilaçlarla ilgili şüpheli advers reaksiyonlar</b> .....	<b>20</b>
<b>4.5.5.1. Kalite kusuru</b> .....	<b>20</b>
<b>4.5.5.2. Sahte ilaçlar</b> .....	<b>20</b>
<b>4.5.6. İlaç yoluyla bir enfeksiyöz ajanın bulaşmasından şüphelenilmesi</b> .....	<b>20</b>
<b>4.5.7. Organize veri toplama sistemlerinden ve diğer sistemlerden elde edilen raporlar</b> .....	<b>20</b>

## **EKLER**

<b>Ek 1 Advers reaksiyon bildirimleri için kapak sayfası</b> .....	<b>22</b>
<b>Ek 2 Literatür bildirimleri için kapak sayfası</b> .....	<b>23</b>
<b>Ek 3 Bilimsel ve tıbbi literatürün izlenmesi hakkında detaylı kılavuz</b> .....	<b>24</b>
<b>Ek 3.1 Bilimsel ve tıbbi literatür taraması ne zaman başlatılmalı ve sonlandırılmalıdır?</b> .....	<b>24</b>
<b>Ek 3.2 Nerelere bakılmalıdır?</b> .....	<b>24</b>
<b>Ek 3.3 Veri tabanı taramaları</b> .....	<b>24</b>
<b>Ek 3.3.1 Kesinlik ve geri çağırma</b> .....	<b>25</b>
<b>Ek 3.3.2 Taramanın yapısı</b> .....	<b>25</b>
<b>Ek 3.3.3 Ürünlere ilişkin terimlerin seçimi</b> .....	<b>25</b>
<b>Ek 3.3.4 Tarama terimlerinin seçimi</b> .....	<b>26</b>

<b>Ek 3.3.5 Taramaya ilişkin sınırlamalar .....</b>	<b>26</b>
<b>Ek 3.4 Kayıtların tutulması .....</b>	<b>26</b>
<b>Ek 3.5 Çıktılar .....</b>	<b>27</b>
<b>Ek 3.6 Makalelerin incelenmesi ve seçilmesi .....</b>	<b>27</b>
<b>Ek 3.7 0. Gün .....</b>	<b>27</b>
<b>Ek 3.8 Mükerrer raporlar .....</b>	<b>27</b>
<b>Ek 3.9 Literatür tarama hizmetlerinin sözleşme ile dışarıya verilmesi .....</b>	<b>27</b>
<b>Ek 3.10 Tıbbi ve bilimsel literatürde yayınlanan makalelerin kopyalarının sunumu .....</b>	<b>28</b>

# **BÖLÜM I**

## **Amaç, Kapsam ve Tanımlar**

### **1.1. Amaç**

Bu kılavuzun amacı, ilaçların güvenli şekilde kullanımlarının sağlanması için advers reaksiyonların sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgili tüm taraflar arasında irtibat kurulması, advers reaksiyonların yönetimi ve bildirilmesi bağlamında ruhsat sahibinin sorumluluklarını yerine getirebilmeleri için İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'in uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları belirlemektir.

### **1.2. Kapsam**

Bu kılavuzda, Türkiye'de ruhsatı olan ilaçlarla ilişkili şüpheli advers reaksiyonların (ciddi ve ciddi olmayan) toplanması, veri yönetimi ve bildirilmesi ile ilgili olarak Kurum ve ruhsat sahipleri için geçerli olan yasal gereklilikler ele alınmaktadır. Özel durumlarda meydana gelen şüpheli advers reaksiyonların veya yeni ortaya çıkan güvenlilik sorunlarının bildirilmesiyle ilgili konular da bu kılavuzda sunulmuştur.

Bu kılavuzda, şüpheli advers reaksiyonlara neden olmayan (örn; asemptomatik doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, yanlış kullanım ya da ilaç uygulama hatası) bireysel olgu güvenlilik raporlarının (BOGR) veya yeni görülen güvenlilik sorunları olarak bildirilmesi gerekmeyen olayların ya da kullanım şekillerinin toplanması, yönetilmesi ve bildirilmesi ele alınmamaktadır. Ancak bu bilgilerin, güvenlilik bilgilerinin yorumlanması ya da ilaçların yarar/risk değerlendirmesi için toplanarak periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında sunulması gerekebilir.

### **1.3. Tanımlar**

Bu kılavuzun amacı doğrultusunda, özellikle de bu bölümde verilen tanımlarla ilgili olarak, Yönetmelikteki tanımlar geçerli olacaktır.

#### **1.3.1. Advers reaksiyon**

Advers reaksiyon bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder. Bu tanıma, aşağıdakilerden kaynaklanan advers reaksiyonlar dahildir:

- İlacın ruhsat şartları içerisinde kullanılması.
- Ruhsat şartları dışında kullanım (doz aşımı, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, suistimal ve ilaç kullanım hataları).
- Mesleki maruziyet.

#### **1.3.2. Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR)**

Advers ilaç reaksiyon raporudur. Bu rapor tek bir hastada belirli bir zamanda bir ilaç ile ilgili olarak meydana gelen bir ya da birden fazla şüpheli advers reaksiyonun bildirimini içerir. Geçerli bir rapor, kimliği tespit edilebilen en az bir raportörü, kimliği tespit edilebilen tek bir hastayı, en az bir şüpheli advers reaksiyonu ve en az bir şüpheli ilacı içermelidir.

#### **1.3.3. Birincil kaynak**

Şüpheli advers reaksiyon(lar) hakkında bilgi alınan birincil kaynak, olayı bildiren kişidir. Aynı olgu hakkında, sağlık mesleği mensupları ve/veya tüketici gibi birden fazla birincil kaynaktan bilgi alınabilir. Bu durumda, birincil kaynaklar hakkındaki tüm detaylar olgu raporunda verilmelidir.

Sağlık mesleği mensubu; şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi bağlamında; hekim,

eczacı, diş hekimi, hemşire ve ebeleri ifade eder.

Tüketici; şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi bağlamında; hasta ya da bir hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/ebeveyni/çocuğu gibi sağlık mesleği mensubu olmayan kişileri ifade eder.

Tüketiciler tarafından yapılan bildirimlerde; şüpheli advers reaksiyonun meydana geldiğini destekleyici nitelikte olan veya kimliği tespit edilebilen bir sağlık mesleği mensubunun ilaç ile bildirilen advers olay arasında nedensellik ilişkisi konusunda makul bir olasılıktan şüphelendiğini gösteren tıbbi dokümantasyonlar (örn; laboratuvar ya da diğer test verileri) sunuluyorsa spontan raporun bir sağlık mesleği mensubu tarafından teyit edildiği kabul edilir.

Eğer tüketici başlangıçta birden fazla reaksiyon bildirir ve bunlardan en az biri tıbbi olarak teyit edilirse, raporun tamamı bir sağlık mesleği mensubu tarafından teyit edilmiş spontan bir rapor olarak belgelenmeli ve buna uygun şekilde bildirilmelidir. Benzer şekilde, eğer bir rapor tıbbi vasıflara sahip bir hasta, arkadaş, hasta yakını ya da bakıcısı tarafından gönderilirse, bu olgu da bir sağlık mesleği mensubu tarafından teyit edilmiş spontan bir rapor olarak kabul edilmelidir.

#### **1.3.4. Ciddi advers reaksiyon**

Ciddi advers reaksiyon, ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlardır.

Bir olgunun ciddiyetini belirlemek için, advers reaksiyon sırasındaki özellikler/sonuçlar dikkate alınmalıdır. Örneğin, “yaşamı tehdit edici” ifadesi, reaksiyon meydana geldiği sırada hastanın ölüm riski altında olduğu bir reaksiyon anlamına gelir; daha şiddetli olsaydı ölüme neden olabilecek olan bir reaksiyon bu tanıma dahil değildir.

Diğer durumların ciddi reaksiyonlar olarak kabul edilip edilmeyeceğine karar verilirken tıbbi ve bilimsel yargıya başvurulmalıdır. Bazı tıbbi olaylar, hastayı tehlikeye atabilir ya da yukarıdaki sonuçlardan birinin önlenmesi için bir müdahale gerektirebilir. Bu tür önemli tıbbi olaylar “ciddi” olarak kabul edilmelidir. Bu durumlara örnek olarak; alerjik bronkospazm için acil serviste ya da evde yoğun tedavi görülmesi, hastaneye yatışa neden olmayan kan diskrazileri, konvülsiyonlar ya da ilaca bağımlılık gelişmesi veya ilacın suistimal edilmesi verilebilir.

Bulaşıcı bir ajanın ilaç yoluyla bulaştığı şüphesi de ciddi advers reaksiyon olarak değerlendirilmelidir.

Günlük farmakovijilans faaliyetlerinde şüpheli advers reaksiyonların sınıflandırılmasını, toplu verilerin analizini ve BOGR’lerin değerlendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla EudraVigilance Uzman Çalışma Grubu tarafından Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük’e (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA) dayanılarak geliştirilen önemli tıbbi olay (Important Medical Events; IME) terimleri listesi ülkemizdeki farmakovijilans çalışmalarında da kullanılmak üzere Kurum web sitesinde yayımlanacaktır.

#### **1.3.5. Doz aşımı**

Uygulama başına ya da kümülatif olarak, Kurum tarafından onaylı kısa ürün bilgilerine (KÜB) göre tavsiye edilen maksimum dozun üzerindeki miktarda ilaç kullanılmasını ifade eder. Doz aşımı olup olmadığının anlaşılması için mutlaka klinik değerlendirmeye başvurulmalıdır.

#### **1.3.6. Endikasyon dışı kullanım**

Ülkemizde onaylanmış endikasyonların dışında ve/veya standart dozların üstünde

ve/veya yaş aralığının dışında ilaç kullanımı ile ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirilerek kullanımı hususları “endikasyon dışı ilaç kullanımı” olarak adlandırılmaktadır.

### **1.3.7. İlaç**

İlaç, insanlarda bir hastalığı teşhis etme, tedavi etme ya da önleme özelliğine sahip olduğu belirtilerek sunulan ya da farmakolojik, immünolojik ya da metabolik bir etki yoluyla bir fizyolojik fonksiyonu eski haline döndürmek, düzeltmek, değiştirmek amacıyla insanlarda kullanılan madde veya maddeler kombinasyonunu ifade eder.

Bu kılavuzun kapsamı yalnızca Türkiye’de ruhsatlı olan ilaçlar için değil, aynı zamanda aynı ruhsat sahibi tarafından Türkiye dışında ticarileştirilen tüm ilaçlar için de geçerlidir

### **1.3.8. İlaç suistimali**

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

### **1.3.9. Mesleki maruziyet**

İlaca profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeniyle maruz kalınmasını ifade eder.

### **1.3.10. Nedensellik**

Advers reaksiyon tanımı, şüpheli bir ilaç ile bir advers olay arasında nedensellik ilişkisi ile ilgili olarak en az bir makul olasılığa işaret etmektedir. Advers reaksiyon, advers olayın aksine, ilaç ile meydana gelen durum arasında bir nedensellik ilişkisinden şüphelenilmesi ile karakterize edilir. TÜFAM’a bildirim açısından, bir olay spontan olarak bildirildiyse, ilişki bilinmiyor ya da belirtilmemiş olsa bile bu durum advers reaksiyon tanımına uymaktadır.

Dolayısıyla, sağlık mesleği mensupları, hastalar ya da tüketiciler tarafından bildirilen tüm spontan raporlar, raportörler olayın ilgisiz olduğunu ya da bir nedensellik ilişkisinin olmadığını özel olarak belirtmedikçe şüpheli advers reaksiyonlar olarak kabul edilmektedir.

### **1.3.11. Kötüye kullanım**

Bir ilacın kasten ve uygun olmayan bir şekilde onaylı ürün bilgilerine aykırı kullanılmasıdır.

