

T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ADVERS ETKİ SEBEBİYLE PAZARDAN TOPLATILAN İLAÇLAR

EMİNE İKİNCİ ÇOKAY

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. GÜLDEN ZEHRA OMURTAG

İSTANBUL-2020

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık

Tez Sahibi : Emine İKİNCİ

Tez Başlığı : Advers Etki Sebebiyle Pazardan Toplatılan İlaçlar

Sınav Yeri : Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü

Sınav Tarihi : 06/01/2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	**Kurumu**	**İmza**
Prof. Dr. Gülden Zehra OMURTAG	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üye.Rashida Muhammad UMAR	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Dr.Öğr.Üye. Ayfer BECEREN	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07./01../ 2020 tarih ve ..2020../..01..... - ..08... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını,bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Emine İkinci Çokay



TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden, yardımını, bilgisini, desteğini ve zamanını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülden Zehra OMURTAG' a,

Çalışmam sırasında bana yardımıyla destek veren Öğr. Gör. Neda TANER' e,

Yüksek lisansım sırasında bütün bilgileriyle ve tecrübeleriyle eğitimimde emeği geçen bütün hocalarıma,

Katkılarıyla destek veren mesai arkadaşlığı yapmış olduğum Ecz. Özde AYDOĞAN ve Ecz. Sezen SÜZGEÇ' e,

Tez yazım sürecimde destek olan eşim Murat ÇOKAY' a, öğrenim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bu süreçte en büyük desteği veren çok değerli aileme,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

TEZ ONAY FORMU ……i
BEYAN....ii
TEŞEKKÜR....iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ....vii
ŞEKİLLER LİSTESİ....viiii
TABLOLAR LİSTESİ....x
1. ÖZET....1
2. ABSTRACT....2
3. GİRİŞ VE AMAÇ....3
4. GENEL BİLGİLER....6
4.1. Farmakovijilans....6
4.1.1. Farmakovijilansın gelişimi....6
4.2. Tanımlar....10
4.3. Dünya Sağlık Örgütü Verilerine Göre Advers Etki....14
4.4. Türkiye' de Advers Etki Raporlama Sistemi....18
4.5. İlaç Geri Çekme....25
4.5.1. İlaç geri çekmenin başlatılması....26
4.5.2. İlaç geri çekmenin duyurulması....27
4.6. Advers Etki Sebebiyle Son Dönemde Türkiye' de Geri Çekilen İlaçlar 28
4.6.1. Domperidon ve domperidon+proton pompa intibitörü 29
4.6.2. Fenspirid hidroklorür....32
4.6.3. Sisaprid....33
4.7. Advers Etki Sebebiyle Son Dönemde Dünya' da Geri Çekilen İlaçlar....37
4.7.1. Pioglitazon....38
4.7.2. Drotrecogin alfa (Aktifleştirilmiş) 40
4.7.3. Efalizumab....41
4.7.4. Tegaserod....42
4.7.5. Lumirakoksib....43
4.7.6. Pemolin....44
4.7.7. Natalizumab....44
4.7.8. Pergolid mesilat....45
4.7.9. Serivastatin....46
4.7.10. Alosetron....47

4.7.11. Mibefradil.....47
4.8. Advers Etki Bildiriminde Eczacının Rolü 48
4.9. Advers Etki Bildiriminde Eğitimin Etkisi.....52
5. MATERYAL VE METOT 45
6. BULGULAR 56
6.1. DSÖ - UMC Veri Tabanına Ulaşan Advers Bildirimler 56
6.2. Geri Çekilen İlaçların Sınıflandırılması 60
6.3. Geri Çekilen İlaçların Ruhsat Tarihi ve Geri Çekilme Tarihleri 66
6.4. İlaç Geri Çekilmesi Olan Ülkeler 68
6.5. İlaçların Geri Çekilme Nedenleri 69
6.6. 2000 Tarihinden Sonra Dünya Üzerinde Geri Çekilen İlaçlar 76
7. TARTIŞMA VE SONUÇ..... 81
8. KAYNAKLAR..... 85
9. EKLER..... 96
EK-1. Advers Reaksiyon Bildirim Formu.....96
EK-2. İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu.....97
EK-3. CIOMS Formu.....99
EK-4. İngiltere Sarı Kart Bildirim Formu.....100
11. ETİK KURUL ONAYI……..……..102
12.ÖZGEÇMİŞ……...105

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AB	: Avrupa Birliği
ADR	: Adverse Drug Reaction
BOGR	: Bireysel olgu güvenlilik raporu
CMS	: Committee on Safety of Medicines
CSD	: Committee on the Safety of Drugs
CIOMS	: Cuoncil for International Organizations of Medical Sciences
DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DrotAA	: Drotrecogin alfa (aktif)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
FDA	: Food and Drug Administration
MCA	: UK Medicines Control Agency
MedDRA	: Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
MS	: Multiple skleroz
NSAID	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
IBS	: İrritabl barsak sendromu
ICD	: International Classification of Disease
ICH	: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICSR	: Bireysel vaka güvenliliği raporu
IME	: Important Medical Events
LAREB	: Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb
LMIC	: Düşük ve orta gelirli ülkeler
LLT	:Lowest Level Term
PCNSL	: Primer santral sinir sistemi lenfoması
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PRAG	: The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RYP	: Risk yönetim planı
PT	: Preferred Terms
SOC	: System Organ Class
UMC	: Uppsala ilaç İzleme Merkezi
UNESCO	: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
WHO	: World Health Organization
WHO-ART	: WHO-adverse reaction terminology
WHO ICD	: WHO International Classification of Diseases
TADMER	: Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Dünya' da İlk 10 Ölüm Nedeni Sütun Grafiği.....15

Şekil 4.2. Düşük Gelirli Ülkelerde İlk 10 Ölüm Nedeni Daire Grafiği.....16

Şekil 4.3. Important Medical Event Terms List.....21

Şekil 4.4. MedDRA Hiyerarşisi.....22

Şekil 4.5. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Domperidon Advers Etkilerinin Yaşa Göre Dağılımı Pasta Grafiği.....31

Şekil 4.6. DSÖ VigiBase Veritabanına Ulaşan Domperidon Advers Etkilerinin Yıla Göre Dağılımı Sütun Grafiği..... 32

Şekil 4.7. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Sisaprid Advers Etkilerinin Yaşa Göre Dağılımı Pasta Grafiği..... 36

Şekil 4.8. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Sisaprid Advers Etkilerinin Yıla Göre Dağılımı Sütun Grafiği.....37

Şekil 6.1. 15 Mar 2012 Tarihi İtibariyle DSÖ-UMC' ye Son Gönderilen Rapor Sonrası Geçen Sürenin Ülkelere Göre Yüzdesi Grafiği..... 58

Şekil 6.2. Türkiye' den DSÖ-UMC Veri Tabanına 2006-2017 Yılları Arasında İletilen ADR Sayıları Grafiği.....59

Şekil 6.3. 22 Mart 2013 Tarihine Kadar ICSR Raporlayan Ülkelerin Yüzdesi Grafiği.....59

Şekil 6.4. 03 Mart 2009 ve 03 Mart 2014 Tarihi Aralığında Milyon Kişi Başına En fazla ICSR Raporlayan Ülke Sıralaması..... 61

Şekil 6.5. 01 Ocak 1967 ve 03 Mart 2014 Tarihi Aralığında DSÖ Veri Tabanına Raporlanan ICSR Sayısı.....62

Şekil 6.6. İlaç Sınıflamalarının Dağılımı.....64

Şekil 6.7. Teropötik Edikasyonların Dağılımı.....67

Şekil 6.8. Ruhsat Tarihlerine Göre Dağılımlar.....68

Şekil 6.9. ADR Rapor Tarihlerine Göre Dağılımlar.....69

Şekil 6.10. İlaçların Piyasada Kalma Sürelerine Göre Dağılımlar..... 70

Şekil 6.11. İlaçların Ölümle İlişkisi Durumuna Göre Geri Çekilme Dağılımları.....73

Şekil 6.12. Ruhsatlandırma Süreleri İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki 77

Şekil 6.13. İlk ADR Bildirim Tarihi İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki 78

Şekil 6.14. Yıllara Göre Geri Çekilen İlaç Oranlarının Dağılımı.....81

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.1.1. Dünya' da Farmakovijilans Sistemlerinin Gelişimi.....8

Tablo 4.1.2.1. Türkiye' de Farmakovijilans Sisteminin Gelişimi.....10

Tablo 4.3.1. Dünya' da İlk 10 Ölüm Nedeni.....15

Tablo 4.4.2.1. MedDRA Sistem Organ Sınıfları.....23

Tablo 4.6.1. Türkiye' de Advers Etki Sebebiyle Geri Çekilen Bazı İlaçların Sistem Organ Sınıfına Göre İncelenmesi Tablosu.....29

Tablo 4.6.1.1. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Domperidon Advers Etkilerinin Sınıflandırılması Tablosu.....33

Tablo 4.6.3.1. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Sisaprid Advers Etkilerinin Sınıflandırılması Tablosu 38

Tablo 4.7.1 Dünya Üzerinde Geri Çekilen Bazı İlaçların Sınıflandırılması.....40

Tablo 6.1.1. Ülkelere Göre Eczacılar Tarafından İletilen ADR Yüzdesi Tablosu 60

Tablo 6.2.1. Tıbbı Ürünlerin Sınıflamalarına Göre Dağılımları.....63

Tablo 6.2.2. Terapötik Endikasyonlara Göre Dağılımlar.....65

Tablo 6.3.1. İlaçların Ruhsat Tarihleri Ve İlk ADR Rapor Tarihlerinin Dağılımı 68

Tablo 6.3.2. İlaç Ruhsat Tarihi ile Geri Çekme Tarihi Arası Geçen Sürenin Dağılımı.....69

Tablo 6.4.1. Geri Çekilme Olan Ülkelerin Dağılımı 71

Tablo 6.5.1. İlaçların Geri Çekilme Nedenlerinin Dağılımı.....72

Tablo 6.5.2. İlaçlar Ölümle İlişkilendirildiğinde Geri Çekilme Oranları.....73

Tablo 6.5.3. LTT Sınıfına Göre Dağılımı.....74

Tablo 6.5.4. PT Sınıfına Göre Dağılım.....75

Tablo 6.5.5. SOC Sınıfına Göre Dağılımlar.....76

Tablo 6.5.6. Ruhsatlandırma Süreleri İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki.....77

Tablo 6.5.7. İlk ADR Bildirimi Tarihi İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki.....78

Tablo 6.6.1. 2000 Yılından Sonra Dünya Üzerinde Geri Çekilen İlaçların Dağılımı.....79

Tablo 6.6.2. Yıllara Göre Geri Çekilen İlaçların Sayısı.....80

Tablo 6.6.3. 2000 Yılından Sonra Geri Çekilen İlaçların Ülkelere Göre Dağılımı 81

1. ÖZET

ADVERS ETKİ SEBEBİYLE PAZARDAN TOPLATILAN İLAÇLAR

Farmakovijilans, advers etkilerin veya ilaçla ilgili olası diğer sorunların tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetlerdir. Advers etki bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi, değiştirilmesi amacıyla kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkidir. DSÖ verilerine göre Dünya' da her 10 hastadan biri hastanede tedavi alırken zarar görüyor. Zararın neredeyse % 50' si önlenebilir olarak kabul edilen bir dizi advers reaksiyondan kaynaklanmaktadır. Dünya üzerinde güvenli olmayan tedaviye bağlı meydana gelen advers etkiler ölüm ve sakatlık nedenlerinden ilk 10' un içerisindedir. Bu çalışmada 1950 yılından günümüze kadar uluslarası ve Türkiye' nin de dahil olduğu advers etki sebebiyle geri çekilen ilaçlar analiz edilmiştir. İlaçların endikasyonu, ruhsat tarihleri, bildirilen ilk advers reaksiyon tarihi, geri çekilme tarihi ve geri çekilen ülkeler incelenmiştir. İlacın geri çekilmesine neden olan advers reaksiyon sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır. DSÖ verilerine göre geri çekilen bazı ilaçlara ait görülen tüm advers etkiler incelenmiştir. 1950 yılından günümüze 450' den fazla ilaç advers etkiler sebebiyle pazardan geri çekilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada geri çekilen ilaçların % 48,4' ü ölüm ile ilişkilendirilmiştir. En fazla geri çekilen ilaç grubu analjezikler olmuştur. Geri çekmeye en fazla neden olan advers etkiler sinir sistemi rahatsızlıkları ve kardiyak rahatsızlıklar olmuştur. Yakın tarihlerde geri çekilen ilaçlara ait veriler sınırlıdır. Türkiye' deki farmakovijilans sistemi ve advers reaksiyon bildirme sistemleri incelenmiştir. Sonuç olarak advers reaksiyonların bildirilmesine klinik eczacıların ve eczacıların katkı sağlamasının önemine değinilmiştir. Bu araştırma ile sağlık mesleği mensuplarının advers reaksiyon bildirimi ile ilgili bilgi düzeyinin artmasının toplum sağlığı açısından hayatı önem taşıdığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Adverse Reaksiyon, Farmakovijilans, İlaç Geri Çekme, Pazarlama Sonrası Gözetim

2. ABSTRACT

MEDICINES WITHDRAWN FROM THE MARKET DUE TO ADVERSE EVENTS

Pharmacovigilance is the profound science and activities concerning identification, evaluation, understanding and prevention of adverse events or other possible drug related issues. Adverse effect is a harmful and unintended effect that occurs when a human medicinal product is used for diagnosis or treatment of a disease, or for the purpose of improving, correcting, modifying a physiological function. According to WHO data, one out of every ten patients in the world suffers while receiving treatment at hospital. Almost 50% of this damage is caused by a series of adverse reactions that are considered preventable. Adverse events which occured due to unsafe treatments are among the top 10 causes of death and disability worldwide. In this study, drugs withdrawn internationally including Turkey because of the adverse events from 1950 to present were analyzed. Indications of drugs, marketing authorization dates, date of the first reported adverse reaction, date of withdrawal and countries withdrawing the drug were examined. Adverse reaction causing the drug withdrawal were classified by system organ class. All adverse reaction of certain withdrawn drugs according to WHO data were examined. Since 1950, more than 450 medicines have been withdrawn from the market due to adverse effects. In our study, 48,8 % of the drugs withdrawn were associated with death. Drug group with the most withdrawn drugs was analgesics. The most common adverse events that caused withdrawal were nervous system and cardiac disorders. Data is limited on drugs withdrawn recently. Pharmacovigilance and adverse reaction reporting systems in Turkey and withdrawn drugs were examined. The importance of the contribution of both clinical pharmacists and pharmacists to reporting adverse reactions were mentioned. With this research, increasing the knowledge level and awareness of healthcare professionals regarding reporting adverse reactions is essential for public health.

Key words: Adverse Reaction, Drug Withdrawal, Pharmacovigilance, Postmarketing Surveillance

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç tarih öncesi dönemlerden itibaren çeşitli aşamalardan geçmiş ve insanlık tarihiyle birlikte gelişmiş bir kavramdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilacı; fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları ilacı kullanan kişinin yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen madde ya da ürün olarak tanımlamıştır (2). İlaç tıpta hastalıkların tedavisi, önlenmesi, tanısı ve diğer amaçlar için kullanılmaktadır (3).

Yeni bir ilacın geliştirilmesi yaklaşık 12-15 yıl süren, meşakkatli, yüksek harcamalar gerektiren bir süreçtir (4). İlacın geliştirilmesinde klinik öncesi faz preklinik evre ve klinik fazlar araştırılır (5, 6). Son aşama olan klinik araştırmalar bu evrelerin en önemli kısımdır. Klinik araştırmalar faz I, faz II, faz III ve faz IV olarak sınıflandırılmaktadır (7). Faz I çalışmaları ilacın güvenlilik ve toksisite profilini araştıran az sayıda (20-100) sağlıklı gönüllüler ile yapılan araştırmalardır (8). Faz II çalışmaları daha fazla sayıda hasta gönüllüler (100-500) üzerinde yapılan ilacın etkinliğini, terapötik doz aralığını, yan etki profilini ve güvenliliğini araştırmayı amaçlamaktadır (6, 8). İlaç faz II çalışmalarında etkinliğini ve güvenliliğini gösterebilmişse faz III çalışmaları başlar. Bu fazda 1000-3000 hasta gönüllüde 3-4 yıl süren randomize, çift-kör, plasebo ya da standart tedavi kontrollü çalışmalar yapılır (8). Klinik etkinliliği ve güvenliliği daha geniş bir hasta popülasyonuyla çalışılmış olur ve ilacın ruhsatlandırılması ve piyasaya çıkış aşamasında oldukça değerlidir (6, 8). Son faz çalışması olan faz IV pazarlama sonrası çalışmaları içermektedir (7). Faz IV ile binlerce gönüllü hasta üzerinde uzun dönemli güvenlilik araştırmaları başlamış olur ve ciddi advers olayların, ilaç etkileşimlerine dair veriler elde edilir (8).

İlacın pazara çıkmadan önceki verilerinde seyrek olarak görülen ciddi advers etkiler, kronik toksisite, özel hasta grupları (çocuk, yaşlı ve hamile kadınlar gibi) ve ilaç etkileşmeleri konularındaki bilgilerin genellikle yetersiz kalmaktadır (9).

Tarihte yaşanan ilaç faciaları ve ilaç güvenliliği problemleri ilacın pazardayken de etkilerinin takip edilmesi gerekliliğini kanıtlamıştır. Bu durum farmakovijilans terimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Farmakovijilans, kelime olarak ilaç anlamına gelen

“pharmakon” ve uyanık olmak anlamında kullanılan “vigilans” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşmuştur (11). Milattan önce Hipokrat “önce zarar verme (primum non nocere)” diyerek aslında farmakovijilansa değinmiştir. (13). DSÖ farmakovijilansı; advers etkilerin ve ilaca bağlı problemlerin tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgilenen bilim ve bu konuda yapılan aktiviteler olarak tanımlamaktadır (9, 10).

DSÖ advers etkiyi yaklaşık 30 yıldır şu şekilde tanımlamaktadır; bir hastalığın önlenmesi, tanısı veya tedavisi için normal dozlarda kullanım sonucu ortaya çıkan, ilaca karşı zararlı ve istenmeyen bir yanıttır (12).

Dünya’ da ilk defa milattan önce 4000 yıllarında Sümerler, afyonun öforik etkisini fark etmişlerdir ve böylece ilk defa bir ilacın etkisi kayıtlar altına alınmıştır (9, 13). 1600 yıllarının sonlarında ise ergo alkoloidlerinin advers etkileri tanımlanmıştır ve bazı Avrupa ülkelerinde yasaklanmıştır. Ergo alkoloidleri tarihteki ilk ilaç yasağı olması açısından önem taşımaktadır (13). 1848 yılında Almanya’ da kloroforma bağlı ölüm bildirimleri yaşanınca Lancet advers etkilerin toplanması ve takip edilmesi ile ilgili bir komisyon çalışması başlatmıştır (13). 1937 yılında dietilen glikol içeren sülfanilamid eliksirinin 1 haftada 354 hastada kullanılması sonrasında 34 hasta çocuk olmak üzere 107 hasta ölmüştür. Bu olayın sonucunda Amerika Birleşik Devletleri’ nde ilk yasal düzenleme 1938 yılında yapılmıştır (9, 13). Ardından Fransa’ da 1952 yılında dietilkalayiyodür deri preparatlarının kullanımı sonrasında 100 ölüm tespit edilmiştir (9).

Alman bir ilaç firmasının sentezlediği Talidomidin 1961’ de meydana getirdiği felakete kadar ilaç güvenliliği konusunda ilk sistematik uluslarası çalışmalar başlamamıştı (10). Dünya üzerinde birçok ülkede talidomide bağlı fokomeli vakası rapor edilmiştir (9). Dünya üzerinde 20 den fazla ülkede kullanılmıştır. Talidomit 1957 yılında Dünya’ da ilk ruhsatını almıştır. 1961 yılında ilk advers raporu olmuştur ve aynı yıl Belçika, Finlandiya, Endonezya, Kanada, Brezilya, Danimarka, Hindistan, Singapur, Venezuela, Birleşik Krallık ve Almanya’ da pazardan geri çekilmiştir (16). İlaç Türkiye’ de o dönemde ruhsat almamış ve pazara çıkmamıştı. Talidomit pazardan çekilinceye kadar kaç gebe hastanın sabah bulantısı endikasyonuyla kullandığı tam olarak bilinmemektedir. Deformiteli bebek

sayısının tüm Dünya' da toplam 7.000-10.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (14). Bunun üzerine DSÖ 1968 yılında "uluslarası ilaç izleme" pilot projesini başlattı. Bu çalışmanın amacı, daha önce bilinmeyen ya da az bilinen yan etkilerin tespiti için uluslararası alanda uygulanabilir bir sistem geliştirmekti (10). 1971 yılında yapılan Cenevre' deki toplantıda pilot projeden varılan sonuçlarla günümüz ilaç takip sistemi ve advers etki bildirimlerinin ulusal merkezlerde toplanmasının temelleri atılmıştır (15). 1971 DSÖ danışma toplantısının başlıca başarısı şuydu (15) :

- ilaç izleme için ulusal merkezlerin kurulmasını savunmak,
- rehberlik sağlamak
- Ulusal merkezlerin uluslararası sisteme yapabileceği katkının belirlenmesi.

Bunun yanında tüm Dünya' da gelişmiş ülkeler başta olmak üzere kendi farmakovijilans sistemlerini kurmaya başlamışlardır (11).

Türkiye' de ise 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmasıyla farmakovijilans faatliyetleri önem kazanmıştır (11).

Bu çalışmanın amacı geçmişten günümüze advers etki sebebiyle pazardan toplantılan ilaçların araştırılmasıdır. Türkiye' de geri çekilmeler yaşanırken Dünya' da geri çekme yapan diğer ülkelere değinilmiştir. 1950 yılından bu yana Türkiye' nin de dahil olduğu geri çekilen ilaçlar ruhsat tarihine, geri çekilme tarihine, advers etkisine, ölüme sebebiyet verip vermediğine değinilmiş, Dünya datalarındaki advers etki bildirim durumları analiz edilmiştir. Yakın tarihle Tictk' nın geri çekme duyurusu yaptığı ilaçlar hakkında detaylı bilgi sağlanmıştır. Geri çekilen bazı ilaçların Dünya' daki durumu detaylı araştırılmıştır. Advers reaksiyonların bildirilmesinin önemine ve bu konu hakkında özellikle sağlık mesleği mensuplarının katkıda bulunmasının gerekliliğine değinilmiştir. Advers reaksiyon bildirilmesi ile ilgili eğitimlerin, uygulamalı eğitimlerin önemli bir fark yaratacağı görülmüştür. Farmakovijilans ile ilacın advers etkisi sebebiyle yaşanabilecek hasarın en aza indirilebileceğine değinilmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Farmakovijilans

4.1.1. Farmakovijilansın gelişimi

DSÖ farmakovijilansı; advers etkilerin ve ilaca bağlı problemlerin tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgilenen bilim ve bu konuda yapılan aktiviteler olarak tanımlamaktadır (9, 10).

Farmakovijilans, advers etkilerin veya ilaçla ilgili olası diğer sorunların tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetlerdir. Son zamanlarda, içeriği aşağıdakileri kapsayacak şekilde genişletilmiştir (10):

- Şifalı bitkiler
- Geleneksel ve tamamlayıcı ilaçlar
- Kan ürünleri
- Biyolojik ürünler
- Tıbbi cihazlar
- Aşılar.

DSÖ' ye göre farmakovijilansın spesifik amaçları şunlardır (10):

- İlaç kullanımı ve tüm tıbbi ve paramedikal müdahalelerle ilgili olarak hasta bakımı ve güvenliliğini geliştirmek,
- İlaç kullanımıyla bağlantılı halk sağlığını ve güvenliliğini artırmak,
- İlaçların yarar, zarar, etkinlik ve risk değerlendirmesine katkıda bulunmak, güvenli, rasyonel ve daha etkili (uygun maliyetli dahil) kullanımlarını teşvik etmek ve
- Farmakovijilansta anlama, eğitim, klinik eğitimi desteklemek ve halk ile iletişimi güçlendirmek.

Talidomit trajedisi sonrası düzenleyici değişiklikler (17);

- Bir ürünün federal yönetmelikler pazarında olabilmesi için önce FDA' den gerekli doğrulayıcı cevap alınmalıdır.
- FDA'nın test, nakliye ve dağıtımın izlenmesine olanak veren zorunlu yeni bir araştırma süreci başlattı.
- Klinik öncesi ve klinik testler sırasında ilaca maruz kalan kişilerin zorunlu kaydı.
- İlacın etkinliği kanıtlamak için üç ayrı klinik çalışma aşaması kuruldu.
- Düzgün biçimlendirilmiş ilaç etiketlemesi gerekli oldu. Etiketin içermesi gerekenler:
  - İlacın testi hakkında öğrenilen tüm bilgilerin bir özeti
  - Farmarkolojisi
  - Kontrendikasyonu
  - Uyarılar
  - Önlemler
  - Görülen advers etkiler
  - Doz ve uygulama
- İyi üretim uygulamaları kılavuzu yayınlandı.
- Üreticiler tarafından alınan raporların güvenliliğini izleme ve raporlama zorunluluğu getirildi.
- FDA ile ilaç tecrübesiyle ilgili düzenli pazarlama sonrası iletişimi şunları içeriyor:
  - Satış
  - Tüm spontan raporlar
  - Ürün için medikal literatürün analizi

Tablo 4.1.1.1. Dünya' da Farmakovijilans Sistemlerinin Gelişimi (17)

Yıl	**Ülke**	**Önemli Olay**
1960 sonlarında	-	AMA (the American Medical Association) FDA ile kendi "takip" sistemlerini ve datalarını paylaştı.
1960 sonlarında	-	Drug adverse reaction terms (DART) oluşturulması.
1964	İngiltere	İngiltere' de the Committee on the Safety of Drugs (CSD) kuruldu.
1968	İngiltere	CDS sonrasında adı Committee on Safety of Medicines (CSM) oldu.
1964	İngiltere	Yellow card system (sarı kart bildirim sistemi) oluşturuldu.
1958	Almanya	Alman ilaç komisyonu hekimlerden tüm şüpheli AE leri raporlamalarını istedi.
1963	Almanya	Alman Society for Internal Medicine derneği ADR raporu formlarını yayınladı.
1963	Almanya	Almanya DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne ilk katkıda bulunanlardan birisiydi.
1965	Norveç ve İsveç	Ulusal ilaç izleme merkezlerine ADR raporu iletmek için pilot bir program başlattı.
1968	Danimarka	Norveç ve İsveç uygulamasını takip etti.
1973	Norveç	Doktor ve dişhekimlerinin şüpheli ölümcül ya da hayati tehlike arz eden raporları bildirmeleri istenmiştir.
1975	İsveç	Norveç' teki raporlamanın benzeri başlatıldı.
-	Danimarka	Norveç ve İsveç raporlama programına benzer bir raporlama başlatmışlardır.
1967	Japonya	Sağlık Bakanlığı gönüllü bir raporlama sistemi başlattı. (Pek çok sistemin aksine Japon sistemi raporlayan hekimlere az miktarda para verdi, Amerika FDA' de 1970 lerin başında böyle bir ödüllendirme sistemine sahipti.)
1978	-	Uluslarası İlaç İzleme Programının merkezi Uppsala İsveç' e taşındı.
1977	Fransa	Farmakologlar, toksikologlar, doktorlar ve eczacılar ile AE'leri değerlendirmek ve diğerlerini onlar hakkında uyarmak için yöntemler ortaya koydu.
1995	Avrupa	Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kurulmuştur.