## **BÖLÜM II**

### **Yapılar ve Süreçler**

#### **2.1. Raporların toplanması**

Ruhsatlandırma sonrası dönemde iki güvenilirlik rapor tipi mevcuttur: Talepte bulunulmayan kaynaklardan alınan raporlar ve talepte bulunulan kaynaklardan alınan raporlar.

Ruhsat sahipleri, talepte bulunulan ya da bulunulmayan kaynaklardan alınan tüm şüpheli advers reaksiyon raporlarını toplamak ve yönetmek için tüm tedbirleri almalıdır. Bu amaçla, bu raporların bilimsel değerlendirmesi için yeterli bilginin alınmasına olanak sağlamak üzere bir farmakovijilans sistemi geliştirilmelidir. Bu sistem, toplanan raporların gerçek, okunaklı, doğru, tutarlı, doğrulanabilir ve klinik değerlendirme için mümkün olduğu kadar eksiksiz olmasına yardımcı olacak şekilde tasarlanmalıdır. Sistem ayrıca, şüpheli advers reaksiyon raporlarının zamanında valide edilmesine ve Kurum ile ruhsat sahipleri arasında yasal bildirim zaman çerçevesi içerisinde rapor alışverişinin sağlanmasına olanak sağlayacak

şekilde yapılandırılmalıdır.

### **2.1.1. Talepte bulunulmayan kaynaklardan alınan raporlar**

#### **2.1.1.1. Spontan raporlar**

Spontan rapor, bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle talep edilmeden iletilen, bir veya birden fazla ilaç verilen bir hastada oluşan bir veya birden fazla advers reaksiyonun tarif edildiği ve bir çalışmadan ya da organize veri toplama programından kaynaklanmayan bilgileri ifade eder.

Sağlık mesleği mensuplarıyla direkt iletişim, basında yer alan haberler, sağlık mesleği mensuplarının ürün tanıtım elemanları da dahil olmak üzere firma temsilcileri ile görüşmeleri, hasta derneklerinin üyelerine yaptıkları bildirimler ya da grup davaları sonucunda yapılan bildirimler spontan rapor olarak kabul edilmelidir.

Kendilerinden talepte bulunulmaksızın tüketiciler tarafından bildirilen advers reaksiyon raporları, daha sonraki “tıbbi teyit”ten bağımsız olarak spontan rapor olarak kabul edilmelidir.

#### **2.1.1.2. Literatür raporları**

Bilimsel ve tıbbi literatür, özellikle yeni güvenilirlik sinyalleri ve ortaya yeni çıkan güvenilirlik sorunlarını saptamak üzere ilaçların güvenilirlik profilinin ve yarar/risk dengesinin izlenmesi için kullanılan önemli bir bilgi kaynağıdır. Bu nedenle, ruhsat sahiplerinin geniş kapsamlı olarak kullanılan referans veri tabanlarını (örn; Medline, Excerpta Medica ya da Embase) en az haftada bir kez sistematik olarak inceleyerek olası yayınlardan sürekli olarak haberdar olmaları gerekir. Ruhsat sahibi, literatür incelemesinde ruhsatına sahip olduğu ilaçların özellikleriyle ilgili en fazla makale referansını içeren referans veri tabanlarının kullanılmasını sağlamalıdır. Ruhsat sahipleri ayrıca, ilaçlarının ruhsatlı olduğu ülkelerdeki yerel dergilerde yapılan bilimsel ve tıbbi yayınların izlenmesi ve bunların uygun şekilde firmanın farmakovijilans bölümünün dikkatine sunulması için prosedürler uygulamalıdır.

Taslak metinler ve toplantılara ait yayımlanmış özetler dahil olmak üzere bilimsel ve tıbbi literatürden alınan şüpheli advers reaksiyon raporları, spontan rapordan ya da girişimsel olmayan ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan kaynaklanan BOGR’leri saptamak ve kaydetmek üzere ruhsat sahibi tarafından incelenmeli ve değerlendirilmelidir.

Yayında birden fazla ilaçtan söz ediliyorsa, ilgili ruhsat sahibi/sahipleri, yalnızca yayının yazar(lar)ının değerlendirmesine göre şüpheli advers olayla en azından olası bir nedensellik ilişkisi olanları dikkate almalıdır.

Ülkemizde meydana gelen olguları içeren literatürlerdeki geçerli BOGR’ler 2.7 ve 2.7.1’de detaylı olarak verilen yöntemlere uygun şekilde bildirilmelidir.

Kimliği tespit edilebilen her bir hasta için bir olgu raporu oluşturulmalıdır. Olgu raporunda ilgili tıbbi bilgiler sağlanmalı ve yayının yazar(lar)ı birincil kaynak(lar) olarak kabul edilmelidir.

#### **2.1.1.3. Diğer kaynaklardan alınan raporlar**

Ruhsat sahibi tıbbi olmayan bir kaynaktan (örn; basın ya da diğer medya) alınan bir şüpheli advers reaksiyon raporundan haberdar olduğunda, bunu spontan rapor olarak kabul etmeli ve geçerli bir BOGR’yi oluşturan minimum bilgiyi elde etmek üzere olguyu takip etmek için her türlü girişimde bulunmalıdır. Diğer spontan rapordaki bildirim zaman çerçeveleri bu durumda da geçerlidir.

#### **2.1.1.4. Şüpheli advers reaksiyonlar hakkında internetten ya da dijital ortamlardan alınan bilgiler**



Ruhsat sahipleri, kendi yönetimleri ya da sorumlulukları altında olan web sitesi, web sayfası, blog, vlog, sosyal ağ, internet forumu, sohbet odası ve sağlık portalı gibi dijital ortamlarda/internet sitelerinde olası şüpheli advers reaksiyon raporları açısından düzenli olarak tarama yapmalıdır. Bu açıdan, dijital ortam ruhsat sahibinin mülkiyeti altındaysa, ruhsat sahibi tarafından ödeme yapılıyorsa ve/veya ruhsat sahibi tarafından kontrol ediliyorsa ruhsat sahibinin destekleyiciliğinde olduğu kabul edilir. Sitenin nihai içeriği ruhsat sahibinin kontrolünde değilse, ruhsat sahibi tarafından bir kuruluşa/siteye yapılan bağışlar (finansal ya da başka şekilde) mülkiyet oluşturmaz.

Taramanın sıklığı, olası geçerli BOGR'lerin internet sitesine/dijital ortama gönderildikleri tarihten itibaren uygun bildirim zaman çerçevesinde TÜFAM'a bildirilmesine olanak sağlayacak şekilde belirlenmelidir.

Ruhsat sahibi, şüpheli advers reaksiyon raporlarının toplanmasını kolaylaştırmak için kendi web sitelerini de kullanmalıdır (bkz. 3.1.1).

Ruhsat sahibi, kendi destekleyiciliğinde olmayan bir dijital ortamda herhangi bir şüpheli advers reaksiyon raporunun bulunduğundan haberdar olursa, bu raporu bildirim için uygun olup olmadığı açısından değerlendirmelidir.

Talepte bulunulmadan internet ya da dijital ortamlar yoluyla öğrenilen şüpheli advers reaksiyon olguları spontan raporlar olarak ele alınmalıdır. Spontan raporlardaki bildirim zaman çerçeveleri bunlar için de geçerlidir.

İnternet ya da dijital ortamlardan öğrenilen olgularla ilgili olarak, raportörün kimliğinin tespit edilebilirliği, onun gerçek bir kişi olması, yani raportörün irtibat bilgilerinin doğrulanmasının mümkün olması (örn; geçerli formatta bir e-posta adresinin verilmiş olması) anlamına gelir.

### **2.1.2. Talepte bulunulan kaynaklardan alınan raporlar**

Talepte bulunulan kaynaklardan alınan şüpheli advers reaksiyon raporları; klinik çalışmalardan, girişimsel olmayan çalışmalardan, kayıt sistemlerinden, endikasyon dışı veya şahsi tedavi amacıyla kullanımdan, diğer hasta destek ve hastalık yönetimi programlarından, hasta ya da sağlık mesleği mensubu anketlerinden, insani amaçlı ilaca erken erişim programından veya etkinlik ya da hasta uyumu hakkında toplanan bilgileri içeren organize veri toplama sistemlerinden elde edilen raporlardır. Bu veri toplama sistemlerinin herhangi birinden elde edilen advers reaksiyon raporları spontan raporlar olarak kabul edilmemelidir. Burada istisna, advers olayların aktif olarak aranmadığı endikasyon dışı ilaç kullanımında ortaya çıkan şüpheli advers reaksiyonlardır. Klinik çalışmalardan elde edilen bildirimler "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" ve ilgili kılavuzlara göre yürütülür.

Bu kılavuz kapsamında şahsi tedavi, endikasyon dışı, hasta destek ve hastalık kontrol programları, hasta veya sağlık hizmeti sağlayıcısı anketlerinde görülen advers reaksiyonlar talepte bulunulan kaynaklardan elde edilen raporlar olarak tanımlanmaktadır.

Toplanan advers olayların izlenen ilaç ile olası bir ilgisinin olup olmadığı veya şüpheli advers reaksiyonların BOGR olarak sınıflandırıp işlenmelerinin gerekli olup olmadığını belirlemek için ruhsat sahiplerinin eksiksiz ve anlaşılır biçimde olgu bilgisi toplayacak ve bu bilgiyi değerlendirecek bir sistemi olmalı ve uygun şekilde nedensellik değerlendirmesi yapılmalıdır. Yalnızca, birincil kaynak veya olguyu alan kişi tarafından, çalışılan ilaç ile ilgisi olduğundan şüphelenilen advers reaksiyonlar bildirilmelidir. Bu raporlar talep edilen raporlar olarak görülmeli ve Kuruma yapılan bildirimlerde raporun spontan rapor olmayıp, talep edilen bir kaynaktan elde edilen rapor olduğu vurgulanmalıdır.

Hasta destek programlarından bildirilen advers reaksiyonlar çoğunlukla bu programı yürütmekle görevli hemşirelerin hasta ile yaptığı telefon görüşmelerinden kaynaklanmaktadır. Hasta destek programını yürüten firmanın ruhsat sahibi ile yaptığı anlaşma gereği tüm advers

olaylar ruhsat sahibine bildirilmektedir (örn; ilaç kullanan hastanın sobadan çıkan karbonmonoksit gazıyla zehirlenmesi, ilaç kullanımından önce mevcut olan bir yara izinin düzeltilmesi amacıyla hastanın ilaç kullanırken cerrahi bir girişime maruz kalması gibi...). Söz konusu advers olaylar öncelikle ruhsat sahibinin farmakovijilans bölümü tarafından değerlendirilmeli, sadece ciddi advers reaksiyon yer alan bildirimler TÜFAM'a sunulmalıdır. Ruhsat sahibi, bu değerlendirmeye ilgili tereddütünün olduğu durumlarda ilgili hekime ulaşarak nedensellik ilişkisini sorgulamalı ve sadece ilaçla ilişkili olduğu şüphesi bulunanları TÜFAM'a sunmalıdır.

Hasta destek programının konusu olan ilaç dışındaki diğer ilaçlarla ilişkili advers reaksiyon raporları da ortaya çıkabilir. Bu durumda takip edilen ilaç ile bir etkileşim yoksa bu raporlar hasta destek programını yürüten ruhsat sahibi tarafından şüpheli ilacın ruhsat sahibine bildirilmelidir. İlgili ruhsat sahibi de bu raporu raporlama gereklerine uygun olarak TÜFAM'a bildirmelidir. TÜFAM'a bildirim yapılırken raporun başka bir ruhsat sahibinin hasta destek programı sırasında tespit edildiği de belirtilmelidir.