Günümüzde DSÖ üyesi olan 194 ülke bulunmaktadır, bunlar bölgelere göre ayrılmıştır (www.who.int, Erişim tarihi: 04 Aralık 2019). Üye olan her ülkenin total polülasyonu, kişi başına gayri safi milli gelir, beklenen yaşam süresi, 5 yaşın altında ölüm yüzdesi, 15-60 yaş arası ölüm yüzdesi, kişi başı toplam sağlık harcaması, sağlıkta toplam harcama gibi epidemiyolojik verileri de içeren bilgiler bulunmaktadır.

1978 yılında kurmuş olduğu farmakovijilans ağına (Uppsala ilaç İzleme Merkezi, UMC) 2010 yılı sonu itibariyle dahil olan ülke sayısının 136'ya ulaştığı belirtilmektedir (13).

4.1.2. Türkiye' de farmakovijilansın gelişimi

Tarihte yaşanan ilaca bağlı trajediler sonrasında Türkiye de diğer ülkeler gibi önem alabilmek için iç ve dış yapılanmaya giden ülkelerden olmuştur. Bunun en önemli kanıtı olarak 1987 yılında DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi' ne 27. Üye olarak kabul edilmiştir (11). Türkiye çapında toplanan adversetki raporları bu merkeze iletilmeye başlanmıştır.

Tablo 4.1.2.1. Türkiye' de Farmakovijilans Sisteminin Gelişimi (12)

Tarih	Meydana Gelen Gelişmeler
1985	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi'nin (TADMER) kuruluşu
1987	DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezine Üye Olunması
24 Kasım 2004	Bakan Oluru ile "İlaç Güvenliliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürlüğü" nün kurulması
Ocak 2005	"Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu"nun kurulması
Mart 2005	"Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"in yayımlanması
Haziran 2005	"Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"in yürürlüğe girmesi TADMER'in adının TÜFAM olarak değiştirilmesi
Temmuz 2005	"Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu"nun oluşturulması
Haziran 2008	I. Ulusal Farmakovijilans Kongresi, Hatay
Ocak 2009	Farmakovijilans Denetimlerinin Raporlanmasına İlişkin Kılavuz Farmakovijilans Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz
Ocak 2011	Risk yönetim sistemleri Kılavuzu
Ekim 2011	İstanbul'da "11th Annual Meeting of ISoP" Kongresi
Kasım 2011	Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu (TİTCK) kurulması
Mayıs 2012	TİTCK Görev ve Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönerge
Haziran 2014	"İyi Farmakovijilans Uygulamaları (IFU) Kılavuzu" yayınlandı.
Kasım 2015	II. Ulusal Farmakovijilans Kongresi, Ankara
Kasım 2017	III. Ulusal Farmakovijilans Kongresi, İzmir

4.2. Tanımlar

Farmakovijilans: Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalardır (14).

Beşeri Tıbbi Ürün/Ürün: Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla,

insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonudur (18).

Advers etki: Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkiyi tanımlamaktadır (18).

Ciddi advers etki: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etkiyi tanımlar (18).

Beklenmeyen advers etki: Beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etkidir (18).

Beşeri tıbbi ürünün suiistimali: Zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik ettiği sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı aşırı ürün kullanımı demektir (18).

Sağlık mesleği mensubu: Hekim, eczacı, diş hekimi veya hemşirelerdir (18).

Spontan bildirim: Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine 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 bilgilerdir (11).

Sinyal: Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiredn bilgiledir (19).

ICD: International classification of disease, Hastalıkların uluslararası sınıflandırılması. DSÖ tarafından hazırlanmış ve DSÖ üye devletler tarafından 1994’ ten

beri kullanılmaktadır. Hastane kayıtları ve hastalıkların sınıflandırıldığı tüm çalışmalarda kullanılan uluslarası standart teşhis, tanı sınıflandırmasıdır. Ülkemizde 01.07.2005 tarihinden beri tüm bilgi sistemleri ve veri tabanlarında hastalıkların tanımlanması için kullanılmaktadır (20). Son versiyon olarak ICD-11 18 Haziran 2018 üyeler ve diğer kullanıcılar için yayınlanmıştır. Son versiyona gre 26 hastalık sınıflandırması bulunmaktadır (www. icd.who.int, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

ICH: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). İlaç ruhsatlandırma sürecindeki regülasyonların harmanoziasyonunu sağlamak üzere idari otoritelerin ve ilaç endüstrisinden üyelerin yer aldığı bir yapılanmadır (20).

MedDRA: ICH himayesi altında teşhis, semptom ve bulguları, advers ilaç reaksiyonlarını ve terapötik endikasyonları, araştırmaların adlarını ve nitel sonuçlarını, cerrahi ve tıbbi prosedürleri tanımlayan tıbbi terimleri içeren bir sözlüktür (20).

BOGR: Bireysel olgu güvenlilik raporu, 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.

Vigiflow: UMC-DSÖ' nün advers etki raporlarını kaydetmek, işlemek ve paylaşmak için kullandığı bir yönetim sistemdir. VigiFlow, bireysel vaka güvenliliği raporu (ICSR) verilerinin toplanmasını ve işlenmesini ve raporların örneğin VigiBase ile paylaşılmasını destekler (www. who-umc.org, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

Vigibase: İlaçların daha güvenli kullanımı ve klinik uygulamadaki akıllıcı terapötik kararlar hakkında verilerden bilgiye ulaşmak için UMC'nin başlangıcıdır. Amaç, daha önce güvenliliği bilinmeyen ilaçlarla ilgili güvenlik sorunlarının erken belirtilerinin mümkün olduğunca çabuk tanımlanmasını sağlamaktır. Dünyadaki türünün en büyük veri bankası olup, 1968'den bu yana, WHO Uluslararası İlaç İzlem Programı üyesi ülkeler tarafından sunulan 20 milyondan fazla ilaç yan etki raporu yer almaktadır. Sistem gelen raporlarla sürekli güncellenir ve güncel tutulmaktadır. Veri yönetimi ve kalite güvencenin yanı sıra

vigibase sistemi WHO-ART, MedDRA, WHO ICD, ve WHODrug sınıflandırmalarıyla bağlantılır. Bu sınıflandırmalar etkili ve doğru analiz sağlamak için büyük öneme sahiptir (www. who-umc.org, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

WHO-ART: WHO Advers Reaction. Terminoloji, advers ilaç reaksiyon raporlamada ihtiyaç duyulan tıbbi terimlerin çoğunu kapsayan, advers reaksiyon terimlerinin kodlanması için bir terminoloji görevi görmesi için UMC tarafından yaklaşık otuz yıl boyunca geliştirilmiş ve sürdürülmüştür. 2008 yılına kadar MedDRA (Düzenleyici Faaliyetler Tıbbi Sözlüğü) kullanıma girdiğinde, WHO-ART VigiBase'deki advers ilaç reaksiyonlarını kodlayan tek terminoloji idi.

Risk minimizasyon faaliyetleri: Riskin tespit edilmesinden sonra yarar/risk değerlendirmesi yapılmalı ve ilaçlar için gerekli tedbirler alınarak riski en aza indirmeye yönelik işlemler yürütülmelidir. Bunların sonucunda ilacın piyasadan geri çekilmesi, ilacın ruhsatının askıya alınması, ilacın ruhsatının iptal edilmesi, ilacın ruhsatlandırmasının durdurulması gerçekleşebilir (18).

- Sağlık mesleği mensubu mektubu dağıltılması
- Kısa ürün bilgisi (KÜB)/ Kullanma talimatı (KT) nın güvenlilik uyarıları doğrultusunda güncellenmesi
- Ürünlerin dış ambalajlarına uyarı metinlerinin ilave edilmesi
- Sağlık mesleği mensuplarına yönelik eğitim materyallinin dağıtılması
- Hastalara yönelik materyal dağıtımı
- Sağlık mesleği mensuplarına yönelik eğitim
- İlaç güvenlik izlem formları /hasta onam formlarının oluşturulması
- Web tabanlı reçeteleme ve advers reaksiyon izleme sistemlerinin oluşturulması
- Bir ilacın yasal statüsünün değiştirilmesi
- Kısıtlı reçete uygulaması
- Reçete sayısı ve geçerliliğinin korunması
- Güvenli kapak uygulaması

Risk yönetim planı (RYP): İlaçlara ilişkin uygulanacak olan risk yönetim sisteminin ayrıntılı bir açıklamasıdır. İlaçların yaşam döngüleri boyunca güncellenmesi gereken dinamik, bağımsız bir belgedir (19). Bu belgenin amacı;

- İlgili ilaçların güvenlilik profilini tespit etmek ve tanımlamak
- İlgili ilaçların güvenlilik profilini daha iyi nasıl tanımlanacağını belirtmek
- İlaçla ilgili riskleri önlemek veya en aza indirmek için alınacak tedbirlerin etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan işlemleri belgelemek
- Ruhsatlandırmanın bir koşulu olarak zorunlu kılınan ruhsat sonrası yükümlülükleri belgelemek
- İlgili ilaçların güvenlilik profili hakkında bilinen ve bilinmeyenleri tanımlamak

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences. 1949 yılında DSÖ ve UNESCO tarafından kurulmuş, uluslarası, sivil, ticari olmayan bir kuruluştur. Amacı tıp bilimlerinde bilgi ve görüşlerin değişimini kolaylaştırmaktadır. Bunu kurduğu çalışma grupları ile sağlamaktadır. Çeşitli çalışma gruplarından olan bir tanesi Working Group I advers ilaç reaksiyonlarının uluslarası bildirimindeki standartların belirlenmesi amacıyla ulusal farmakovijilans merkezi çalışanları, bağımsız uzmanlar ve ilaç endüstrisi çalışanları tarafından oluşan bir çalışma grubudur.

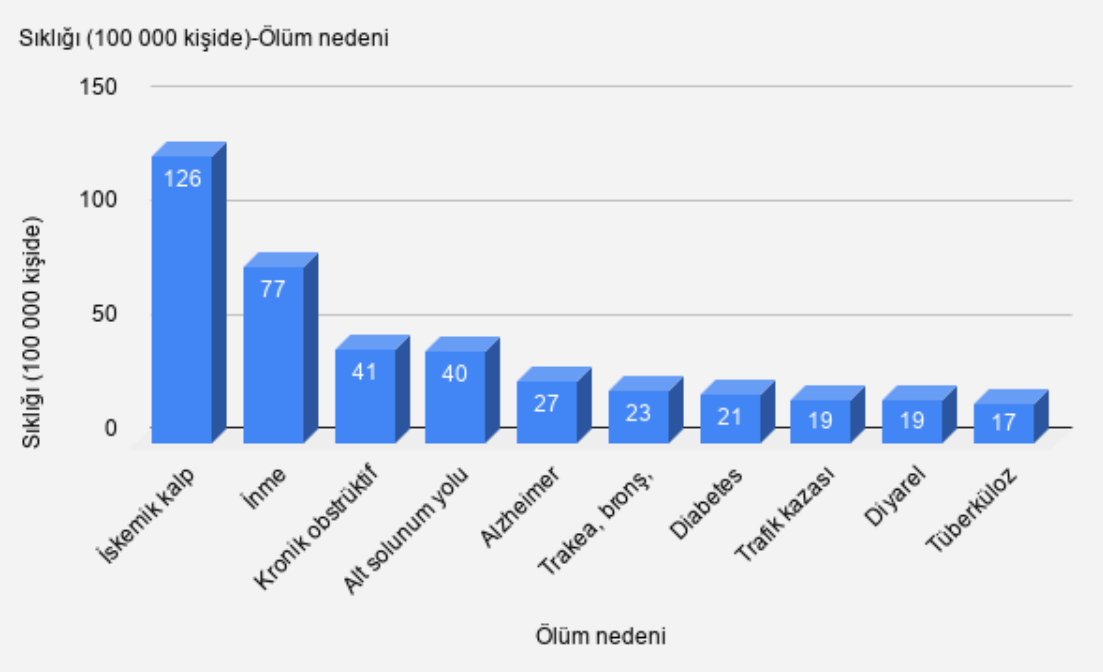
4.3. Dünya Sağlık Örgütü Verilerine Göre Advers Etki

WHO 2016 yılında kadın-erkek ve tüm yaş grupları dahil Dünya' daki ölüm nedenlerinden ilk 10 tanesini tablodaki gibi sıralamıştır (Tablo 4.3.1 ve Şekil 4.1.), (www.who.int, Erişim tarihi: 04 Aralık 2019).

Tablo 4.3.1. Dünya' da İlk 10 Ölüm Nedeni

Sıralaması	Ölüm nedeni
1	İskemik kalp hastalığı
2	İnme
3	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
4	Alt solunum yolu enfeksiyonları
5	Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar
6	Trakea, bronş, akciğer kanserleri
7	Diabetes mellitus
8	Trafik kazası
9	Diyarel hastalıklar
10	Tüberküloz

Demans nedeniyle meydana gelen ölümler 2000 ve 2016 yılları arasında iki kattan fazla artmış ve bu rakamlar 2016 yılında gerçekleşen global ölümlerin 5. sırada olmasına neden olmuştur.