## 2.2. Raporların validasyonu

Tüm şüpheli advers reaksiyonlar Kuruma bildirilmeden önce, raporlara bildirim için asgari kriterlerin dahil edilmiş olduğundan emin olmak amacıyla valide edilmeli ve yalnızca geçerli BOGR'ler bildirilmelidir. Asgari kriterler şunlardır:

- Mesleki vasıfları (örn; hekim, eczacı, diş hekimi, hemşire, ebe, avukat, tüketici ya da sağlık mesleği mensubu olmayan diğer bir kişi), ismi, adının-soyadının baş harfleri ya da adresi ile tanımlanabilen kimliği tespit edilebilir bir raportör (birincil kaynak). Mümkün olan durumlarda, takip faaliyetlerinin gerçekleştirilebilmesi için raportörün irtibat bilgileri kaydedilmelidir. Ancak raportör irtibat bilgilerini vermek istemiyorsa, raporu alan taraf bunu raportör ile teyit eder ve BOGR'de bu hususu belirtir. Yalnızca raportörün değil, olgu bilgilerini sağlayan tüm tarafların kimliği tespit edilebilir olmalıdır.
- Adının-soyadının baş harfleri, dosya numarası, doğum tarihi, yaşı, yaş grubu ya da adresi ile tanımlanabilen kimliği tespit edilebilir tek bir hasta. Bilgiler mümkün olduğu kadar eksiksiz olmalıdır.
- Bir ya da daha fazla şüpheli madde/ilâç (İlaçların şüpheli, etkileşen veya eş zamanlı kullanılan ilaç olarak sınıflandırılmasında birincil kaynak tarafından sağlanan bilgi temel alınır).
- Bir ya da daha fazla şüpheli advers reaksiyon.

Birincil kaynak, ilaç ile advers olay arasında nedensellik ilişkisinin olmadığını açıkça beyan etmiş ve raporu alan taraf (Kurum ya da ruhsat sahibi) bunu kabul etmişse, minimum bilgi eksik olduğundan (şüpheli ilaç bulunmadığından) rapor geçerli bir BOGR sayılmaz. Ayrıca hastanın belirtilmemiş bir advers reaksiyon yaşadığının bildirildiği ve yaşanan advers reaksiyonun tipi hakkında hiçbir bilgi verilmediği durumlarda da rapor geçerli bir BOGR olarak kabul edilmez. Benzer şekilde, yalnızca bir sonlanım (ya da sonuç) bildirilmişse ve (i) bunun şüpheli bir advers reaksiyon olarak düşünülmesini sağlayacak hiçbir klinik durum bilgisi verilmemişse, ya da (ii) birincil kaynak şüpheli ilaç ile olası bir nedensellik ilişkisine işaret etmemişse rapor geçerli değildir. Örneğin, ruhsat sahibinin hastanın hastaneye yatırıldığından ya da öldüğünden haberdar edildiği ve başka hiçbir bilginin verilmediği durumlar. Böyle durumlarda, bildirilen bilginin bir advers reaksiyon ya da olay olup olmadığına karar verilirken daima tıbbi yargıya başvurulmalıdır. Örneğin, bir ani ölüm raporu genellikle şüpheli advers reaksiyon olgusu olarak kabul edilmeli ve bildirilmelidir.

Bu dört öğeden herhangi birinin mevcut olmaması, olgunun eksik olarak kabul edilmesi

ve bildirim için uygun sayılmaması anlamına gelir. Ruhsat sahiplerinin, eksik veri ögelerini toplamak üzere olguyu takip etmek için gerekli özeni göstermeleri gerekir. Asgari bilgileri eksik olan raporlar, devam etmekte olan güvenilirlik değerlendirme faaliyetlerinde kullanılmak üzere yine de ruhsat sahibinin farmakovijilans sistemine kaydedilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyon raporlarının internet ya da dijital ortamlar yoluyla toplanması ile ilgili olarak “kimliği tespit edilebilen” terimi, bir raportörün ve bir hastanın varlığının doğrulanabilir olması anlamına gelmektedir.

Bir taraf (Kurum ya da ruhsat sahibi) birincil kaynağın şüpheli advers reaksiyonu başka bir ilgili tarafa da bildirmiş olabileceğinden haberdar edildiğinde, mükerrer olarak bildirilmiş olgunun saptanması için gereken tüm ilgili bilgiler BOGR’ye dahil edilmelidir.

İlk olarak bir tüketici tarafından bildirilmiş olan geçerli bir şüpheli advers reaksiyon olgusu, temas kurulan sağlık mesleği mensubunun (tüketici tarafından takip bilgileri için belirlenmiş olan kişi) tüketicinin şüphesini kabul etmemesi durumunda ilgili olmayan advers olay düzeyine düşürülemez. Bu durumda, hem tüketicinin, hem de sağlık mesleği mensubunun görüşleri BOGR’ye dahil edilmelidir.

Talepte bulunulan kaynaklardan alınan (bkz. 2.1.2) ve birincil kaynağın belirttiği şüpheli ilaç ile advers reaksiyon arasındaki makul nedensellik ilişkisi olasılığını, raporu alan tarafın kabul etmediği şüpheli advers reaksiyon raporlarında, olgu “ilgili olmayan advers olay” düzeyine düşürülmemelidir. Hem birincil kaynağın, hem de raporu alan tarafın görüşleri BOGR’ye kaydedilmelidir.

Aynı ilke BOGR ciddiyet kriteri için de geçerlidir; raporu alan taraf birincil kaynağın bildirdiği ciddiyet kriterini kabul etmiyorsa olgunun düzeyi ‘ciddi’den ‘ciddi değil’e düşürülmemelidir.

### **2.3. Raporların takibi**

İlk bildirimde, şüpheli advers reaksiyon raporlarında yer alan bilgiler tam olmayabilir. Bu raporlar, olguların bilimsel açıdan değerlendirilmesi için anlamlı olan tamamlayıcı detaylı bilgilerin elde edilmesi amacıyla gerektiği şekilde takip edilmelidir. Takip edilen özel ilgi konusu olaylar, prospektif gebelik raporları, hastanın öldüğünün bildirildiği olgular, yeni risklerin ya da bilinen risklerde değişikliğin bildirildiği olgular özellikle önemlidir. Eksik olan asgari raporlanabilirlik kriterleri ile ilgili bilgilerin toplanması için gösterilen tüm çabalara ek olarak takip işlemleri yapılmalıdır (bkz. 2.2). Takip bilgilerinin alınması için gerçekleştirilen tüm girişimler belgelenmelidir.

Takip yöntemleri, eksik bilgilerin en iyi şekilde toplanmasının sağlanması için olguya göre belirlenmelidir. Bu yapılırken, birincil kaynak olgu için anlamlı yeni bilgileri göndermeye teşvik edilmelidir. Birincil kaynaktan ilk raporda zaten verilmiş olan bilgileri tekrarlamasını ve/veya kapsamlı anketler doldurmasını talep etmekten kaçınılmalıdır; bu tür uygulamalar kaynağın gelecekte spontan bildirimde bulunma konusundaki isteğini kırabilir. Bu nedenle, takip rapor formlarının birincil kaynak tarafından doldurulmasını kolaylaştırmak amacıyla, bu formlardaki bazı veri alanlarının önceden doldurulması düşünülmelidir.

Direkt olarak tüketicinin verdiği bilgiler bir advers reaksiyonun meydana gelmiş olabileceğini düşündürüyorsa ve bilgiler tam değilse, ek takip bilgilerini almak üzere belirlenmiş olan bir sağlık mesleği mensubu ile temas kurulması için olur alma girişiminde bulunulmalıdır. İlk olarak tüketici tarafından bildirilen böyle bir olgu bir sağlık mesleği mensubu tarafından teyit edildikten (tamamen ya da kısmen) sonra, bu bilgiler BOGR’de net olarak vurgulanmalıdır.

Biyolojik ilaçlar ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar için, doğası gereği ilgili ürünün kesin olarak tanımlanması özel önem taşımaktadır. Bu nedenle, ürünün adının ve seri numarasının açık olarak belirtilmesi için tüm tedbirler alınmalıdır.

## **2.4. Veri yönetimi**

Şüpheli advers reaksiyonların elektronik verileri ve yazılı raporları, hastaların ve raportörlerin kimlik bilgilerinin tespit edilebilmesiyle ilgili gizlilik kurallarına uyularak diğer tıbbi kayıtlarla aynı şekilde saklanmalı ve işlenmelidir. Hastaların kişisel kimlik bilgilerini (verildiyse) içeren hasta kayıtlarının gizliliği her zaman korunmalıdır. Bildirimi yapan sağlık mesleği mensuplarının kimliğinin tespit edilebilmesini sağlayan kişisel bilgileri gizli tutulmalıdır. Ancak, ruhsat sahibinin TÜFAM'a yapacağı bildirimlerde biliniyorsa raportörün kimlik bilgilerinin ve iletişim bilgilerinin verilmesi gerekmektedir. Hastanın ve raportörün kimlik bilgilerinin tespit edilebilirliği bağlamında, olgu raporu TÜFAM'dan ruhsat sahibine iletilirken gizlilik esasları gözetilmelidir.

Farmakovijilans verilerinin emniyetinin ve gizliliğinin sağlanması için, belgelere ve veri tabanlarına yalnızca yetkili personelin erişmesine izin veren sıkı erişim kontrolleri uygulanmalıdır.

Birincil kaynaktan alınan veriler, tarafsız olarak ve filtrelenmeden işlem görmeli ve veri girişi ya da elektronik yolla iletim sırasında çıkarımlarda veya isnatlarda bulunulmasından kaçınılmalıdır. Raporlar birincil kaynak tarafından kullanılan tam metni içermelidir. Orijinal metin, uygun terminoloji kullanılarak kodlanmalıdır.

Elektronik verilerin saklanması sırasında, alınan verilerin tarihleri ve kaynakları da dahil olmak üzere, girilen ya da değiştirilen tüm verilerin izlenebilirliği sağlanmalı ve bunların yanı sıra iletilen verilerin tarihleri ve varış konumları da dahil edilmelidir.

Veri girişinde ve toplu raporların üretilmesi sırasında mükerrer olguların saptanması ve yönetimi için bir prosedür mevcut olmalıdır.

## **2.5. Kalite yönetimi**

Ruhsat sahiplerinin, olguların belgelenmesinin her aşamasında (veri toplama, veri transferi, veri yönetimi, veri kodlama, olgu validasyonu, olgu değerlendirme, olgu takibi, BOGR bildirim ve olgu arşivleme gibi...) gerekli kalite standartlarına uyulmasını sağlamak için bir kalite yönetim sistemi mevcut olmalıdır. Saklanan verilerin ilk raporlar ve takip raporları ile uygunluğu, orijinal verilerle karşılaştırmalı olarak validasyona olanak sağlayan kalite kontrol prosedürleriyle doğrulanmalıdır. Bu açıdan, kaynak veriler (örn; yazışmalar, e-postalar, telefon görüşmelerinin kayıtları) kolayca erişilebilir durumda olmalıdır.

Yazılı standart çalışma yöntemleri, görev ve sorumlulukların tüm taraflarca açıkça anlaşılmasını sağlamalıdır. Ayrıca sistemin doğru şekilde kontrolü ve gerektiğinde değişikliklerin yapılması ile ilgili şartlar belirtilmelidir. Bu kural aynı şekilde, sözleşmeli olarak üçüncü taraflara verilen faaliyetler için de geçerlidir. Üçüncü taraflara ait standart çalışma yöntemleri, yeterli olduklarının ve ilgili gerekliliklere uyduklarının doğrulanması için incelenmelidir.

Farmakovijilans faaliyetlerini doğrudan gerçekleştiren personele, sorumlu oldukları ve/veya üstlendikleri rapor işleme faaliyetleri konusunda eğitimin yanı sıra ilgili farmakovijilans mevzuatı ve kılavuzları konusunda da uygun eğitim verilmelidir. Güvenlilik raporlarını alma veya işleme olasılığı bulunan diğer personele (örn; klinik geliştirme, satış, tıbbi enformasyon, hukuk, kalite kontrol), dahili politika ve prosedürlere uygun şekilde advers olay toplama ve bildirim konusunda eğitim verilmelidir.