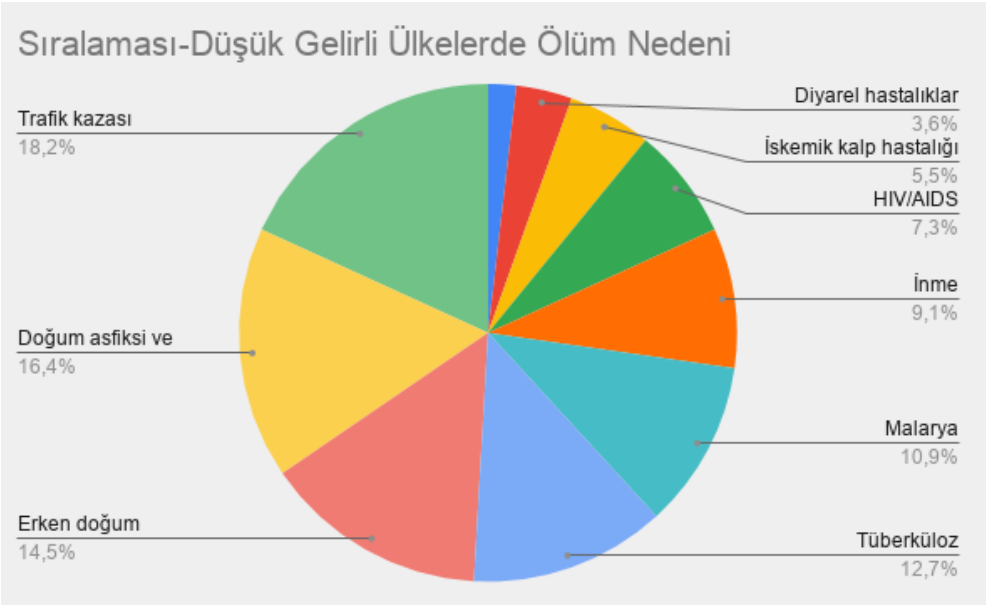
Şekil 4.1. Dünya' da İlk 10 Ölüm Nedeni Sütun Grafiği

Her yıl kaç kişinin öldüğünü ve neden öldüğünü bilmek, ölçebilmek, hastalıkların ve yaralanmaların insanları nasıl etkilediğini bilmek bir ülkenin sağlık sisteminin etkinliğini değerlendirmek için çok önemlidir.

Ölüm nedeni istatistikleri, sağlık yetkililerinin halk sağlığı eylemlerinin odağını belirlemelerine yardımcı olur. Örneğin kalp hastalığı ve diyabetten ölümlerin birkaç yıl içinde hızla arttığı bir ülke, bu hastalıkların önlenmesine yardımcı olmak için yaşam tarzlarını değiştirmeye teşvik etmek için güçlü bir program başlatılabilir. Benzer şekilde, eğer bir ülke birçok çocuğun zatürree olmaktan öldüğünü kabul ederse, ancak bütçenin yalnızca küçük bir kısmı etkili tedavi sağlamaya adanmışsa, bu alandaki harcamaları artırabilir.

Yüksek gelirli ülkelerde ölüm nedenleri hakkında bilgi toplamak için sistemler vardır. Birçok düşük ve orta gelirli ülkede bu tür sistemler yoktur ve belirli nedenlerden kaynaklanan ölümlerin sayısı eksik verilerden tahmin edilmektedir. Düşük gelirli ülkelerde ölüm nedenleri sıralaması da değişmektedir (Şekil 4.2) (www.who.int, Erişim tarihi: 04 Aralık 2019).

Yüksek kaliteli ölüm nedeni verilerinin üretilmesindeki iyileştirmeler, bu ülkelerde sağlığı iyileştirmek ve önlenebilir ölümleri azaltmak için çok önemlidir.



Şekil 4.2. Düşük Gelirli Ülkelerde İlk 10 Ölüm Nedeni Daire Grafiği

Hasta Güvenliliği: Küresel bir sağlık önceliğidir. 17 Eylül 2019' da ilk Dünya Hasta Güvenliliği Günü'nde DSÖ, hasta güvenliliği konusunda farkındalık yaratmak ve insanları sağlık hizmetlerini daha güvenli hale getirme konusundaki kararlılıklarını göstermeye teşvik etmek için küresel bir kampanya başlatmıştır. Dünya' nın her yerinde bunun için etkinlikler düzenlenmiştir.

Hasta güvenliği ciddi bir küresel halk sağlığı sorunudur. Uçakla seyahat ederken 3 milyonda bir ölme riski olduğu tahmin edilmektedir. Buna karşılık, sağlık bakımı alırken, önlenebilir bir tıbbi kaza nedeniyle meydana gelen hasta ölümü riskinin 300'de 1 olduğu tahmin edilmektedir.

- Her 10 hastadan biri hastanede tedavi alırken zarar görüyor

Zarar, neredeyse % 50'si önlenebilir olarak kabul edilen bir dizi advers reaksiyondan kaynaklanmaktadır. Hastane içi olayların büyük bir kısmı operasyon veya ilaca bağlı olduğu için, bu olayları önlemeye yönelik müdahaleler önemli bir fark yaratma potansiyeline sahiptir (22).

Sekiz düşük ve orta gelirli ülkede 26 hastanedeki advers olayların sıklığı ve önlenebilirliği üzerine yapılan bir araştırma, advers olay oranının % 8 civarında olduğunu gösterdi. Bu olayların % 83'ü önlenebilirken,% 30'u hastanın ölümüyle ilişkilendirildi (23).

- Güvenli olmayan tedaviye bağlı advers olayların ortaya çıkması, dünya çapında 10 önde gelen ölüm ve sakatlık sebebinden biridir.

Son veriler, düşük ve orta gelirli ülkelerde (LMIC) hastanelerde güvensiz tedavi nedeniyle her yıl 134 milyon advers olay meydana geldiğini ve bunun yıllık olarak 2,6 milyon ölümle sonuçlandığını göstermektedir (24). Başka bir çalışma, güvenli olmayan tedaviden kaynaklanan tüm advers etkilerin yaklaşık üçte ikisinin ve sakatlıkla kaybedilen yılların ve gerçekleşen ölümlerin düşük gelirli ülkelerde gerçekleştiğini ileri sürmüştür (25).

- Her 10 hastadan dördü birinci basamakta ve ayaktan sağlık hizmetlerinde zarar görmektedir.

Güvenli hizmetlerin sağlanması, hizmetlerin büyük bölümünün sunulduğu ilk ve ayakta tedavi de dahil olmak üzere tüm sağlık hizmetleri düzeylerinde son derece önemlidir. Küresel olarak, bu ortamlarda sağlık bakımı alırken 10 hastadan dördü zarar görmekte ve zararın % 80'ine kadar önlenebilir olduğu düşünülmektedir. En zararlı hatalar tanı, reçete ve ilaç kullanımı ile ilgilidir (26).

- Güvensiz ilaç uygulamaları ve ilaç hataları milyonlarca hastaya zarar verir ve her yıl milyarlarca dolar tutara mal olmaktadır.

Güvenli olmayan ilaç kullanımı ve yanlış dozajlar veya infüzyonlar, net olmayan talimatlar, kısaltmaların kullanımı ve uygun olmayan reçeteler gibi hatalar, dünyanın dört bir yanındaki sağlık hizmetlerinde önlenebilecek zararlara yol açmaktadır. Küresel olarak, ilaç hatalarıyla ilişkili maliyetin yıllık ücret kaybı, verimlilik veya sağlık maliyetleri sayılmadan 42 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir. Bu, küresel sağlık harcamalarının yaklaşık % 1'ini temsil etmektedir (27).

Advers etkiler ülkemizde ve Dünya' da insan sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir. Yaşanan advers etkilerin raporlanması için her ülkenin kendi sistemi ve prosedürleri bulunmaktadır.

Dünya' da karşılaşılan advers etkilerin bildirilebilmesi için FDA' nın MedWatch sayfası bulunmaktadır. Sağlık profosyonelleri ve tüketiciler, hastalar kendi ülkelerindeki sağlık otoriteleri dışında MedWatch sayfasından da bildirim yapabilmektedir (www.fda.gov, Erişim tarihi: 4 Aralık 2019).

4.4. Türkiye' de Advers Etki Raporlama Sistemi

Asgari raporlama kriterlerini içeren tüm raporlar advers etkiler TÜFAM' a bildirilebilir. Minimum 4 kriter olarak belirtilenler şunlardır (19):

- 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). Sağlık mesleği mensubu olarak belirtilen meslekler hekim, eczacı, diş hekimi, hemşire ve ebedir. 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/ilaç (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.

Advers reaksiyon bildirmek için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (Titck)' nın sayfasında "Advers Reaksiyon Bildirim Formu" ve "İlaç Yan Etki Bildirim Formu" bulunmaktadır (Ek-1 ve Ek-2), (www.titck.gov.tr; Erişim tarihi: 04 Aralık 2019).

Geçerli bir BOGR mümkün olan kısa sürede bildirilmelidir. Ruhsat sahibi, sahada görevli olarak çalışan ürün tanıtım temsilcileri tarafından alınan ciddi bir rapor 15 takvim gününü geçmeyecek şekilde Titck' ye bildirimi gerçekleştirilmelidir.

Advers reaksiyon olarak raporlanabilecek durumlara aşağıda maddelenen durumlardan kanaklanan advers reaksiyonlar da dahildir.

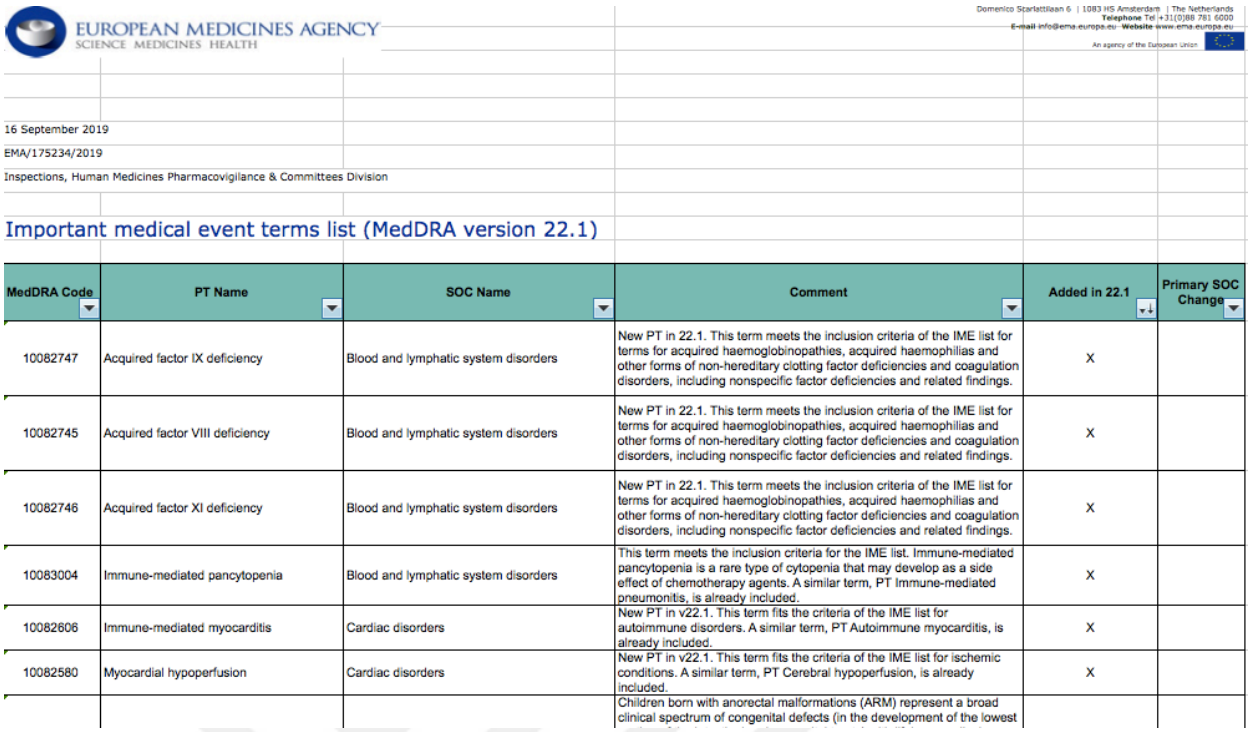
- İlacın ruhsat şartları içerisinde kullanılması

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

Şüpheli advers reaksiyonlarının sınıflandırılması, toplu verilerin analizini ve değerlendirilmesini 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 kullanılmaktadır (19). Tüketiciler, sağlık mesleği mensupları ve ruhsat sahipleri tarafından TÜFAM' a ulaşan advers reaksiyonlar UMC veri tabanına ulaştırılır.

4.4.1. Important medical event (IME) terms list

IME list belirli aralıklarla güncellenmekte ve EMA üzerinden güvenlilik uyarıları taramaları sırasında takip edilmektedir. Son güncel IME List 16 Eylül 2019 tarihinde versiyon 22.1 olarak yayınlanmıştır. MedDRA kodlamasına göre advers reaksiyonu tanımlayan Preferred Terms (PT) listede yer alıyorsa advers reaksiyon ciddi olarak kabul edilmektedir ve ruhsat sahibine ulaşan bir bildirimse TÜFAM' a 15 takvim günü içerisinde raporlanma zorunluluğu bulunmaktadır (Şekil 4.3.), (www.ema.europa.eu, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Domenico Scarlattilaan 6 | 1083 HS Amsterdam | The Netherlands
Telephone Tel +31(0)88 781 6000
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

16 September 2019
EMA/175234/2019
Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance & Committees Division

Important medical event terms list (MedDRA version 22.1)

MedDRA Code	PT Name	SOC Name	Comment	Added in 22.1	Primary SOC Change
10082747	Acquired factor IX deficiency	Blood and lymphatic system disorders	New PT in 22.1. This term meets the inclusion criteria of the IME list for terms for acquired haemoglobinopathies, acquired haemophilias and other forms of non-hereditary clotting factor deficiencies and coagulation disorders, including nonspecific factor deficiencies and related findings.	X	
10082745	Acquired factor VIII deficiency	Blood and lymphatic system disorders	New PT in 22.1. This term meets the inclusion criteria of the IME list for terms for acquired haemoglobinopathies, acquired haemophilias and other forms of non-hereditary clotting factor deficiencies and coagulation disorders, including nonspecific factor deficiencies and related findings.	X	
10082746	Acquired factor XI deficiency	Blood and lymphatic system disorders	New PT in 22.1. This term meets the inclusion criteria of the IME list for terms for acquired haemoglobinopathies, acquired haemophilias and other forms of non-hereditary clotting factor deficiencies and coagulation disorders, including nonspecific factor deficiencies and related findings.	X	
10083004	Immune-mediated pancytopenia	Blood and lymphatic system disorders	This term meets the inclusion criteria for the IME list. Immune-mediated pancytopenia is a rare type of cytopenia that may develop as a side effect of chemotherapy agents. A similar term, PT Immune-mediated pneumonitis, is already included.	X	
10082606	Immune-mediated myocarditis	Cardiac disorders	New PT in v22.1. This term fits the criteria of the IME list for autoimmune disorders. A similar term, PT Autoimmune myocarditis, is already included.	X	
10082580	Myocardial hypoperfusion	Cardiac disorders	New PT in v22.1. This term fits the criteria of the IME list for ischemic conditions. A similar term, PT Cerebral hypoperfusion, is already included.	X	
			Children born with anorectal malformations (ARM) represent a broad clinical spectrum of congenital defects (in the development of the lowest		

Şekil 4.3. Important Medical Event Terms List

4.4.2. Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)

ICH 1999'un başlarında kullanıma hazır şekilde Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 2.0 içeriği ve planlanması konusunda çalışmalar yapmıştır (20).