## **2.6. Özel durumlar**

### **2.6.1. Gebelik ya da emzirme döneminde ilaç kullanımı**

#### **2.6.1.1. Gebelik**

Embriyo ya da fetüsün ilaç(lar)a maruz kalmış olabileceği (maternal maruziyet ya da bir

ilacın paternal maruziyetten sonra semen yoluyla geçmesi şeklinde) raporlar, gebeliğin sonucu ve doğumdan sonra çocuğun gelişimi hakkında bilgi edinmek için takip edilmelidir. Bu özel durumlarda bilimsel değerlendirmenin kolaylaştırılması için, bilgilerin izlenmesinde, toplanmasında ve bildirilmesinde yayımlanacak olan “Gebelik sırasında tıbbi ürünlere maruziyete ilişkin kılavuz: Ruhsatlandırma sonrası verilere gereksinim duyulduğunda” adlı kılavuzda yer alan tavsiyeler dikkate alınmalıdır. Etkin maddenin ya da onun metabolitlerinden birinin yarılanma ömrü uzunsa, ilacın gebelikten önce alınmış olması halinde embriyonun ilaca maruz kalma olasılığı değerlendirilirken bu durum hesaba katılmalıdır.

Gebeler ya da sağlık mesleği mensupları bir ilacın teratojenik etkileri ya da gebelikte kullanımı hakkında bilgi almak için ruhsat sahiplerini aradığında embriyo ya da fetüsün olası ilaç maruziyeti hakkında bilgi edinilmesi ve hamileliğin sonucunun takibi için gereken makul çaba gösterilmelidir.

Gebelik sırasında ilaçlara maruz kalınması ile ilgili raporlar, advers olaylar ile şüpheli ilaca maruziyet arasındaki nedensellik ilişkilerinin değerlendirilebilmesi için mümkün olduğu kadar çok öge içermelidir. Bu bağlamda, standart anketlerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Gebelik sırasında maruziyetten sonra bir ilaçla ilişkili anormal bir sonuca dair bireysel olgular ciddi raporlar olarak sınıflandırılmaktadır ve 2.7’de yer alan gerekliliklere uygun şekilde bildirilmelidir.

Bu durum özellikle aşağıdakileri içermektedir:

- Fetüs ya da çocukta meydana gelen konjenital anomaliler ya da büyüme geriliği ile ilgili raporlar;
- Fetüsün ölümü ya da spontan abortus raporları
- Yenidoğanda meydana gelen ve ciddi şekilde sınıflandırılan şüpheli advers reaksiyonlar ile ilgili raporlar.

Konjenital malformasyon hakkında bilgi içermeyen gebeliğin istemli olarak sonlandırılması ile ilgili raporlar, sonlanım verilerini içermeyen gebelik sırasında maruziyetle ilgili raporlar veya normal sonlanımlara ilişkin raporlar şüpheli advers reaksiyon içermediklerinden bildirilmemelidir. Ancak bu raporlar toplanmalı ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında ele alınmalıdır.

Bununla birlikte, bazı durumlarda gebelik sırasında maruziyet ile ilgili olan ve şüpheli advers reaksiyon içermeyen raporların bildirilmesi gerekebilir. Bunun yapılması ruhsat verilirken belirtilen bir koşul olabilir ya da risk yönetim planında zorunlu tutulmuş olabilir. Örneğin gebelikte kontrendike olan ya da yüksek teratojenik potansiyeli nedeniyle özel olarak takip edilen ilaçlara (talidomid, izotretinoin gibi) gebelik sırasında maruz kalınması.

Olası bir teratojenik etki sinyali (örn; benzer anormal sonuçların kümelenmesi) 3.1.5’de yer alan tavsiyelere uygun şekilde derhal Kuruma bildirilmelidir.

#### **2.6.1.2. Emzirme**

Bebeklerde anne sütü yoluyla bir ilaca maruziyetten sonra meydana gelen şüpheli advers reaksiyonlar 2.7’de yer alan kriterlere uygun şekilde Kuruma bildirilmelidir.

#### **2.6.2. Pediyatrik ya da yaşlı popülasyonda ilaç kullanımı**

Pediyatrik ya da yaşlı popülasyonda güvenlilik bilgilerinin toplanması önemlidir. Dolayısıyla, belirli bir popülasyon için spesifik olan potansiyel güvenlilik sinyallerinin saptanabilmesi için, sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından bir olgu bildirildiğinde hastanın yaşının ya da yaş grubunun öğrenilmesi ve bildirilmesi için makul girişimlerde bulunulmalıdır. Pediyatrik popülasyonla ilgili olarak, bu popülasyonda farmakovijilansın yürütülmesi hakkında yayımlanacak olan “pediyatrik popülasyonda kullanılan ilaçların

farmakovijilansının yürütülmesi hakkında kılavuz” uygulanmalıdır.

### **2.6.3. Doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet raporları**

İlaç kullanım hatası, bir ilacın reçetelenmesinde, dağıtımında ya da uygulanmasında kasıtsız olarak yapılan herhangi bir hata olarak tanımlanmaktadır.

İlişkili advers reaksiyon içermeyen doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet raporları BOGR olarak bildirilmemelidir. Bu raporlar uygun şekilde periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında ele alınmalıdır. Bu raporlar ilacın yarar/risk dengesini etkileyen güvenlik sorunları oluşturuyorsa, 3.1.5’de yer alan tavsiyelere uygun şekilde Kuruma bildirilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonlarla ilişkili raporlar, semptomlar, tedaviler, sonlanımlar, meydana gelme bağlamı (örn; reçeteleme sırasında, uygulamada, dağıtımda, dozajda, onaylı olmayan endikasyonda ya da popülasyonda hata vb.) açısından bilgilerin mümkün olduğu kadar tam olmasını sağlamak amacıyla takip edilmelidir.

### **2.6.4. Terapötik etkisizlik**

Terapötik etkisizlik raporları kaydedilmeli, raporda eksik veri varsa takip edilmelidir ve ciddi olup olmadığına bakılmaksızın Kuruma 15 gün içinde bildirilmelidir. Kritik durumların ya da yaşamı tehdit edici hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşılar, kontraseptifler ile ilgili bildirimlere özel dikkat gösterilmelidir. Bu durum, raportör tarafından sonlanımın hastalığın progresyonundan kaynaklandığını ve ilaçla ilgili olmadığını özel olarak belirttiği durumlar haricinde geçerlidir.

Terapötik etkisizlik olgularının bildirim için uygun olup olmadığı düşünülürken klinik yargıya başvurulmalıdır. Örneğin, yaşamı tehdit edici bir durumda kullanılan antibiyotik, aslında enfektif ajan için uygun olmayan bir ilaçsa bildirilmesi gerekli değildir.

Bununla birlikte, daha önce duyarlı olarak kabul edilen bir bakterinin yeni dirençli bir suşunun gelişiminden kaynaklandığı düşünülen terapötik etkisizliğe bağlı yaşamı tehdit edici enfeksiyonlar 15 gün içinde bildirilmelidir.

Aşılar için terapötik etkisizlik olguları, özellikle aşılananların alt grubunda immünojenisite azalmasına dair sinyaller, immünitede azalma ya da suş değişimi açısından bildirilmelidir. Bu sonucusuyla ilgili olarak, sağlık mesleği mensubu tarafından spontan olarak bildirilen terapötik etkisizlik raporlarının bir suş değişimi sinyali oluşturuyor olabileceği düşünülmelidir. Bu tür bir sinyal hakkında hemen işlem yapılması ve uygun şekilde ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmaları yoluyla ek araştırmaların gerçekleştirilmesi gerekebilir.

## **2.7. BOGR’lerin bildirilmesi**

Yalnızca geçerli BOGR’ler (bkz. 2.2) bildirilmelidir. Geçerli bir BOGR’nin bildirim süresi, asgari raporlanabilirlik kriterlerini içeren bilgilerin Kurumun ya da ürün tanıtım elemanlarının ve Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu (SFHK) da dahil olmak üzere ruhsat sahibinin herhangi bir personelinin dikkatine sunulmasıyla başlar. Bu tarih 0. gün olarak kabul edilmelidir. Uygulamada bu tarih, bilgileri alan tarafın bilgilerden haberdar olduğu ilk iş günüdür.

Ruhsat sahibinin bir kişi ya da kuruluş ile sözleşme imzalamış olduğu durumlarda, ruhsat sahibinin bildirim yükümlülüklerine uyabilmesinin sağlanması için, taraflar arasında açık prosedürlerin ve detaylı anlaşmaların mevcut olması gereklidir. Bu prosedürler özellikle, zaman çerçeveleri ve düzenleyici otoritelere bildirim sorumlulukları dahil olmak üzere

güvenlilik bilgilerinin alışverişi ile ilgili süreçleri belirtmeli ve Kuruma mükerrer bildirimini önlemelidir.

Bilimsel ve tıbbi literatürde tanımlanan BOGR'ler için, bildirim süresi bildirim için minimum bilgileri içeren bir yayından haberdar olunması ile başlar (0. gün). Literatür taramalarının yapılması ve/veya geçerli BOGR'lerin bildirilmesi için bir kuruluş (sadece tarama yapılacaksa taramayı yapabilecek kapasiteye sahip bir kuruluş, hem tarama yapılacak hem de BOGR hazırlanacak ise SFHK) ile sözleşme imzalanmışsa, ruhsat sahibinin bildirim yükümlülüklerine uyabilmesinin sağlanması için detaylı anlaşmalar mevcut olmalıdır.

Daha önce bildirilmiş olan bir olgu için ilave önemli bilgiler alındığı takdirde takip raporunun sunulması için bildirim süresi, ilgili takip bilgilerinin alındığı tarihten itibaren başlar. Bildirim açısından, anlamlı takip bilgileri, bir olgunun değerlendirilmesini ya da yönetimini etkileyebilecek veya bunun ciddiyet kriterlerini değiştirebilecek yeni tıbbi veya idari bilgiler anlamına gelmektedir. Anlamlı olmayan bilgiler, olgu değerlendirmesi hakkındaki güncellenmiş yorumları ya da olgunun önceki versiyonundaki yazım hatalarının düzeltilmesini içermektedir. Anlamlı takip bilgileri ile anlamlı olmayan takip bilgileri arasındaki ayırım için ayrıca 4.4.'e bakınız.

### **2.7.1. Bildirim zaman çerçeveleri**

Genel olarak, geçerli ciddi BOGR'lerin mümkün olan en kısa sürede bildirilmesi gerekmektedir; ancak hiçbir durumda bu süre, bilgilerin ürün tanıtım elemanları, SFHK ve sözleşmeli diğer kuruluşlar da dahil olmak üzere ruhsat sahibinin herhangi bir personeli tarafından ilk kez alınmasından itibaren 15 takvim gününü geçmemelidir. Bu kural ilk bilgiler ve takip bilgileri için geçerlidir. Başlangıçta "ciddi" şeklinde bildirilen bir olgu daha sonra yeni takip bilgilerine dayanılarak "ciddi değil" şeklinde değerlendirilirse, bu bilgiler yine de 15 gün içinde bildirilmelidir.

## **Bölüm III**

### **Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları**

#### **3.1. Ruhsat sahibinin sorumlulukları**

Her ruhsat sahibi, gerek sağlık mesleği mensupları veya tüketiciler tarafından spontan olarak bildirilen gerekse ruhsatlandırma sonrası çalışma kapsamında gerçekleşen advers reaksiyon raporlarını toplamak ve kaydetmek için bir sistem bulundurmalıdır.

Ruhsat sahipleri verilerin gizliliğini koruyacak şekilde advers reaksiyon raporlarının takip ve izlenebilirliğini sağlayacak mekanizmalar oluşturmalıdır. Ruhsatlı ilaç ile ilgili farmakovijilans veri ve belgeleri, ilaç ruhsatlı olduğu sürece ve ruhsatın süresi bittikten sonra en az 10 yıl boyunca saklanmalıdır.