Standart bir tıbbi terminolojiye duyulan ihtiyaç, 1990'larda ICH tarafından tanımlanmıştır, çünkü düzenleyici otoriteler ve endüstrinin ihtiyaç duyduğu ayrıntı derecesini ve kapsamını sağlayan standart bir terminoloji mevcut değildir (www.meddra.org, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

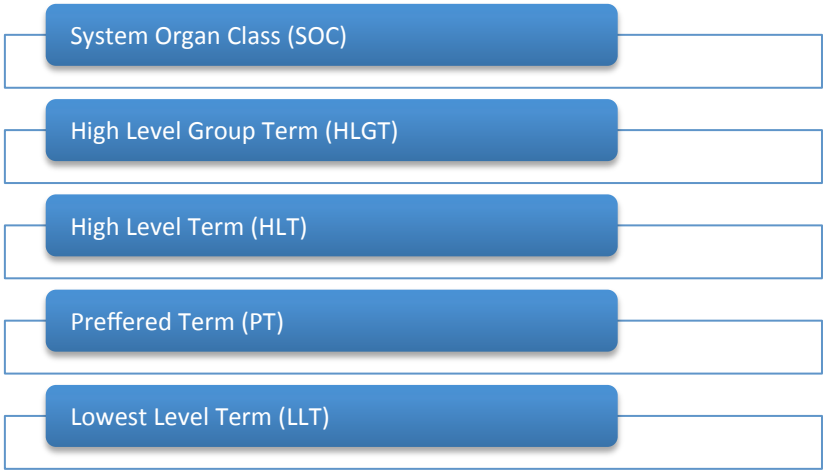
Bu tıbbi terminolojinin kullanılabilir olduğu alanlar; ilaç düzenleme sürecinin ön ve satış sonrası aşamalarında, teşhis, semptom ve bulguları, advers ilaç reaksiyonlarını ve terapötik endikasyonları, araştırmaların adlarını ve nitel sonuçlarını, cerrahi ve tıbbi prosedürleri ve tıbbi / sosyal tarihi durumlardır. Advers olayların ve tıbbi geçmişin klinik deneylerde kaydedilmesi, bu deneylerden elde edilen verilerin analiz ve tablolarında,

güvenlik verilerinin devlet düzenleme makamlarına hızlandırılmış sunumunda ve uygulamalar için standart ürün bilgisi ve dokümantasyonun oluşturulmasında kullanılabilir. pazarlama yetkilendirmesi için. MedDRA bir ilacın lisanslanmasından sonra, farmakovijilansta kullanılabilir ve uluslararası elektronik düzenleme iletişimi için tercih edilen terminolojidir.

MedDRA kullanıcıları için her yıl belirli zamanlarda online veya yüz yüze eğitimler verilmektedir. Kullanıcılar advers reaksiyon için Çince, Çek dili, Flemenkçe, İngilizce, Fransızca, Almanca, Macarca, İtalyanca, Japonca, Korece, Portekizce, Rusça, İspanyolca dillerinde aramayı gerçekleştirebilmektedir. Türkiye MedDRA kodlaması sisteminde İngilizce kodlama yapmaktadır (www.meddra.org, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019). Her yıl 1 Eylül ve 1 Mart tarihinde güncellenmekte güncel versiyon 22.1 olarak yer almaktadır.

MedDRA' nın kullanımı,

- Uluslarası çok dilli terminoloji
- İlaç endüstrisi ve yetkili otorite arasında standardize işlem
- Çok eksenli bir yapıya sahip olma
- Hiyerarşik yapı
- Elektronik sistemleri destekleme
- Bilgilerin sınıflandırılabilmesi
- Zaman ve kaynak kazandırmayı sağlar.



Şekil 4.4. MedDRA Hiyerarşisi

Güncel versiyon MeDDRA 22.1' e göre 27 adet sistem organ sınıfı bulunmaktadır (Şekil 4.4. ve Tablo 4.4.2.1.), (www.meddra.org; Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

Tablo 4.4.2.1. MedDRA Sistem Organ Sınıfları

SOC - System Organ Class
Blood and lymphatic system disorders
Cardiac disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Ear and labyrinth disorders
Endocrine disorders
Eye disorders
Gastrointestinal disorders
General disorders and administration site conditions
Hepatobiliary disorders
Immune system disorders
Infections and infestations
Injury, poisoning and procedural complications
Investigations
Metabolism and nutrition disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nervous system disorders
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Product issues
Psychiatric disorders
Renal and urinary disorders
Reproductive system and breast disorders
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders
Social circumstances
Surgical and medical procedures
Vascular disorders

4.4.3. Uppsala monitoring centre (UMC)

Uppsala İzleme Merkezi (UMC) talidomit faciası sonrasında küresel bir yanıt olarak 1968 de kurulan DSÖ uluslarası ilaç izleme programını desteklemek amacıyla 1978 yılında kurulmuştur. Program, ilaçlardan kaynaklanan olası tehlikenin ilk işaretlerinin kaçırılmamasını sağlamak için, dünyanın dört bir yanındaki ilaçların yan etkileri hakkında bilgi toplamayı amaçlamıştır. UMC' nin amacı, potansiyel ilaç tehlikelerinin erken sinyallerini tespit etmek için DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programına üye olan ülkelerden advers reaksiyon raporlarının toplanması, işlenmesi ve arşivlenmesidir. Aynı zamanda amacı, yüksek bir öncelik olan hasta güvenliği ve refahını arttırmak için ilaç güvenliliği konularındaki bilgilerin mümkün olan en geniş profesyonel ve genel okuyucu kitlesine iletilmesidir (28). 2012 yılının ocak ayına kadar ulularası veri tabanı UMC' ye 7 milyon advers etki rapor edildiği bilinmektedir (13).

Vigibase veri tabanına Dünya çapında ilacın pazarlama sonrası güvenliliği kaynağıdır. 2012 yılında 100 den fazla ülke bu veri tabanına ICSR raporlayarak katkı sağlamaktadır. 2012 Ocak ayında toplanan rapor sayısının 7 milyonu geçmesi üzerine, UMC raporların kalitesine odaklanmıştır (29). Raporlama 1968' de 10 ülkenin katkısı ile başlamıştır ve 2015 yılında 120 ülkeye ulaşmıştır, 10 milyon ICSR raporu veri tabanına ulaşmıştır (32). ICSR'ler, ilaçlarla ilgili hasta güvenliliği sorunlarının erken tanımlanması için kilit bir kaynak teşkil etmektedir. ICSR veritabanlarındaki verilerin kalitesi çok önemlidir. Düşük kaliteli veriler, hastanın gereksiz yere zarar görmesine neden olabilir ya da güvenlilik sinyali hakkında yanlış veya gecikmeli sonuçlara neden olabilmektedir. Bir ICSR veritabanının kalitesi için temel bir gereksinim, verilerin güncel olmasıdır. Yetersiz raporlama, pazarlama sonrası raporlama sistemlerinde büyük bir sorun olduğundan, her rapor değerlidir. Hem raporlama sıklığı hem de VigiBase'e gönderilen raporların sayısı nicel olarak önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü Programının üye ülkelerinin ICSR'leri VigiBase'e en az her üç ayda bir ve tercihen ayda bir kezden daha sık göndermesi beklenmektedir (29).

4.4.4. Sinyal tespiti

DSÖ sinyali kelime anlamı olarak etkili ve yaygın olarak kabul etmiştir. Bununla birlikte, farmakovijilans geliştikçe, kavramlar ve tanımlar da gelişmiştir. Sinyal temel olarak bir veya daha fazla kaynaktan elde edilen, bir ilaç ile ilgili riski destekleyen veriler ve argümanları içeren hipotezidir. Sinyaldeki kanıtlar kesin değildir ve zaman içinde daha fazla veri toplandıkça büyük ölçüde değişebileceği için sadece erken bir göstergedir. Bazen bir sinyal, bir müdahalenin olumsuz veya faydalı etkileri hakkında ilave veya yeni bilgiler sağlayabilir veya örneğin bir ilaç ilacının advers ilaç etkisi ile ilgili kuruluşları bilgilendirebilir (36, 38). Advers etkinin ciddiyet derecesi veya sonucunu, risk altındaki bir grubu belirtebilir, daha riskli / tehlikeli olabilecek bir doz aralığı, bunların yanında farmasötik bir grup etkisi veya belirli bir ilacın etkisinin bulunmadığını da öne sürebilir (www.who-umc.org, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

Bir BOGR' de ilacın advers etkisi ile ilgili nedensellik değerlendirmesi yapılır ve nedensellik değerlendirmesi DSÖ' ye göre sınıflandırılmaktadır (37).

- Kesin (Certain)
- Olası/ Olabilir (Probable/likely)
- Mümkün (Posssible)
- Olası olmayan/ İlişkilendirilemez (Unlikely)
- Koşullu/ Sınıflandırılmamış (Conditional/unclassified)
- Ölçülemez/ Sınıflandırılamaz (Unassessable/unclassifiable)

UMC, daha önce tanınmayan veya tamamiyle belgelendirilmiş şüpheli advers ilaç reaksiyonlarını bulmak için DSÖ'nün bireysel vaka güvenlik raporlarını (ICSR) global veri tabanı olan VigiBase üzerinden düzenli olarak tarar. VigiBase'deki milyonlarca ICSR ile, sinyal algılama işlemi, ilaç yan etkisi kombinasyonlarının seçimi için bilgisayardan veri madenciliği metodolojisi ve tıbbi, bilimsel ekip üyeleri tarafından raporların daha sonra klinik değerlendirmesi sonucuna dayanarak yapılır (39, 40).

Advers etki ile ilaç arasında makul bir ilişki olduğuna karar verilirse, UMC değerlendirmeyi DSÖ Programının üyelerine bir sinyal olarak iletir. Daha sonra kamuya açık WHO Pharmaceuticals Newsletter yayınlanmaktadır. Tek tek her ülkenin sağlık otoriteleri tarafından daha fazla araştırma yapılır ve ilacın kullanımını kısıtlamaya karar verilebilir (www.who-umc.org, Erişim tarihi: 28 Kasım 2019).

EMA' nın sitesinde her ay Güvenlilik Sinyalleri PRAC (the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Önerileri yayınlanmaktadır. Yayınlanan bir sinyal sonucunda ruhsat askıya alınabilir, ilaç pazardan geri çekilebilir veya rutin farmakovijilans faaliyetlerine devam edilebilir.

4.5. İlaç Geri Çekme

Geri çekme hatalı veya hatalı olduğundan şüphe edilen ürünün, ilacın sorumlu firma tarafından belirli dağıtım zincirlerinden toplanmasını ifade etmektedir.

Geri çekme nedenleri arasında, her türlü kalite hataları, etkililik ve güvenlilik sorunları, spesifikasyon dışı sonuçlar, ambalaj hataları, izin/ruhsat uygunsuzluğu, mevzuata uyumsuzluklar, üretim yeri şartlarının İyi Üretim Uygulamaları kurallarına uymaması gibi hususlar yer almaktadır (41).

Geri çekme duyuru yapılırken sınıflandırılmaktadır (41).

- Birinci sınıf geri çekme : Ciddi ve hayati sağlık sorunlarının çıktığı ve çıkabileceğine dair kabul edilebilir nedenlerin bulunduğu durumları ifade etmektedir.
- İkinci sınıf geri çekme: Geçici ve tedavi edilebilir sağlık sorunlarının çıktığı veya muhtemel olduğu durumlardır.
- Üçüncü sınıf: Ürünün kullanılmasının sağlığa zararlı olmadığı durumlar.

Geri çekmenin dağıtım zincirinin hangi seviyesine kadar ineceği hususunda seviye sınıflandırması yapılmaktadır.

- A seviyesinde geri çekme, nihai kullanıcı seviyesine kadar iner.
- B seviyesinde geri çekme, nihai kullanıcıya ürünü sağlayan tüm yerlere kadar iner.
- C seviyesinde geri çekme, toptan satış, depo vesaire seviyesine kadar iner.

4.5.1. İlaç geri çekmenin başlatılması

TİTCK tarafından geri çekme kararı alınması durumunda, firma bilgilendirilir ve firma en fazla 5 iş günü içerisinde aşağıdaki bilgilerin yer aldığı formu doldurur ve TİTCK' ye iletir (41).

- Ürünün adı, farmasötik şekli ve dozu,
- Geri çekilecek ürünün parti numarası, son kullanım tarihi ve imal tarihi,
- Geri çekme kararının nedeni, tarihi, hatanın tespit edildiği durumlar,
- Hataya bağlı riskin tahmini, risk altındaki tüketici grubu,
- Hatalı parti ve partilerin toplam sayısı,
- Piyasaya verilen diğer partilerin ve ürünlerin hatadan etkilenip etkilenmediği,
- Ürünün hatalı parti/partilerinin ihracatının yapılıp yapılmadığı,
- Dağıtımı yapılan ürün miktarı,
- Parti bazında dağıtımın yapıldığı yerlerin (depo, eczane, hastane ve diğer kurum/kuruluşlar) isimleri ve dağıtılan ürün miktarı,
- Önerilen geri çekmenin sınıfı ve seviyesi,
- Geri çekme işleminden sorumlu kişilerin iletişim bilgileri.

Sorumlu firma tarafından gönderilen bilgi ve belgeler incelendikten sonra TİTCK tarafından halk sağlığı da gözetilerek, önlem olarak ürünün üretiminin/ithalatının durdurulup durdurulmaması, stoklarda ve piyasada bulunan diğer partilerin satışlarının durdurulup durdurulmaması hakkında karar verilir.

Geri çekmeyi gerekli kılabilecek bir durumun sorumlu firma tarafından tespit edilmesi halinde, firma geri çekme işlemine derhal başlar.

4.5.2. İlaç geri çekmenin duyurulması

Bir ilacın geril çekilmesiyle ilgili karar alındığında, durum sorumlu firma tarafından en kısa sürede geri çekme seviyesine göre ürünü bulundurabilecek tüm kurum, kuruluşlar ve kişilere bildirir. Duyurunun yazılı olarak yapılması ve bir örneğinin TİTCK' ye gönderilmesi zorunludur. Yazılı duyuruya ek olarak diğer iletişim yöntemleri ile de duyuru yapılabilir (41).

❖ Birinci sınıf geri çekmelerde süreç aşağıdaki şekildedir.

- TİTCK, tüm kitle iletişim araçlarını kullanarak hatalı ürünler hususunda kamuoyunu bilgilendirir.
- Sorumlu firma tarafından, geri çekme seviyesine göre hatalı partiye ait ürünü bulundurabilecek tüm kurum/kuruluşlar ve kişilere yazılı duyuru yapılır.
- Duyurunun yapılmasından sonra sorumlu firma tarafından, 24 saat içinde piyasada mevcut hatalı ürünün kontrol altına alınması için gerekli tedbirler alınır.

❖ İkinci sınıf geri çekmelerde, duyurunun yapılmasını takiben sorumlu firma tarafından hatalı ürünün 48 saat içinde kontrol altına alınması için gerekli tedbirler alınır.

❖ Üçüncü sınıf geri çekmelerde duyurunun yapılmasını takiben sorumlu firma tarafından hatalı ürünün 72 saat içinde kontrol altına alınması için gerekli tedbirler alınır.

4.6. Advers Etki Sebebiyle Son Dönemde Türkiye' de Geri Çekilen İlaçlar

Türkiye' de geri çekilen ilaçlarla ilgili duyurular olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu' nun sitesinde düzenli olarak yayınlanmaktadır. Ruhsat sahipleri bu sayfayı düzenli olarak takip etmelidir (www.titck.gov.tr; Erişim tarihi: 20 Kasım 2019). Birçok ilaç geri çekme duyurusu kalite hatasından kaynaklanmakta ve bu sebeple belirli üreticiye

ait belirli serilerde gerekli olan sınıf ve seviye kapsamında geri çekme olmaktadır. Geçmişten günümüze Türkiye' de birçok ilaç geri çekmesi yaşanmaktadır. Bunların büyük bir kısmına kalite hataları neden olmaktadır bir kısmı advers reaksiyonlar sebeplidir. Yakın tarihte advers reaksiyon nedeniyle geri çekilen bazı ilaçların Dünya' daki ve Türkiye' deki durumlarına değinilmiştir.

Tablo 4.6.1. Türkiye' de Advers Etki Sebebiyle Geri Çekilen Bazı İlaçların Sistem Organ Sınıfına Göre İncelenmesi Tablosu (16)

Etkin madde	**Görülen Advers Etki**	**MedDRA LLT**	**MedDRA PT**	**MedDRA SOC**
Domperidon	Uzun QT sendromu	Long QT syndrome	Long QT syndrome	Cardiac disorders
	Aritmi	Arrhythmia	Arrhythmia	Cardiac disorders
Fenspirid hidroklorür	Kalp ritmi sorunları	Cardiac arrhythmia	Arrhythmia	Cardiac disorders
Sisaprid	Uzun QT sendromu	Long QT syndrome	Long QT syndrome	Cardiac disorders
	Torsades de pointes	Torsades de pointes	Torsades de pointes	Cardiac disorders
	İlaç etkileşimi	Drug interaction	Drug interaction	General disorders and administration site conditions

4.6.1. Domperidon ve domperidon+proton pompa intibitörü

Domperidon içeren ilaçlar, mide bulantısı ve kusma tedavisinin yanı sıra şişkinlik, hazımsızlık ve mide ekşimesi gibi endikasyonlarla kullanılmaktadır.

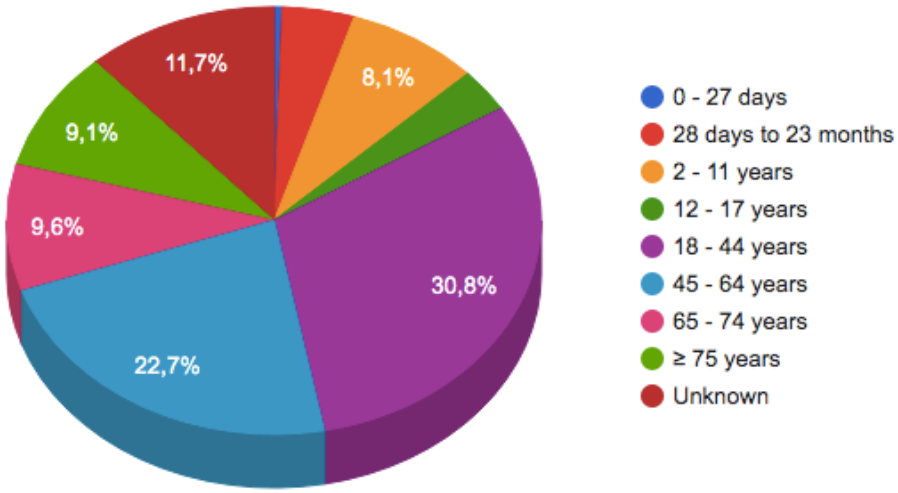
Advers etki sebebiyle en yakın tarihte Türkiye' de etkin madde olarak domperidon ve domperidon+proton pompa inhibitörü içeren müstahzarların geri çekilmesi durumu yaşanmıştır. Duyuru 03 Ekim 2017 tarihinde İlaç Denetim Daire Başkanlığı tarafından yayınlanmıştır. 19 Kasım 2015 tarih ve 29537 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Geri Çekme Yönetmeliği' ne göre 1. sınıf B seviyesinde (nihai kullanıcıya

ürün sağlayan tüm yerlerden) geri çekilmesine karar verilmiştir. “Domperidon” isimli etkin madde ile ilgili olarak; Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) tarafından bu ilaçların yarar/risk dengesine ilişkin yürütülen geniş çaplı inceleme sonucunda; bazı kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle söz konusu ilaçların endikasyonunu, kullanım dozunu ve kullanım süresini kısıtlama kararı alınmıştır (www.titck.gov.tr; Erişim tarihi: 20 Kasım 2019).

The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh) 23 Nisan 2014 tarihinde domperidon içeren ilaçların kullanımını kısıtlamak için önerilen önerileri onaylamıştır. AB Üye Devletlerini temsil eden bir ilaç düzenleme organı olan CMDh, bu ilaçların sadece mide bulantısı ve kusma semptomlarını gidermek için kullanılması, tedavinin dozlarının, uzunluğunun sınırlandırılması ve hastanın ağırlığına göre dikkatlice ayarlanması gerektiği konusunda hemfikirdi. Öneriler, EMA’nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC) tarafından, 3-6 Mart tarihli toplantısında, bu tür ilaçların yararları ve riskleri hakkındaki mevcut kanıtların dikkatlice değerlendirilmesinden sonra yapılmıştır. Domperidon içeren ilaçlar, mide bulantısı ve kusma tedavisinin yanı sıra şişkinlik, hazımsızlık ve mide ekşimesi gibi semptomların tedavisi için AB' nin Üye Devletlerinde ulusal olarak yetkilendirilmiştir (42). Domperidonun incelemesi, Belçika ilaç otoritesinin talebi üzerine, ilacın kalp üzerindeki etkileriyle ilgili endişeler üzerine yapılmıştır. Bu yan etkiler nedeniyle 1985'te enjekte edilebilir domperidon şekli pazardan geri çekilmiştir. QT aralığının uzaması (kalbin elektriksel aktivitesinde bir değişiklik) ve aritmi (düzensiz kalp atışları) dahil olmak üzere domperidonun kalp üzerindeki ciddi etkileri EMA tarafından daha önce değerlendirilmiştir (43,44). Ancak ilacı kullanan hastalarda kalp rahatsızlıkları bildirilmeye devam etmiştir. EMA ilacı geri çekmemiştir ancak endikasyonunu kısıtlamış, sıklığını azaltmış ve dozaj aralığını kiloya bağlamıştır. Bununla ilgili hekimlere ve hastalara bilgilendirme yapılmıştır (www.ema.europa.eu, Erişim tarihi: 20 Kasım 2019).

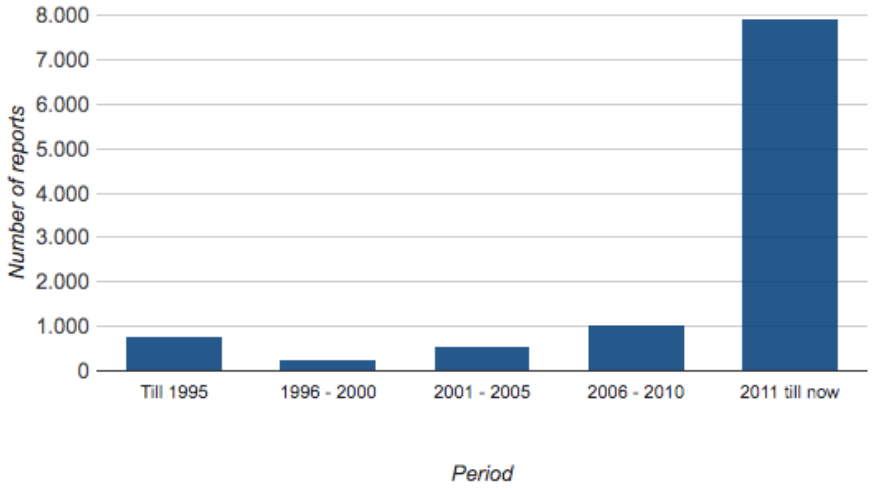
Hollanda’ da 1996 ve 2007 yılları arasındaki datalardan domperidon ve ventriküler aritmi veya ani kardiyak ölüm arasındaki ilişkiyi incelleyen vaka kontrollü bir araştırma yapılmıştır. Sonucunda domperidonun mevcut kullanımı, özellikle yüksek dozlarda kullanımı ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olarak bulunmuştur (45).

Domperidon ile ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü' nün VigiBase datasına ulaşan advers reaksiyonları Lareb incelemiştir (Şekil 4.5., 4.6. ve Tablo 4.6.1.1.) (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).



Şekil 4.5. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Domperidon Advers Etkilerinin Yaşa Göre Dağılımı Pasta Grafiği

Grafiğe göre advers etkinin en çok görüldüğü yaş aralığı 18-44 olarak bulunmuştur. Toplam 10. 534 advers reaksiyon içerisinden oluşturulmuştur. Raporların % 57 si kadın hastalar için, % 36 sı erkek hastalar için gönderilmiştir. Bir kısmının cinsiyeti bilinmemektedir.



Şekil 4.6. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Domperidon Advers Etkilerinin Yıla Göre Dağılımı Sütun Grafiği

Grafiğe göre 2011 sonrası advers sayıları en büyük bölümü oluşturmaktadır. % 60 oranla en çok asya ülkelerinden bildirim alınmıştır. Advers bildirimlerin % 34' ü Avrupa ülkelerinden DSÖ VigiBase veritabanına ulaşmıştır.

Tablo 4.6.1.1. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Domperidon Advers Etkilerinin Sınıflandırılması Tablosu

Advers Etki Grubu	**Sayısı**
Gastrointestinal	2640
Skin and subcutaneous tissue	2542
Nervous system	2519
General disorders and administration site	1148
Cardiac	1114
Reproductive system and breasts	658
Psychiatric	580
Investigations	438
Respiratory and thoracic	382
Injury and poisoning	318
Eye	303
Musculoskeletal and connective tissue	287
Vascular	208
Metabolism and nutrition	207
Hepatobiliary	194
Blood and lymphatic system	166
Renal and urinary tracts	162
Immune system	162
Endocrine system	119
Infections and infestations	88
Ear and labyrinth	65
Pregnancy and perinatal conditions	50
Congenital and genetic disorders	46
Neoplasms	26
Surgical and medical procedures	17
Product issues	13
Social circumstances	12

Hollanda 12 Mart 2019 tarihinde Lareb' e domperidon için sunulan advers reaksiyon raporlarını meslek gruplarına göre incelediğinde pretisyen hekimler %53, eczacılar % 14,7 ve hastalar % 32 oranında advers etki bildirimi gerçekleştirmiştir. Geri

kalan ise diğer sağlık profosyonelleri ve bilinmeyen meslek gruplarıdır. Hollanda sağlık otoritelesine iletilen advers reaksiyonlar en çok 2011-2015 yılları arasındadır.

4.6.2. Fenspirid hidroklorür

Fenspirid hidroklorür (FNS), kronik enflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. En yaygın kullanım formülasyonu sıvı oral bir çözeltidir (46, 48).

EMA tarafından alınan kararın değerlendirilmesi sonucu Titck tarafından fenspirid hidroklorür içeren şurup formundaki iki farklı ticari ürün pazardan 1. sınıf A seviyesinde (nihai kullanıcı seviyesi) geri çekme işlemi uygulanmıştır. Yerli firmalara ait olan bu iki ürünün ruhsat tarihleri Ekim 2015 ve Ekim 2018' dir. Ürünlerin 16 Mayıs 2019 tarihinde ruhsatları askıya alınmıştır.