Bu bölümde bulunan gerekliliklere ek olarak, Bölüm II'de açıklanan genel prensipler ruhsat sahipleri tarafından şüpheli advers reaksiyon raporlarına uygulanmalıdır.

#### **3.1.1. Spontan raporlar**

Ruhsat sahipleri Türkiye'de gerçekleşen ve sağlık mesleği mensupları veya tüketiciler tarafından spontan olarak dikkatlerine sunulan advers reaksiyon raporlarını kaydedeceklerdir. Bu, elektronik ortamdan veya diğer tüm uygun yöntemlerden alınan raporları kapsamaktadır. Bu amaçla ruhsat sahipleri, şüpheli advers reaksiyon bildirimlerini kolaylaştırmak için advers reaksiyon bildirim formu ya da uygun iletişim bilgilerine web sitelerinde yer vermeliyimler.

#### **3.1.2. Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan olgu raporları**

Bilimsel ve tıbbi literatürlerde yer alan şüpheli advers reaksiyonların izlenmesi ile ilgili

genel prensipler 2.1.1.2 de yer almaktadır. Bilimsel ve tıbbi literatürün izlenmesi ile ilgili bu kılavuzda belirtilen gereklilikler, periyodik yarar/risk değerlendirme raporları için gerçekleştirilmesi gereken ayrıntılı metin aramalarının bir parçasıdır.

Ruhsat sahipleri ruhsatına sahip oldukları etkin maddeleri, 2.1.1.2 ve Ek 3 doğrultusunda, geniş çapta kullanılan sistematik yazı gözden geçirme ile ve referans veri tabanına erişerek takip etmelidir.

Eğer başka bir ruhsat sahibinin ilacı şüpheli ilaç ise makaleler ruhsat sahibinin raporlamasının dışında tutulabilir. Müstahzar adı makalede belirtilmemişse, ilgili etkin maddeyi içeren ilaçların tüm ruhsat sahipleri TÜFAM'a bildirim yapmakla yükümlüdür.

Halka açık veri tabanlarından veri analizlerini sunan veya ruhsatlandırma sonrası çalışmaların sonuçlarını özetleyen makalelerde ilacın yarar/risk profilini etkileyecek herhangi bir yeni güvenilirlik bilgisinin varlığından şüphe ediliyorsa, Kuruma derhal bildirilmeli ve ilgili periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun gerekli bölümlerinde ilacın yarar/risk profiline etkisi açısından tartışılmalı ve analiz edilmelidir.

### **3.1.3 Kalite kusurları veya sahte ilaçlarla ilgili şüpheli advers reaksiyonlar**

Şüpheli advers reaksiyon, şüpheli veya doğrulanmış sahte ilaç veya ilacın kalite kusuru ile ilişkili ise, BOGR bildirilmelidir. BOGR'nin ciddiyeti, 1.3.4.'de belirtilen açıklamalar doğrultusunda raporlanan şüpheli advers reaksiyonların ciddiyetine bağlıdır.

Halk sağlığını korumak için, bir veya daha fazla kusurlu ilaç grubunu piyasadan çekmek için acil önlemler uygulamak gerekli olabilir. Bu yüzden, ruhsat sahipleri sahte ilaç ve ilaçların kalite kusurları ile ilgili şüpheli advers reaksiyon raporlarının kısa sürede araştırılmasını ve doğrulanmış kalite kusurlarının ayrı olarak üreticiye ve Kuruma bildirilmesini sağlayacak bir sistem bulundurmalıdır.

### **3.1.4. İlaç yoluyla bir enfeksiyöz ajanın bulaşmasından şüphelenilmesi**

Bir enfeksiyöz ajanın ilaç yoluyla bulaşma şüphesi ciddi advers reaksiyon olarak değerlendirilmelidir ve bu olgular 15 gün içerisinde rapor edilmelidir. Eğer başka bir ölçüt geçerli değilse, bu BOGR'nin ciddiliği önemli tıbbi olay olarak görülmelidir (bkz.1.3.4). Bu aşılarda için de geçerlidir.

Bu sebeple, ruhsat sahibi enfeksiyöz ajanın ilaç yoluyla bulaşmasını üreticiye, Halk Sağlığı Kurumuna ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirecek bir sistem bulundurmalıdır.

Patojenik olan veya olmayan herhangi bir organizma, virüs veya bulaşıcı zerrecik (örn; prion protein taşıyan Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopati) enfeksiyöz ajan kabul edilir.

İlacı maruz kalan hastadaki enfeksiyonu gösteren klinik belirti ve semptomlar ya da laboratuvar bulguları bir enfeksiyöz ajanın ilaç yoluyla bulaşması şüphesine neden olabilir.

İlaç yoluyla bulaşabildiği bilinen enfeksiyon/enfeksiyöz ajanların tespitine odaklanılmalıdır, fakat bilinmeyen ajanların varlığı da her zaman düşünülmelidir.

Enfeksiyöz ajanın ilaç yoluyla bulaşma şüphesi değerlendirilirken, enfeksiyonun sebebi (örn; enjeksiyon/uygulama) ve kaynağı (örneğin; kontaminasyon) ile enfeksiyon anında hastanın klinik durumu arasında (immun-suprese/aşılınmış) ayırım yapabilmek için dikkatli olmak gerekir.

İlgili ilaçtaki kontaminasyonun doğrulanması (etkin madde olarak kullanılan enfeksiyöz ajanların yetersiz inaktivasyonu/atenüasyonu da dahil olmak üzere) enfeksiyöz ajanın bulaştığına dair kanıtları artırır ve bir kalite kusurunu düşündürebilir, bu durumda 3.1.3'teki prosedürler uygulanmalıdır.

Hayvansal Süngerimsi Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünler Aracılığıyla Aktarılması Riskinin En Aza İndirilmesi Kılavuzu Notunda belirtilen tavsiyelere uyulmalıdır.



### 3.1.5. Yeni görülen güvenlilik sorunları

Tek bir BOGR'de raporlanan şüpheli advers reaksiyonlar ilacın yarar/risk dengesini etkiliyorsa, bu durum “Yeni Görülen Güvenlilik Sorunu” olarak görülmelidir ve raporlama gerekliliklerine ek olarak Kuruma yazılı olarak bildirilmelidir. Endişe uyandıran noktaların ve önerilen işlemin özetine, gönderilen BOGR'nin kapak sayfasında yer verilmelidir.

İlacın bilinen yarar/risk dengesinde değişikliğe neden olabilmelerine ve/veya halk sağlığını etkileyebilmelerine rağmen, raporlanabilir geçerli BOGR tanımına uymayan ve raporlama şartlarına tabi olmayan olaylar meydana gelebilir. Örnekleri şunlardır:

- Yeni tamamlanmış, klinik olmayan bir çalışmadan elde edilen önemli güvenlilik bulguları.
- Girişimsel olmayan ruhsatlandırma sonrası çalışma veya klinik araştırmalar süresince belirlenen ana güvenlilik sorunları.
- Olası bir teratojenik etki veya halk sağlığına yönelik önemli bir tehlike sinyali.
- Bilimsel ve tıbbi literatürlerde yayımlanan güvenlilik sorunları.
- Sinyal arama sırasında meydana gelen veya yeni bir BOGR'den kaynaklanan ve ilacın yarar/risk dengesini etkileyen ve/veya halk sağlığı üzerine etkileri olan güvenlilik sorunları.
- Ruhsat şartları dışında kullanımdan kaynaklanan güvenlilik sorunları.
- İlaç bilgisindeki (ambalaj, KÜB/KT) yanlış bilgilendirmeden kaynaklanan güvenlilik sorunları.
- Ruhsatın Türkiye dışında güvenlilikle ilgili sebeplerden ötürü geri çekilmesi, geçerlilik süresinin uzatılmaması, iptal edilmesi veya askıya alınması.
- Türkiye dışındaki acil güvenlilik kısıtlamaları.
- Hammadde tedariki ile ilgili güvenlilik sorunları.
- İlaç tedarikindeki eksiklik.

İlacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek bu olay/gözlemler “Yeni Görülen Güvenlilik Sorunları” adı altında yazılı olarak ve ayrıca e-posta ile Kuruma derhal bildirilmelidir. Döküman, ilgili ilacın ruhsat başvurusu/ruhsatı ile ilgili olarak önerilen aksiyonlar ve gerekçeleri belirtmelidir. Bu güvenlilik sorunları ayrıca ruhsatlı ilacın periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun ilgili bölümlerinde incelenmelidir.

### 3.1.6. Ruhsat başvurusunun yapılması ile ruhsat verilmesi arasındaki dönem

Ruhsat başvurusunun sunulması ile verilmesi arasındaki süreçte, değerlendirmedeki ilacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek bilgilerin (kalite, klinik, klinik olmayan) Kuruma süratle aktarılmasını sağlamak başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

### 3.1.7. Ruhsatın askıya alınmasından, iptalinden veya geri çekilmesinden sonraki süreç

Ruhsat sahibi, ruhsatın askıya alınmasından sonra da ilaç ile ilgili şüpheli advers reaksiyon raporlarını toplamaya devam edecektir ve tüm raporlama gereklilikleri aynı kalacaktır. Ruhsat geri alındıktan veya iptal edildikten sonra, eski ruhsat sahibi örneğin gecikmeli başlayan advers reaksiyonları veya geriye dönük bildirilen olguları gözden geçirmek için Türkiye'de gerçekleşen şüpheli advers reaksiyonların spontan raporlarını bildirmeye devam etmelidir.

### 3.1.8. Toplu davalardan alınan raporlar

Toplu davalardan alınan raporlar spontan raporlar gibi işleme alınmalıdır. Geçerli BOGR'ler ilgili advers reaksiyonları tanımlamalıdır. Raporlamalar 2.7. ve 2.7.1.'de açıklanan zaman dilimi ve yöntemlere uygun bir şekilde yapılmalıdır.

Ruhsat sahipleri, büyük gruplar halinde olası BOGR'ler gelince, istisnai durumlarda TÜFAM'dan şüpheli ciddi advers reaksiyon olgularını 15 gün yerine 30 gün içinde teslim etmek için muafiyet isteyebilirler.

### **3.1.9. Hasta destek programlarından ve pazar araştırma programlarından alınan raporlar**

Hasta destek programı, ruhsat sahibinin ilacın kullanımı ile ilgili bilgi aldığı ve topladığı organize bir sistemdir.

Pazar araştırma programı bir ruhsat sahibinin, pazarlama ve iş geliştirme ile ilgili olarak sistematik bir şekilde veri ve bulgu toplaması, kaydetmesi ve analiz etmesidir.

Bu programlardan oluşan güvenilirlik raporları talep edilen raporlar gibi görülmelidir. Ruhsat sahipleri diğer tüm talep edilen raporlar için de şüpheli advers reaksiyon olgularını raporlamak ve bilgi yönetimini sağlamak için aynı mekanizmaları hazırda bulundurmalıdır.

## **BÖLÜM IV**

### **Bireysel Olgu Güvenlilik Raporlarının Hazırlanması**

#### **4.1. Şüpheli advers reaksiyonlar**

Advers reaksiyon/olay, belirti, laboratuvar bulguları, semptomlarıyla birlikte teşhis ve geçici teşhisler MedDRA (en düşük seviye terim) terminolojisinin en son versiyonu doğrultusunda kodlanmalıdır.

BOGR'lerin raporlanması sırasında Ek 1'de yer alan kapak sayfası kullanılmalıdır.

Eğer bir teşhis karakteristik belirti ve semptomlar ile birlikte raporlanmış ise, burada izlenecek yol; teşhis için bir terim seçmek ve MedDRA ile kodlayarak şüpheli advers reaksiyon bölümüne yazmak olacaktır. Ancak belirti ve semptomlar ilk raporlayıcının ifadesiyle olgu anlatımı bölümünde belirtilmelidir.

Eğer herhangi bir teşhis yok ise, raporlanan tüm belirti ve semptomlar sıralanmalı ve MedDRA ile kodlanarak şüpheli advers reaksiyon bölümüne yazılmalıdır. Eğer bu belirti ve semptomlar tipik olarak bir teşhisin parçası ise, teşhis "ruhsat sahibinin teşhis/sendrom ve/veya reaksiyonu yeniden sınıflandırması" şeklinde ayrıca belirtilmek suretiyle MedDRA ile kodlanabilir ve BOGR'de yer alabilir.

Ana kaynağın teşhis ve geçici teşhisinin tipik gösterge ve semptomlarından olmayan başka olaylar raporlanmış ve söz konusu olayların advers reaksiyon olduğundan şüpheleniliyor ise, "Şüpheli Advers Reaksiyonlar" bölümünde sıralanacak ve MedDRA kullanılarak kodlanacaktır.

Ruhsat sahibinin birincil kaynak tarafından raporlanan teşhisi kabul etmemesi durumunda, alternatif bir teşhis "Şüpheli Advers Reaksiyonlar" bölümünde raporlanmış teşhise ek olarak, "Ruhsat sahibinin teşhisi/sendromu ve/veya reaksiyonu yeniden sınıflandırması" şeklinde belirtilmek suretiyle MedDRA ile kodlanabilir ve BOGR'de yer alabilir. Bu durumda ruhsat sahibi advers reaksiyonun yeniden sınıflandırma nedenlerini açıklamalıdır.

Hastanın ölümü halinde, otopsi ile belirlenen sebepler dahil olmak üzere ölüm sebebi ve tarihi mümkün olduğunca sağlanmaya çalışılmalıdır. Eğer ölüm, raporlanan şüpheli advers reaksiyonlar ile bağlantılı değil ve örneğin hastalık ilerlemesi ile ilişkili ise, BOGR'nin ciddiyet kriteri "ölüm" olarak işaretlenmemelidir.

#### **4.2. Olgunun anlatımı, nedensellik değerlendirmesi ve yorumlar**

Ciddi olmayan olgular haricinde tüm olgular için mümkünse (mümkünse ifadesi, bireysel olgu hakkında kesin bir klinik özet çıkarmaya yetecek miktardaki bilginin birincil kaynaktan alınmış olması olarak yorumlanmalıdır) bir olgu anlatımı, sunulmalıdır. Bilgi; klinik seyir, terapötik önlemler, sonuç ve elde edilen takip bilgisi de dahil olmak üzere mantıklı bir zaman sıralamasına göre sunulmalıdır. Otopsi veya ölüm sonrası ilgili bulgular da özetlenmelidir.

Anlatım, hasta özellikleri, tedavi detayları, tıbbi geçmiş, olayların klinik açıdan gelişimleri, teşhis, advers reaksiyonlar ve sonuçları, ilgili laboratuvar bulguları (normal aralıklar dahil olmak üzere) ve şüpheli advers reaksiyonları destekleyecek veya çürütecek tüm bilgi dahil olmak üzere bilinen tüm klinik ve ilişkili bilgiyi barındıracak anlaşılabilir ve bağımsız bir “tıbbi rapor” görevi görecektir. Standart anlatım taslağının bir örneği CIOMS Çalışma Grubu V’in Raporları’nda bulunmaktadır.

Anlatım bölümünde sağlanan bilgiler, BOGR’nin diğer tüm ilgili bölümlerinde yer alan veri ile tutarlı olmalıdır.

Mümkünse, ana kaynağın teşhis, nedensellik değerlendirmesi veya diğer ilgili konulardaki yorumları “Raporlayanın yorumları” olarak BOGR’de yer almalıdır. Ruhsat sahipleri birincil kaynağın sunduğu teşhise bir alternatif ve/veya karşıt görüş önerebilir (bkz. 4.1). Bu değerlendirme ve öneriler birincil kaynak tarafından bildirilen bilgideki karışıklıklar ya da tutarsızlıklar da belirtilerek ruhsat sahibinin yorumu olarak yer alabilir. Eğer BOGR Yeni Görülen Güvenlilik Sorunu (bkz 3.1.5) bildirimini ile sonuçlanıyorsa, kaygı uyandıran noktalar ve önerilen işlemlerin bir özeti dahil edilmelidir.

#### **4.3. Test sonuçları**

Hasta muayenesi ile ilgili test ve prosedürlerin sonuçları sağlanmalıdır. Test ve prosedürlerin sonuçları ilaç dışı sebebi araştırmak için yapılan (örn; ilaç kaynaklı şüpheli hepatitte bulaşıcı hepatit için serolojik testler) testler dahil olmak üzere, reaksiyon/olayı teşhis etmek veya doğrulamak için yapılan test ve prosedürleri kapsamalıdır. Hem pozitif hem de negatif sonuçlar raporlanmalıdır.

Testlerin kodlaması MedDRA doğrultusunda yapılmalıdır. Eğer test ve test sonuçları hakkında sistemli bir şekilde bilgi vermek mümkün değilse, bilgi serbest metin olarak aktarılabilir.

#### **4.4. Takip raporları**

Ruhsat sahibi yeni tıbbi bilgi elde ettiğinde takip bilgisi raporlayacaktır. Elde edilen takip bilgilerine göre güncellenen BOGR’ler Kuruma sunulurken ilk raporlamanın ardından hangi bilgilerde değişiklik olduğu ayrı bir metin olarak da belirtilmeli ve bu bilgiler mantıklı bir zaman sıralamasında sunulmalıdır.

Buna karşın, önemli olmayan bilgi içeren bir takip raporunun bildirilmesi gerekmemektedir. Bu duruma örnek olarak, olgunun değerlendirilmesi veya aktarımı için sorun yaratmayacak, bazı tarihlerdeki küçük değişiklikler veya önceki olgu versiyonundaki bazı yazım hatalarının düzeltilmesi gibi değişiklikler sayılabilir.

Doğum tarihindeki bir değişiklik önemli bir düzeltme olduğu için tıbbi yargıya başvurulmalıdır (örn; hastanın yaş bilgisindeki tezatlıklarda).

Aynı şekilde, MedDRA’daki versiyon değişikliği nedeniyle kodlamada meydana gelen değişiklikler (geçerli terimin geçerli olmayan terim konumuna gelmesi) olgunun tıbbi içeriğini etkilemediği sürece önemli olmayan bir değişiklik olarak görülebilir. Fakat önceden raporlanmış, şüpheli advers reaksiyonun yorumlanmasındaki bir değişiklikten kaynaklanan bir

MedDRA terimi önemli bir değişiklik teşkil edebilir ve bu yüzden raporlanmalıdır.

#### **4.5. Özel durumlar**

##### **4.5.1. Gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımı**

Ebeveyn-çocuk/fetüs olgularının raporlanmasına ilişkin olarak aşağıdakilere uyulmalıdır:

Fetüsün veya emzirilen yenidoğanın ebeveyni üzerinden bir veya birkaç ilaca maruz kaldığı ve (erken spontan kürtaj/fetüs ölümü dışında) bir veya daha fazla şüpheli advers reaksiyonları gösterdiği durumlarda, hem ebeveyn hem de çocuk/fetüs hakkındaki bilgi aynı raporda sağlanacaktır. Bu olgular “ebeveyn-çocuk/fetüs raporları” olarak anılmaktadır. “Hasta Özellikleri” bölümündeki bilgiler yalnızca çocuk/fetüs için geçerlidir. İlaça ek maruz kalmanın kaynağı olan ebeveyn (anne veya baba) ile ilgili özellikler “ilgili tıbbi öykü” alanına yazılmalıdır.

Eğer hem ebeveyn hem de çocuk/fetüs şüphelenen advers reaksiyonları gösteriyorsa, iki ayrı rapor, örneğin bir tanesi ebeveyn (anne veya baba) ve bir tanesi de çocuk/fetüs için olmak üzere düzenlenecektir fakat bu raporlar birbirine atıfta bulunmalıdır.

Eğer çocuğu etkileyen herhangi bir reaksiyon yok ise, ebeveyn-çocuk/fetus raporu gerekmemektedir. Ancak ebeveyn için hazırlanan raporda ilgili tıbbi öykü bölümünde gebelik ve ilaç maruziyeti ile ilgili bilgiler yer almalıdır.

Düşük veya erken spontan kürtaj olgularında yalnızca annenin raporlanması gerekmektedir, Ancak, eğer ilaç baba tarafından alınmış ise ilgili tıbbi öykü bölümünde baba tarafından alınan ilaç belirtmelidir.

##### **4.5.2. Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan şüpheli advers reaksiyon raporları**

Bilimsel ve tıbbi literatürde yayımlanan BOGR’lerin raporlanması sırasında Ek 2’de yer alan kapak sayfası kullanılmalıdır.

Makale referansları, Uluslararası Tıbbi Haber Editörleri Komitesi tarafından geliştirilmiş Vancouver Sözleşmesine göre (“Vancouver Stili” olarak bilinir) kapak sayfasında belirtilmelidir. Standart format ve özel durumlarda kullanılacak format aşağıdaki referansta bulunabilir: Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Komitesi. Biyomedikal dergilere teslim edilecek yazılara ilişkin gereklilikler. N Engl J Med. 1997; 336: 309-15 (Vancouver önerileri Uluslararası Tıbbi Gazete Editörleri Komitesi web sitesinde de bulunmaktadır <http://www.icmje.org>).

Kapak sayfasına ek olarak makalenin tamamı, anlaşılabilir Türkçe özeti, makalede yer alan olgulara ait BOGR’ler sunulmalıdır. Bir makalede yer alan her bir olgu için ayrı ayrı BOGR hazırlanmalı, her birine ayrı olgu referans numarası verilmeli, ancak hepsi ait olduğu makale ekinde tek bir seferde TÜFAM’a sunulmalıdır. BOGR’ler hazırlanırken advers reaksiyonlar, hastalıklar ve test sonuçları MedDRA’ya göre kodlanmalıdır.

Bir ruhsat sahibinin aynı etkin maddeyi ilgilendiren birden fazla ilacı varsa her bir ilacı kapak sayfasında belirtmek suretiyle tek bir başvuru yapması yeterlidir.

##### **4.5.3. Doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar**

Bir doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası veya mesleki maruziyet olgusu klinik sonuçları ile birlikte raporlanıyorsa, raporlanan doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası veya mesleki maruziyetin tanımına en yakın terime karşılık gelen MedDRA (En Düşük Seviye Terim) kodu seçilmelidir.

#### **4.5.4. Terapötik etkisizlik**

Eğer ilk raporlayıcı terapötik etkisizlikten şüpheleniyor ise, bildirilen terapötik etkisizliğe en yakın MedDRA (En Düşük Seviye Terim) kodu seçilecektir.

#### **4.5.5. Kalite kusurları veya sahte ilaçlarla ilgili şüpheli advers reaksiyonlar**

Kalite kusuru veya sahte ilaçlarla ilgili olguların net bir şekilde belirlenebilmesi için aşağıdaki gereklilikler uygulanmalıdır.

##### **4.5.5.1. Kalite kusuru**

Şüpheli advers reaksiyon raporunun bir ilacın şüpheli veya doğrulanan kalite kusuru ile ilişkilendirildiği durumlarda, ürün kalite sorununa en yakın düşen terim MedDRA (En Düşük Seviye Terim) kodu şüpheli advers reaksiyonlar bölümüne eklenmelidir.

##### **4.5.5.2. Sahte ilaçlar**

Şüpheli advers reaksiyon raporunun şüpheli veya doğrulanan sahte bileşen, etkin madde veya ilaç ile ilişkilendirildiği durumlarda, raporlanan bilgiye en yakın düşen terimin MedDRA (En Düşük Seviye Terim) kodu şüpheli advers reaksiyonlara eklenmelidir.