Ürünün geri çekmesinin yakın tarihte olması sebebiyle DSÖ datalarının ve uluslarası sağlık otoritelerinin web sayfalarındaki veriler oldukça kısıtlıdır. 16 Mayıs 2019 tarihinde PRAG fenspirid içeren ilaçların ruhsatlarının iptali önermiştir. Böylece ilaçlar Avrupa Birliği ülkelerinde pazardan çekilmiştir. PRAG incelemesinde tüm verileri dikkate almıştır ve öksürük ilaçlarının kalp ritmi sorunlarına neden olabileceğini doğrulamıştır. Bunun sonucunda ilaçlar AB üye devletlerinin yanı sıra İzlanda, Liechtenstein ve Norveç ülkelerinde de geri çekilmiştir.

DSÖ 2019 yılında "Pharmaceuticals Newsletter No: 2" yayınında fenspiride değinmiştir. Geçmişte fenspirid alan hastalarda kalp ritmi ile ilgili sorunlar bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarının araştırılması fenspiridin insanlarda QT aralığını uzatma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (47).

4.6.3. Sisaprid

Prokinetik bir ajan olan sisaprid, yetişkinlerde ve çocuklarda çok sayıda gastrointestinal hastalığın, özellikle gastro-özofageal reflü hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (53, 58). Gastrointestinal sistemin hareketliliğini geri kazandıran bir ajandır

(51). Diyabetik gastroparezi ve gastrointestinal motilite bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (52).

Yapılan araştırmalar sisapridin metabolizmasını engelleyen veya QT aralığını uzatan ilaçlarla eş zamanlı kullanımı, kardiyak aritmilere neden olarak hayatı tehdit edebileceği gerçeğini gözler önüne sermiştir. Haziran 1998'de, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), cisaprid kullanımının bu hastalarda kontrendike olduğunu belirtmiştir (56).

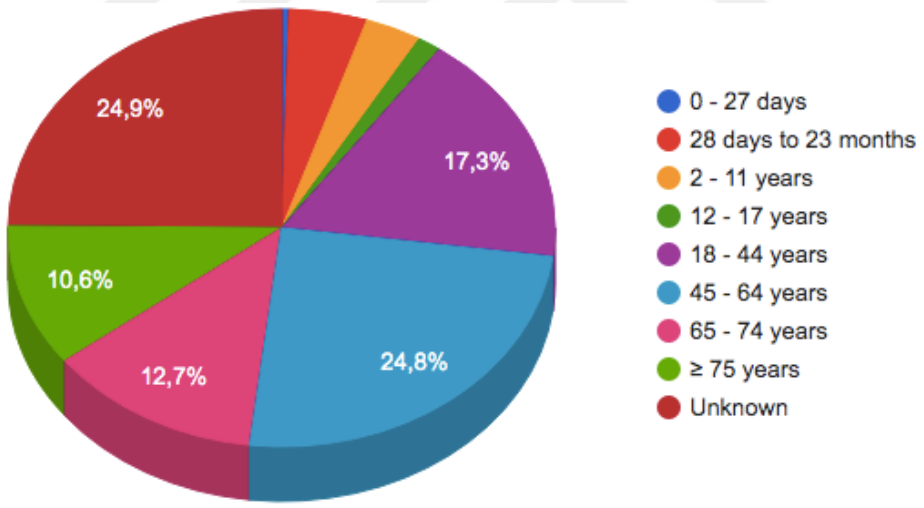
Bir başka araştırmaya göre sisapridin Torsaides de Pointesi (QT aralığının uzamasını ifade eden bir kalp ritim bozukluğu) indüklediği görülmüştür. Bu advers etki eş zamanlı kullanılan ilacın sisapridin biyotransformasyonunu inhibe etmesine neden olduğu için görülmüştür (57). Aynı advers etki 2 aylık bir bebekte gastroözofageal reflü endikasyonuyla sisaprid kullanımı sonucu görülmüştür. Bebekte brakardi gelişmiştir ve elektrokardiyogramda atriyoventriküler ileti ve QT aralığının uzadığı tespit edilmiştir (49, 55).

Sisaprid ilaçlar farmakokinetik etkileşime girmektedir. Sisapridin birincil elimine yolağı olan sitokrom P450 (CYP) 3A4' ün inhibe edilmesini ve böylece ilacın plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Makrolid antibiyotikler klaritromisin, eritromisin ve troleandomisin, CYP3A4 inhibitörleridir ve sisaprid ile birlikte kullanılmamalıdır. Azitromisin bir alternatiftir. Benzer şekilde flukonazol, itrakonazol ve ketokonazol gibi azol antifungal ajanları CYP3A4 inhibitörleridir ve cisaprid ile birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Antidepresanlardan nefazodon ve fluvoxamine' in de sisaprid ile kullanımından kaçınılmalıdır. HIV proteaz inhibitörleri amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ve saquinavir CYP3A4'ü inhibe eder. Ayrıca sisapridin amiodaron, simetidin (alternatifler famotidin, nizatidin, ranitidin veya proton pompa inhibitörlerinden biri), diltiazem ve verapamil (dihidropiridin kalsiyum antagonistleri alternatiflerdir), greyfurt suyu, izoniazid, metronidazol, kinin, kinupristin / dalfopristin ve zileuton (montelukast bir alternatiftir) ile birlikte kullanılmaması önerilmektedir (53). Sisaprid ile birlikte uygulanması halinde morfinin, diazepamın, siklosporinin, alkolün (etanol) ve levodopanın emiliminin arttığı görüşmüştür (51).

FDA raporlarına göre 1993-2000 yılları arasında sisaprid nedenli 341 ventriküler aritmi vakası bilmiştir ve 80 vaka ölümle sonuçlanmıştır (51). Bunun üzerine sisaprid Filipinler, Umman, ABD, Almanya, İngiltere, Sırbistan, Mauritius, Kanada, Brunei, Türkiye, Endonezya, Singapur, Japonya, Küba, Bahreyn, Avustralya, Ermenistan, Hindistan' dan ilaç pazarlarından geri çekilmiştir (16).

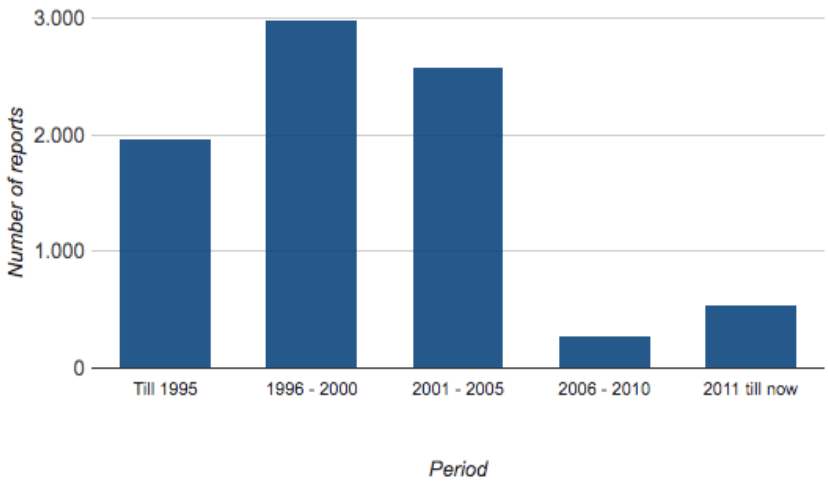
Türkiye' de 28 Haziran 2000 tarihli Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü' nün yayınladığı yazıya göre 2. Sınıf geri çekme işlemi uygulanmıştır. Ancak geri çekmenin yaşandığı yıllarda sisaprid ile ilgili ularak Türkiye' de sağlık otoritesine ulaşmış herhangi bir yan etki bulunmamaktadır.

Sisaprid ile ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü' nün VigiBase datasına ulaşan advers reaksiyonlar Lareb tarafından incelemiştir (Şekil 4.7., Şekil 4.8. ve Tablo 4.6.3.1.) (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).



Şekil 4.7. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Sisaprid Advers Etkilerinin Yaşa Göre Dağılımı Pasta Grafiği

Grafiğe göre gelen advers bildirimlerin en büyük bölümünü bilinmeyen bir yaş grubu oluşturmaktadır. Sonrasında 45-64 yaş arası ve 18-44 yaş arası advers bildirimlerin en büyük kaynağını oluşturmaktadır. Veri tabanına ulaşn raporların % 58' i kadın hastalara, % 36' sı erkek hastalara aittir.



Şekil 4.8. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Sisaprid Advers Etkilerinin Yıla Göre Dağılımı Sütun Grafiği

Grafiğe göre veri tabanına ulaşan advers etkilerin en büyük bölümü geri çekilmenin yaşandığı tarihi kapsamaktadır. Bildirimlerin % 67' si Amerika' dan iletilmiş olup % 26' sı Avrupa ülkeleri tarafından iletilmiştir.

Tablo 4.6.3.1. DSÖ Vigibase Veritabanına Ulaşan Sisaprid Advers Etkilerinin Sınıflandırılması Tablosu

Advers Etki Grubu	**Sayısı**
Cardiac	2460
General disorders and administration site	2212
Nervous system	1954
Gastrointestinal	1858
Investigations	1401
Psychiatric	907
Respiratory and thoracic	684
Skin and subcutaneous tissue	654
Vascular	361
Renal and urinary tracts	357
Metabolism and nutrition	337
Infections and infestations	283
Musculoskeletal and connective tissue	260
Injury and poisoning	218
Eye	214
Hepatobiliary	193
Blood and lymphatic system	180
Reproductive system and breasts	122
Ear and labyrinth	62
Immune system	56
Neoplasms	52
Surgical and medical procedures	48
Endocrine system	39
Pregnancy and perinatal conditions	24
Congenital and genetic disorders	15
Social circumstances	10
Product issues	3

4.7. Advers Etki Sebebiyle Son Dönemde Dünya' da Geri Çekilen İlaçlar

1950' den günümüze Dünya ilaç pazarından advers etki sebebiyle 450' den fazla ilaç geri çekilmiştir. Dünya pazarında bazı ülkelerden veya Dünya çapında geri çekilen bu ilaçlardan yakın tarihlerde geri çekilen rastgele seçilmiş bazı ilaçlara detaylı olarak değinilmiş ve sistem organ sınıfına göre sınıflandırması yapılmıştır. Dünya literatüründe geri çekme öncesi ve geri çekme sonrası birçok kaynak bulunmaktadır. İlaçların geri çekilme tarihi ve geri çekildiği ülkeler belirtilmiştir.

Dünya' da geri çekilen bu ilaçlara ait bildirimlerin analiz edildiği veriler bazı ülkelerin sağlık otoritelerinin internet sayfalarında detaylı olarak bulunmaktadır. İlgitere sağlık otoritesinin sayfası MHRA (Regulating Medicines and Medical Devices) kendi ülkelerine ulaşan rapor sayısını, kaç tanesinin ölümcül olduğunu, hastaların cinsiyetleri, yaşları, görülen advers etkinin sınıflandırılması, bildirimin tüketici veya sağlık profosyonelleri tarafından iletildiği bilgisi gibi detaylı verileri içermektedir (www.info.mhra.gov.uk; Erişim tarihi: 5 Aralık 2019). Bu şekilde Hollanda sağlık otoritesinin sayfası LAREB de benzer analizleri barındırmaktadır.

Tablo 4.7.1. Dünya Üzerinde Geri Çekilen Bazı İlaçların Sınıflandırılması (16)

Etkin madde	Görülen Advers Etki	MedDRA LLT	MedDRA PT	MedDRA SOC
Pioglitazon	Mesane kanseri	Bladder cancer	Bladder cancer	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Drotrecogin alfa (Aktifleştirilmiş)	Kanama	Bleeding	Haemorrhage	Vascular disorders
Efalizumab	Multifokal lökoensefalopati	Leukoencephalopathy	Leukoencephalopathy	Nervous system disorders
Tegaserod	Kapl krizi	Heart attack	Myocardial infarction	Cardiac disorders
	İnme	Stroke	Cerebrovascular accident	Nervous system disorders
Lumirakoksib	Hepatotoksisite	Hepatotoxicity	Hepatotoxicity	Hepatobiliary disorders
Pemolin	Karaciğer hepatotoksisitesi	Hepatotoxicity	Hepatotoxicity	Hepatobiliary disorders
Natalizumab	Multifokal lökoensefalopati	Leukoencephalopathy	Leukoencephalopathy	Nervous system disorders
	Beyin enfeksiyonu	Brain inflammation	Noninfective encephalitis	Nervous system disorders
Pergolid mesilat	Valvülopati	Cardiac valvulopathy	Cardiac valve disease	Cardiac disorders
Serivastatin	Rabdomiyoliz	Rhabdomyolysis	Rhabdomyolysis	Musculoskeletal and connective tissue disorders
	İlaç ilaç etkileşimi	Drug interaction	Drug interaction	General disorders and administration site conditions
Alosetron	İskemik kolit	Ischemic colitis	Colitis ischaemic	Gastrointestinal disorders
	Konstipasyon	Constipation	Constipation	Gastrointestinal disorders
Mibefradil	İlaç ilaç etkileşimi	Drug interaction	Drug interaction	General disorders and administration site conditions
	Torsades de pointes	Torsades de pointes	Torsade de pointes	Cardiac disorders

4.7.1. Pioglitazon

Pioglitazon, insülin direncinin varlığında hepatik ve periferik insülin duyarlılığını artıran, böylece hepatik glukoneogenezi inhibe eden ve periferik ve splanknik glikoz alımını artıran bir antihiperglisemik ajandır (59). Pioglitazon, peroksizom proliferatör tarafından aktifleştirilen reseptörler (PPAR'ler) için sentetik ligandlardır. Pioglitazon, PPAR gama 1 ve PPAR gama 2'deki etkisiyle insülin duyarlılığını artırarak Tip 2 diyabetli kişilerde glisemik kontrolü geliştirir ve PPAR alfadaki etki yoluyla lipit metabolizmasını etkiler (60, 61).