#### **4.5.6. İlaç yoluyla bir enfeksiyöz ajanın bulaşmasından şüphelenilmesi**

Enfeksiyöz ajanın ilaç yoluyla bulaştığı yönündeki şüphe “MedDRA terminolojisinde (En Düşük Seviye Terim) kodlanmalıdır. Ayrıca, enfeksiyöz ajan tanımlanmış ise, enfeksiyöz ajana en yakın düşen MedDRA (En Düşük Seviye Terim) kodu şüpheli advers reaksiyon bölümüne de eklenmelidir.

#### **4.5.7. Organize veri toplama sistemlerinden ve diğer sistemlerden elde edilen raporlar**

Aşağıdaki raporlama kuralları (i) veri toplama sistemi tipi ve (ii) şüpheli ilacın veri toplama sisteminin kapsamında olup olmamasına göre uygulanacaktır.

1. Advers olayların aktif olarak arandığı şahsi tedavi kullanımını için ve tüm hasta destek programları için:
  - a. Advers reaksiyonun en azından çalışılan (veya tedarik edilen) ilaç ile ilişkili olduğu şüpheleniyorsa:
    - i. Talep edilen raporlar olarak görülmelidirler.
    - ii. “Rapor tipi,” hasta destek programından elde edilen rapor veya şahsi tedavi kullanımından elde edilen rapor” olarak belirtilmelidir.
  - b. Advers reaksiyonun yalnızca organize veri toplama sisteminin kapsamına girmeyen bir ilaç ile ilişkili olduğundan şüphe edildiğinde ve bu şüpheli ilaç ile çalışılan (tedarik edilen) ilaç arasında bir etkileşimin olmadığı durumlarda:
    - i. İlk raporlayıcının şüphesini aktardığı için; spontan raporlar olarak görülmelidirler;
2. Advers olay raporlanmasının aktif olarak istenilmediği şahsi tedavi kullanımında:
  - a) İlk raporlayıcının şüphesini aktardığı için; spontan raporlar olarak görülmelidirler;
3. Klinik araştırmalarda kullanılan araştırma ilacı, karşılaştırma ilacı ve/veya kurtarma ilacı veya eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile ilgili tüm bildirimlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik dahilinde ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılması

gerekmektedir.  
Gözlemsel ilaç çalışması sırasında ortaya çıkan tüm advers reaksiyon bildirimleri Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu doğrultusunda yürütülür

**Ek 1 Advers reaksiyon bildirimleri için kapak sayfası**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu  
Risk Yönetimi Daire Başkanlığı  
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)  
ANKARA

TARİH  
SAYI

Konu :..... adlı ilaca ait..... nolu advers reaksiyon bildirimini  
İlgi : (Varsa bildirim ile ilgili olarak daha önce Bakanlıkça yapılan yazışmaların tarih ve sayıları, e-takip numarası)

Advers reaksiyon rapor tipi ilk <input type="checkbox"/> Takip <input type="checkbox"/> ise ilk rapor(lar)un gönderildiği tarih ve e-takip numarası:
Olgu referans numarası :
Şüphelenilen ilaç(lar)ın adı :
Advers reaksiyon(lar):
Advers reaksiyon KÜB’de yer alıyor mu? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
Nedensellik değerlendirmesi/ruhsat sahibi yorumu:

TİTCK’ya gönderilen evraklar ile sistemden eklenen dokümanların birebir aynı olduğunu taahhüt ederim.

İmza  
Farmakovijilans Yetkilisi/Farmakovijilans Yetkilisinin Vekili

## Ek 2 Literatür bildirimleri için kapak sayfası

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu  
Risk Yönetimi Daire Başkanlığı  
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)  
ANKARA

TARİH  
SAYI

Konu :..... adlı ilaca ait literatür bildirimi

LİTERATÜR	
Makale Vancouver referans usûl rehberine göre tanımlanır.	
Rapor tipi	ilk <input type="checkbox"/>
	takip <input type="checkbox"/> ise ilk rapor(lar)un tarihi ve e-takip numarası:
Vaka referans numarası :	
Şüphelenilen ilaç(lar)ın adı, ATC kodları ve etkin maddeleri:	
<u>Advers reaksiyon(lar)</u>	<u>Olgu sayısı</u>
Advers reaksiyon KÜB’de yer alıyor mu? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	

TİTCK’ya gönderilen evraklar ile sistemden eklenen dokümanların birebir aynı olduğunu taahhüt ederim.

İmza  
Farmakovijilans Yetkilisi/Farmakovijilans Yetkilisinin Vekili



### **Ek 3 Bilimsel ve Tıbbi Literatürün İzlenmesi Hakkında Detaylı Kılavuz**

#### **Ek 3.1 Bilimsel ve tıbbi literatür taraması ne zaman başlatılmalı ve sonlandırılmalıdır?**

Ruhsat sahibi, ciddi BOGR'lerin bildirilmesine veya ciddi ve ciddi olmayan BOGR'lerin periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında sunulmasına ek olarak, ruhsat başvurusunun yapılması ile ruhsatın verilmesi arasındaki dönemde ilaçla ilgili olarak tüm dünyada edinilen deneyimleri incelemekle yükümlüdür. Tüm dünyada edinilen deneyimler, yayımlanmış bilimsel ve tıbbi literatürü içermektedir. Ruhsat başvurusunun yapılması ile ruhsatın verilmesi arasındaki dönem için literatür taraması, incelenmekte olan ilacın yarar/risk değerlendirmesini etkileyebilecek bilgiler sağlayan yayımlanmış makalelerin belirlenmesi için gerçekleştirilmelidir. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının hazırlanması ve yeni görülen güvenlilik sorunlarının bildirimini ile ilgili amaçlar doğrultusunda, literatür taraması gerekliliği ilacın pazarlanma durumundan bağımsızdır. Literatür taraması, ticari durumuna bakılmaksızın, ruhsatı bulunan tüm ürünler için gerçekleştirilmelidir. Dolayısıyla, literatür taramasının ruhsat başvurusunun yapılması ile başlaması ve ruhsat aktif halde iken devam etmesi gerekmektedir.

#### **Ek 3.2 Nerelere bakılmalıdır?**

İlaçların güvenliliğine ilişkin makalelerin genellikle iyi bilinen bilimsel ve tıbbi dergilerde yayınlanmasına rağmen yeni ve önemli bilgiler ilk önce uluslararası sempozyumlar veya yerel yayınlarda sunulabilmektedir. En iyi bilinen veri tabanları (örn; Medline) bilimsel ve tıbbi dergilerin büyük bir çoğunluğunu kapsıyor olsa da ilgili yayınların büyük bir kısmı, farklı kaynaklarda yer alıyor olabilir. Dolayısıyla ruhsat sahibi her ilaç için yayımlanmış literatür arasından en uygun kaynakları belirleyebilmelidir.

Medline, Embase ve Excerpta Medica BOGR saptanması amacıyla kullanılmaktadır. Söz konusu veri tabanları tıp alanında çok geniş bir konu kapsamına sahiptir. Veri tabanı sağlayıcılarından kayıtlara ilişkin kaynaklar, verilerin güncelliği ve veri tabanı girdilerinin yapısına ilişkin bilgi alınabilir. Belirli bir ilaca uygun bir veya daha çok veri tabanı seçmek en iyi yöntemdir. Örneğin; yarar/risk değerlendirmesi esnasında klinik-dışı güvenlilik çalışmalarında ortaya çıkan güvenlilik sorunları için daha az klinik odaklı ve daha fazla laboratuvar çalışmalarına dayalı veri tabanlarının düzenli olarak incelenmesi gerekebilir.

Toplantılarda sunulan yayımlanmış ilgili özetler ve taslak metinler, bildirilmeleri gereken BOGR'ler açısından ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarına dahil edilme açısından incelenmelidir. Ruhsat sahibinin bu tür toplantıların tümüne katılma zorunluluğu yoktur; ancak bu toplantılarda ruhsat sahibinin personelinin bulunması veya toplantının destekleyiciliğini ruhsat sahibinin üstlenmesi halinde, ilgili makalelerin ruhsat sahibinin farmakovijilans sisteminde mevcut olması beklenir. Ayrıca, ruhsat sahibinin hazırladığı veya destekleyiciliğini üstlendiği literatürün incelenmesi gerekmektedir, böylelikle BOGR gerektiği şekilde, yayından önce TÜFAM'a bildirilebilir. BOGR'ler bu kaynak yoluyla ruhsat sahibinin dikkatine sunulduysa, raporlar veri tabanı taraması veya dergi incelemesi esnasında tespit edilen BOGR'ler ile aynı şekilde işleme tabi tutulmalıdır.

Önemli bilimsel toplantılara ait özetler bazı veri tabanlarından erişilebilir durumdadır, ancak poster ve bildirilere bu kaynaktan erişim oldukça kısıtlıdır.

#### **Ek 3.3 Veri tabanı taramaları**

Tarama, veri tabanı sorgusunda kullanılan bir dizi terimden daha fazla şey ifade etmektedir. Veri tabanı seçimine ilişkin kararların, kayıt alınmasında kullanılan yaklaşımın, terim veya metin seçiminin ve sınırlamaların uygulanmasının taramanın amacına uygun olması gerekmektedir. Farmakovijilans alanında çalışan araştırmacılar için veri tabanı

taramasına yönelik hususların bir kısmı aşağıda belirtilmiştir.

### **Ek 3.3.1 Kesinlik ve geri çağırma**

Tıbbi ve bilimsel veri tabanları bir dizi yayınlara ilgili kayıtların toplanmasından oluşmaktadır. Veri tabanı, girilen her kayıt için kayıtların organizasyonu ve ilgili alt başlıklarla birlikte basit metinden karmaşık indeksleme terimlerine kadar çok çeşitli yollarla tarama yapılabilmesine olanak sağlayan bir yapıya sahiptir. Tarama terimleri (metin veya indekslenmiş şekilde) Boole operatörleri ve yakınlık kodları kullanılarak taramanın spesifikliğini artıran veya azaltan kavramların bir araya getirilmesi için bağlantılı hale getirilebilir. Bununla birlikte, veri çıktılarında sınırlamalar da koyulabilir. Tarama sırasında tarama terimlerinin kullanılması veri çıktısının veri tabanındaki mevcut tüm verilerden daha az olduğu anlamına gelmektedir. Yapılan taramanın başarısı kesinlik ve geri çağırma (hassasiyet şeklinde de tanımlanmaktadır) ile ölçülebilmektedir. Geri çağırma, erişilen kayıtların (“hit”) veri tabanındaki mevcut ilgili kayıtların toplam sayısına oranıdır. Kesinlik (duyarlık) ise erişilen toplam kayıt sayısının ilgili “hit”lerin sayısına oranıdır. Genellikle geri çağırması daha yüksek olan taramaların kesinliği (duyarlığı) daha düşüktür.

### **Ek 3.3.2 Taramanın yapısı**

Veri tabanları yapısı, indekslemeye ilişkin gecikme süresi ve yeni terimler için indeksleme politikasına göre değişiklik gösterebilmektedir. Bazı veri tabanı sağlayıcıları belirli indeksleme teriminin geçmişi veya eş anlamlıların uygulanması hakkında bilgi sunarken diğer veri tabanları bu düzeyde gelişmiş olmayabilir. Bununla birlikte, özetler sözcük seçimi açısından farmakovijilans kavramları veya ilaç/etkin madde isimleriyle her zaman tutarlılık göstermemektedir.

Farmakovijilans için tarama yapılırken sadece ilaç ve etkin madde adının (tüm formlarında) girilmesiyle en yüksek geri dönüşe ulaşılabilir. Pratikte, ilave indeksleme terimleri ve metinler duyarlığın artması ve farmakovijilansla ilgili olmayan kayıtlara erişilmesinin azaltılması için kullanılmaktadır. Bunun için de bir dengenin sağlanabilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla, karmaşık taramalarda ilgili kayıtların atlanmadığının kontrol edilmesi için başlangıçta test taraması yapılması gerekmektedir, fakat farmakovijilans amaçlarına yönelik tarama yapılması halinde bile geri dönüşteki kabul edilebilir kayıp belli değildir. Araştırma konusu ve kullanılan veri tabanına uygun terimler seçilmelidir.

### **Ek 3.3.3 Ürünlere ilişkin terimlerin seçimi**

Taramalar sadece müstahzar isimlerine değil etkin maddelerin kayıtlarına erişilmesi için de yapılmalıdır. Farmakolojik etkiye sahip eksipiyen ve adjuvan (yardımcı) maddeler de bu taramaya dâhil edilebilir. Tıbbi ürünlere ilişkin tarama terimlerinin seçilmesinde dikkat edilmesi gereken bir dizi husus yer almaktadır.

- Etkin madde indekslenmiş bir terim midir?
- Hangi yazım şekli yazarlar tarafından kullanılabilir? (özellikle etkin maddenin indekslenmemiş olması halinde)
- Hangi alternatif isimler kullanılabilir? (kimyasal isimler, marka isimleri, aktif metabolitler)
- Etkin maddenin sadece özel bir tuzu veya bileşiği üzerinden tarama yapmak tıbbi açıdan uygun mudur?

Literatürde olgu taraması yapılması sırasında ilgili üründen farklı farmasötik form ve ilaç verilmiş yolları içeren kayıtların taramaya dâhil edilmemesi mümkündür. Ancak farmasötik form ve ilaç verilmiş yollarının belirtilmediği makaleler taramaya dâhil edilmelidir. Tarama, aynı zamanda yetersiz şekilde indekslenebilen aşırı doz, kullanım hatası, ilaç suistimali, kötüye kullanım, endikasyon dışı kullanım veya mesleki maruziyete ilişkin bilgilere erişime

olanak vermelidir. Taramalar markası olmayan ürünlerin veya diğer firma markalarının kayıtlarını sürekli olarak tarama dışı bırakmamalıdır.

#### **Ek 3.3.4 Tarama terimlerinin seçimi**

Yukarıda da belirtildiği üzere farmakovijilans alanında yayınlanmış literatürlerin aranması sırasında kayıt erişimiyle ilgili kabul edilebilir bir geri dönüş kaybı bulunmamaktadır. Daha duyarlı taramaların gerçekleştirilmesine olanak sağlayan tarama terimlerinin (serbest metin veya indeksleme kullanımı) kullanılması daha doğru sonuçların alınmasına yardımcı olabilir.

Taramalarla ilgili olarak sıklıkla tespit edilen eksiklikler arasında ise:

- Sonuca ilişkin terimlerin dahil edilmemesi, örneğin reaksiyon sonucu olarak raporlanan “ölüm”, bir “ani ölüm” olgusunda indekslenen tek terim olabilir.
- Gebelikteki advers sonuçların bulunmasında gebelikle ilgili terimlerin dâhil edilmemesi.
- Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında da belirtilmesi gereken özel rapor türlerini içeren terimlerin dâhil edilmemesi, örneğin;
  - asemptomatik aşırı doz, kullanım hatası, endikasyon dışı kullanım, ilaç suistimali, kötüye kullanım, mesleki maruziyete ilişkin raporlar,
  - sorunsuz seyreden gebelik raporları yer almaktadır.

#### **Ek 3.3.5 Taramaya ilişkin sınırlamalar**

Bazı veri tabanları taramalara konu, yaş, cinsiyet, yayın türü gibi sınırlamalar getiren indekslemeler uygulamaktadır. Taramaya konulan sınırlamalar her zaman “tarama stratejisi” veya tarama dizisinde belirtilmeyebilir.

Eğer sınırlama yapılacaksa, araştırmanın amacına uygun düşecek şekilde yapılmalıdır. Dünya çapında bilimsel ve tıbbi literatüre ilişkin veri tabanında tarama yapılırken başlıklar ve özetler genellikle İngilizce olmaktadır.

Tarih aralıklarına göre sonuçlara ulaşmak için sınırlama yapılabilir. Örneğin, haftalık taramalarda kayıtlara giriş ve son tarih belirtilerek erişmek mümkündür. Taramanın belirli bir zaman aralığının tümünü kapsadığı unutulmamalıdır, örneğin tarama yapılan günün ileriki saatlerinde eklenen kayıtlar bir sonraki taramada yer almalıdır. Tarama aynı zamanda sadece belirli bir süre zarfında ilk kez girilen veya yayımlanan değil bu sürenin tamamında eklenen kayıtlara erişimi sağlamalıdır (böylelikle güncellenen veya geriye dönük olarak eklenen kayıtlara erişilebilir). Söz konusu duruma ilişkin açık olmayan bir husus olduğu takdirde veri tabanı sağlayıcıyla kontrol edilmelidir.

Tarama amaçlarından birinin BOGR’lerin belirlenmesi olmasına karşın yayın türüne ilişkin sınırlamaların kullanılması çok sağlıklı değildir. BOGR’ler inceleme veya çalışma yayınları dâhilinde sunulabildiği gibi bu tür kayıtlar “olgu raporları” olarak indekslenmemiş olabilmektedir. Bu durum; yayın türü sınırlandırması getirilen tarama sonuçları nedeniyle, bu kayıtların periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun hazırlanmasına dâhil edilmemesiyle sonuçlanmaktadır.

#### **Ek 3.4 Kayıtların tutulması**

Literatür taramalarının kayıtları, Yönetmelikte tanımlanan gerekliliklere uygun şekilde tutulmalıdır. Ruhsat sahipleri yayınlanmış bilimsel ve tıbbi literatürü taramak için gerekli özeni göstermelidir. Taramanın yapısı, kullanılan veri tabanı ve taramanın yapıldığı tarih ile ilgili bir kaydın tutulması her zaman iyi bir uygulamadır. Ayrıca, özellikle tarama sırasında sonuç elde edilemediğinde tarama sonuçlarının uygun bir dönem için saklanması gereklidir. Eğer tarama yapılan makaleye bağlı olarak bir karar verme süreci yaşanmışsa bu bilgilerin

muhafazası özellikle önemlidir.

### **Ek 3.5 Çıktılar**

Veri tabanları tarama sonuçlarını farklı yollarla gösterebilir; örneğin yalnızca başlıklar veya başlık ve özet, indeksleme terimleriyle birlikte ya da bunlar olmaksızın gösterilebilir. Bazı yayınların ilgili olduğu ilk bakışta görülür; ancak bazılarının saptanması daha güç olabilir. Bir makale için tam atfının sunulması ve ilgili yayınların saptanması gerekliliğine uygun şekilde, başlık, atıf ve özet (varsa) mutlaka çıkarılmalı ve incelenmelidir.

### **Ek 3.6 Makalelerin incelenmesi ve seçilmesi**

Tarama sonuçlarını inceleyen kişilerin ilgili makaleleri saptayabilecek eğitime sahip olması beklenir. Bu kişi, farmakovijilans konusunda eğitim almış bir bilişim uzmanı ya da kullanılan veri tabanı konusunda bilgi sahibi olan bir farmakovijilans uzmanı olabilir. Literatür kaynaklarından şüpheli advers reaksiyonlar hakkında bilgilerin toplanmasında sistematik bir yaklaşım kullanıldığının gösterilmesi için tarama sonuçlarının incelendiğine dair kayıt tutulması gerekmektedir. Birincil inceleme sorumlusunun ilgili makaleleri saptayıp saptayamadığını kontrol etmek için bir literatür incelemesi/makale seçimi örnekleminde kalite kontrol yapılması tavsiye edilir.

Tarama sonuçlarından ilgili makalelerin seçilmesinde yaygın olarak karşılaşılan bir sorun, bu sürecin sıklıkla yalnızca BOGR'lerin saptanması amacıyla yürütülmesidir. İnceleme periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun üretilmesinde makalelerin derlenip düzenlenmesi için dayanak olarak da kullanılmalıdır; bu nedenle, raporlama için gerekli kriterleri karşılamayan olay raporlarının yanı sıra BOGR içermeyen çalışmalar da saptanmalıdır.

Tarama çıktıları geçerli bir BOGR olmak için yeterli bilgi içerebilir; yine de makale talep edilmelidir. Farmakovijilans gereklilikleri açısından ilgili olma olasılığı bulunan tarama sonuçları için tüm makaleler alınmalıdır; çünkü bunlar geçerli BOGR'ler ya da ilgili güvenilirlik bilgileri içerebilir. Bu işlemlerin ivediliği, değerlendirilen konunun içeriği ve değerlendirme sonucu herhangi bir aksiyon gerekip gerekmediği ile orantılı olmalıdır.

Şüpheli ilaç başka bir firmanın müstahzarı ise, makaleler ruhsat sahibi tarafından bildirim dışında tutulabilir. Belirtilmiş bir ilaç kaynağı yoksa ve/veya müstahzar adı belirtilmemişse, ilacın mülkiyeti etkin madde hakkındaki makaleler için üstlenilmelidir. Yayınlanmış bir makalenin BOGR bildiriminden dışında tutulması ile ilgili alternatif nedenler 3.1.2'de detaylı olarak verilmiştir.

### **Ek 3.7 0. Gün**

Sıfırinci gün ruhsat sahibinin veya sözleşmeli kuruluşun herhangi bir personelinin bir BOGR için raporlanabilecek minimum bilgi içeren bir yayının farkına vardığı gündür. Bazen makalenin veri tabanında yer aldığı tarihi tespit etmek mümkün olabilse de, haftalık literatür taramasında tespit edilen raporlanabilir bir advers reaksiyonun yer aldığı özet için sıfırinci gün taramanın yapıldığı gün olarak kabul edilir. Literatür taramasının ardından sipariş edilen makaleler için sıfırinci gün, bir BOGR'nin geçerli olması için gereken minimum bilginin sağlandığı gündür. Ruhsat sahipleri bir olgunun geçerliliğini teyit edecek makaleleri ivedilikle temin etmelidirler.

### **Ek 3.8 Mükerrer raporlar**

Literatürde yer alan BOGR olguları raporlanırken mükerrer bildirimleri önlemek için ruhsat sahibi veri tabanını kontrol etmeli ve önceden raporlanmış olguları belirlemelidir.

### **Ek 3.9 Literatür tarama hizmetlerinin sözleşme ile dışarıya verilmesi**

Yayınlanmış bilimsel ve tıbbi literatürlerin taramasını yapmak için başka kuruluşların servislerini kullanmak mümkündür. Bu takdirde, taramaların yapılması ve sonrasındaki raporlamaya ait sorumluluklar yine ruhsat sahibine aittir. Literatür taraması ve iletimi ruhsat sahibi ve servis sağlayıcı arasında yapılacak bir kontrat ile detaylandırılmalıdır. Literatür taraması için üçüncü taraf ile yapılan anlaşmalar yalnızca belirli bir veri tabanı ara yüzüne erişim (bir teknolojiye erişim) ile komple literatür taraması, incelemesi ve raporlaması (sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşunun profesyonel farmakovijilans hizmetlerini kullanım) şeklinde olabilir. Jenerik etkin maddelere ait taramaları yapmak için birden fazla ruhsat sahibi üçüncü bir tarafın servislerini paylaşabilirler. Bu durumda, her bir ruhsat sahibi araştırma ve servisin kendi ihtiyaç ve yükümlülüklerine uygun olduğundan emin olmalıdır.

Ruhsat sahibi literatür taraması için belirli bir servis sağlayıcıyla çalıştığında, anlaşmada yer alan ihtiyaçların ve yükümlülüklerin karşılanıp karşılanmadığını belirlemek için servis(ler)in değerlendirilmesi gerekir. Her durumda, anlaşma net bir şekilde belgelendirilmelidir.

BOGR'lerin raporlanması için süre ruhsat sahibi ya da sözleşmeli kuruluş (hangisi erken olursa) tarafından minimum bilginin farkına varılması ile başlar.

### **Ek 3.10 Tıbbi ve bilimsel literatürde yayınlanan makalelerin kopyalarının sunumu**

Literatür birden fazla hastanın tanımına atıfta bulunduğu, literatürün kopyası sadece bir kez gönderilmelidir.