Bir çalışmaya göre pioglitazon için ulaşan spontan advers reaksiyonlar ile mesane kanseri riski ilişkisi üzerine analiz yapılmıştır. 2005-2009 yılları arasında FDA veritabanına antidiyabetik ilaç kullanımına bağlı mesane kanseri raporları analiz edilmiştir. Çalışma mesane kanseri ve pioglitazon kullanımını ilişkili bulmuştur (62). 1997- 2002 yılları arasında 40 yaş üzeri hastalarla yapılan başka bir çalışmaya göre, yapılan birçok çalışmanın aksine pioglitazonun mesane kanseri riskini arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pioglitazon kullanımının prostat veya pankreas kanseri riski ile ilişkisi analiz edebilmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (63). Diğer bir çalışma pioglitazon ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi uluslarası düzeyde araştırmayı amaçlamaktadır. 1 milyonu aşkın hastanın verileri toplanmıştır. Sonucunda pioglitazon veya rosiglitazonun kümülatif kullanımı, büyük, havuzlanmış multipopülasyon analizinde mesane kanseri insidansı ile ilişkili bulunmamıştır (65). 2006- 2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada pioglitazon ve mesane kanseri riski ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Ancak az sayıda da gerçekleşen mesane kanseri riski vakaları ve istatistiksel verilerin güçsüzlüğünden ilişkili olabileceği göz önüne alınmalıdır

Benzer bir çalışma 2006 yılında Fransa' da 40-79 yaş aralığındaki pioglitazon kullanan hastalarda yapılmıştır. Hastalar 42 ay boyunca takip edilmiştir. Fransa' da yapılan kohort çalışmasında pioglitazon maruziyeti ile mesane kanseri riskinin artması anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (64). 1988- 2009 yılları arasında oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilen hastalarla bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda tip 2 diyabetli hastalarda pioglitazon kullanımı mesane kanseri riskinin artması ile ilişkili olarak

bulunmuştur (67). 2000-2013 yılları arasında yapılan 2014 yılına kadar takip edilen tip 2 diyabetli hastaları içeren bir çalışmaya göre yine pioglitazon kullanımının mesane kanseri riskini arttırdığı görüşmüştür (68).

Pioglitazon yapılan birçok araştırma ve mesane kanseri riskini arttırdığı gerçekğine dayanarak Avrupa' da 2011 yılında pazardan geri çekilmiştir.

Pioglitazon için DSÖ veri tabanına iletilen ADR raporlarının % 36' sı erkek hastalara, % 30' u kadın hastalara ait raporlardır. En fazla advers etki bildirimi 2011 ve sonrası alınmıştır. Amerika tarafından iletilen raporların sayısı % 76 oranla en üst sıradadır. En fazla bildirim sistem organ sınıflandırmasında "General disorders and administration site conditions" sistem organ sınıfına aittir (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).

4.7.2. Drotrecogin alfa (Aktifleştirilmiş)

Drotrecogin alfa, anti-trombotik, anti-enflamatuar ve profibrinolitik özelliklere sahip, insan aktive protein C' nin rekombinant bir şeklidir. Azalan protein C düzeyleri hem sepsiste hem de septik şokta mortalite ile ilişkilendirilmiştir (69). Rekombinant insan aktif protein C veya drotrecogin alfa'nın (aktif) (DrotAA) şiddetli sepsis tedavisi endikasyonuyla 2001 yılında onay almıştır (70).

Ancak septik şokta kullanımının etkinliliği hakkında çelişkili raporlar bulunmaktadır. Randomize bir çalışmada enfeksiyon, sistemik inflamasyon ve şokta olan 1697 hasta DrotAA tedavisi uygulanmıştır. DrotAA alan hastalarda araştırmanın sonucunda DrotAA, septik şoklu hastalarda, mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmamıştır (70). Eylül 2002 ve Şubat 2004 tarihleri arasında 34 ülkede 516 merkezde yetişkin hastalarla bir çalışma yapılmıştır. DrotAA' nın bu ajan ile tedavi edilen hastalarda kanama ataklarının artmasına neden olan antikoagülan etkileri vardır. Bu çalışmada, plasebo alan hastaların % 2.2' sinde ve DrotAA alan hastaların % 3.9 'unda ciddi kanama olayları meydana gelmiştir (71, 73). 73 hastada yapılan başka bir çalışmada DrotAA tedavisi uygulanan ve kanama

önlemi alınan sepsis hastalarında, DrotAA tedavisi alan ve kanama önlemi alınmayan hastalara kıyasla ciddi kanama olayları ve ölümün daha görüldüğünü göstermektedir (72).

Drotrecogin alfanın gastrointestinal, intra abdominal, intratorasik, retroperitoneal, intrakranial, doku ve yumuşak doku, genitoüriner kanamalara ve trombotik olaylara neden olduğu bilinmektedir (69).

Yapılan araştırmalar ve toplanan bazı kanıtlar ile drotrecogin alfanın kanama riskine neden olabileceği gerekçesiyle Dünya çapında pazardan 2011 yılında geri çekilmiştir.

İlgiltere veri tabanına drotrecogin alfa için ulaşan advers etki bildirimlerine göre, en fazla rapor kadın hastalar için iletilmiştir. 60-69 yaş aralığı en çok raporlanan yaş aralığıdır. MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre en fazla rapor "Nervous system disorders" için bildirilmiştir. En fazla rapor 2005 yılı için iletilmiştir (yellowcard.mhra.gov.uk; Erişim tarihi: 20 Kasım 2019).

4.7.3. Efalizumab

Efalizumab, T hücresi aktivasyonunu ve göçünü önleyen humanize monoklonal anti-CD11a antikorudur (74). Otoimmun hastalıkların tedavisi endikasyonuyla 2003 yılında ruhsat almıştır.

FDA psöriasis endikasyonuyla onaylanmış biyolojik bir ajan olan efalizumab ile ilişkilendirilen nadir, immun sistemi baskılanmış bireylerde görülen potansiyel ölümcül demiyelinizan bir hastalık olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları almıştır. Bu nedenle Temmuz 2009' da Amerika ilaç pazarından efalizumab geri çekilmiştir (75, 76, 78, 80).

PML ubiquitous JC virüsünün reaktivasyonundan kaynaklanan, merkezi sinir sisteminin demiyelinizan bozukluğudur. PML genellikle şiddetli immünsüpresyon sırasında ortaya çıkmaktadır. PML' nin en yaygın nedenleri insan immün yetmezlik virüsü

enfeksiyonu, lenfoproliferatif bozukluklar ve diğer kanser çeşitleridir. Son zamanlarda, multipl skleroz, romatoid artrit, sedef hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi birkaç disimmün hastalığın tedavisinde monoklonal antikorların (örneğin, natalizumab, rituximab, efalizumab) eklenmesi, PML sıklığında artışa yol açmıştır (79).

Bir çalışmada üç yıldan fazla süredir efalizumab ile psöriasis endikasyonuyla tedavi edilen 70 yaşında iki hastada meydana gelen PML advers reaksiyonu incelenmiştir. Her iki hasta da PML tanısından kısa bir süre sonra ölmüştür (77).

Efalizumab progresif multifokal lökoensefalopati advers etkisi nedeniyle 2009 yılında Amerika, Avrupa Birliği, Meksika ve Kanada' da pazardan geri çekilmiştir.

Efalizumab için DSÖ veri tabanına iletilen ADR raporlarının % 51' i erkek hastalara, % 46' sı kadın hastalara ait raporlardır. En çok bildirim yapılan yaş aralığı 45-64 yaş aralığıdır. En fazla advers etki bildirimini 2006-2010 yılları arasında alınmıştır. Amerika tarafından iletilen raporların sayısı % 75 oranla en üst sıradadır. En fazla bildirim sistem organ sınıflandırmasında "Skin and subcutaneous tissue" sistem organ sınıfına aittir (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).

4.7.4. Tegaserod

Tegaserod orta derecede afiniteye sahip nispeten yeni bir 5 - HT4 reseptörü agonistidir (81). Tegaserod irritabl barsak sendromunun tedavisi için onaylanmış bir serotonin 4 reseptör agonistidir. Tegaserod Dünya' da ilk ruhsatını 2002 yılında almış bir antispasmodik grubunda bulunan bir ilaçtır.

İlacı Mart 2007'de, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) klinik çalışmalarda artmış kardiyovasküler advers etkileri nedeniyle kullanımını askıya alıp, pazardan geri çekilmiştir (82).

Çalışmalara göre irritabl barsak sendromu ve kronik konstipasyon tedavisi için endike olan bu ilacı kullanan hastalarda kardiyovasküler risklerin arttığı görülmüştür. Hipertansiyon, sigara kullanımı gibi risk faktörleri advers etki görülme sıklığını arttırmıştır (83). Tegaserod kullanımı sonucu iskemik kardiyovasküler advers etkisi yaşayan hastaların gösterildiği başka bir çalışma ölüm vakası da içermekteydi (84).

Yapılan araştırmalar sonucunda tegaserod kardiyovasküler riskleri nedeniyle 2007 yılında Amerika, Kanada, Hindistan, Ürdün, Avustralya, İsviçre, Çin, Arjantin ilaç pazarlarından geri çekilmiştir.

4.7.5. Lumirakoksib

Lumirakoksib, osteoartrit ve akut ağrının semptomatik tedavisi için geliştirilen seçici bir siklooksijenaz-2 inhibitörüdür (85). Dünya' da ilk kez 2006 yılında ruhsat almıştır, analjezikler grubunda bir ilaçtır.

Lumurakoksib ilişkili hepatotoksisite konusundaki endişeler, Dünya' daki çoğu büyük ilaç pazarında lumirakoksibin geri çekilmesine veya onaylanmamasına neden olmuştur (85). Lumirakoksib ile pazarlama öncesi klinik çalışmalar sırasında bazı hastalarda karaciğer transaminaz enzimlerinde belirgin yükselmeler kaydedilmiştir. Ciddi karaciğer hasarı ile olan ilişkisi nedeniyle Ağustos 2007' de Avustralya ilaç pazarından geri çekilmiştir (86).

Koksibler günümüzde daha güvenli gastointestinal profile sahip olmaları nedeniyle birçok NSAID' nin yerini almıştır. Ancak karaciğer hasarının nadir bir klinik durum olmasına rağmen, birçok ülkelerde ciddi hepatotoksisite nedeniyle lumirakoksib pazardan geri çekilmiştir (87).

Yapılan araştırmalar sonucunda Lumirakoksib hepatotoksisite riskleri nedeniyle 2007 yılında Avustralya, ABD, Kanada, Avrupa, Yeni Zelanda, Brezilya, Filipinler, Kolombiya ilaç pazarlarından geri çekilmiştir.

İlgiltere veri tabanına lumirakoksib için ulaşan advers etki bildirimlerine göre, en fazla rapor kadın hastalar için iletilmiştir. 60-69 yaş aralığı en çok raporlanan yaş aralığıdır. MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre en fazla rapor "Gastrointestinal disorders" için bildirilmiştir. En fazla rapor 2007 yılı için iletilmiştir (yellowcard.mhra.gov.uk; Erişim tarihi: 20 Kasım 2019).

4.7.6. Pemolin

Merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan Pemoline hafıza kaybı ve depresyon dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır (88). Pemoline, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların tedavisinde kullanılan merkezi bir sinir sistemi uyarıcısıdır (89). Pemoline, sinaptik yarıkta dopamin ve norepinefrini arttıran merkezi bir sinir sistemi uyarıcısıdır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tedavisinde metilfenidatın bir alternatifidir (93). Dünya' da ilk ruhsat aldığı tarih 1960 yılıdır ve ilk advers etki bildirimi 1973 yılında alınmıştır.

Hepatotoksisite, pemolin kullanımı ile birlikte yaygın olarak bildirilmiştir (89, 90). Yapılan bir çalışmada pemolin ile ilişkilendirilen 100 vakadan 43 vaka yeterli bilgiler sağlanarak analiz edilmiştir. İki hasta hariç hastaların hepsi 20 yaş altında ve hastaların % 80' i 12 yaş altındadır. Karaciğer hasarı hastalarda 1 yıl kadar geç bir sürede ortaya çıkmıştır (91). Hastalarda uzun süre pemolin kullanımı sonrası aminotransferaz yükselmesi, protrombin süresinde uzama gibi etkiler gözlemlenmektedir (92).

1975-1996 yılları arasında FDA' ya pemolin kaynaklı hepatotoksisite ilişkili birçok advers reaksiyon gönderilmiştir. 1975-1989 yılları arasında FDA' ya pemolin hepatotoksisitesisi ile ilişkilendirilen 12 sarılık vakası ve 6 ölüm bildirilmiştir. Hekimler genellikle Aralık 1996' da yalnızca ciddi pemolin hepatotoksisitesinin farkında oldular. Pemoline kullanımı 1997 yılına kadar artarak devam etti (94).

Pemolin 2005 yılında karaciğer hepatotoksisitesi nedeniyle Dünya çapında ilaç pazarından geri çekilmiştir.

4.7.7. Natalizumab

Natalizumab, lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını önleyen, seçici bir yapışma molekülü inhibitörü olan hümanize bir IgG4G monoklonal antikorudur. Tekrarlayan remisyona uğramış multiple skleroz (MS) tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk monoklonal antikordur (95). Özellikle tekrarlayan remisyon gösteren multipl skleroz ve Crohn hastalığının tedavisinde etkili bir immünomodülatör olarak ortaya çıkmıştır (96).

Bir çalışmaya göre natalizumab tedavisi sonrası primer santral sinir sistemi lenfoması (PCNSL) olan hastalar kayıtlara geçmiştir (97). Natalizumab JC virüsünün (JCV) nörotropik suşunun neden olduğu ciddi bir fırsatçı beyin enfeksiyonu olan ilerleyici multifokal lökoensefalopatinin gelişimi ile ilişkilidir (98). Mayıs 2011 tarihinde kadar MS endikasyonuyla natalizumab alan 83300 hasta incelenmiştir. Hastaların % 23' ünde PML gelişmiştir ve % 19' u ölmüştür (98).

Yapılan araştırmalar sonucunda 2004 yılında ruhsatını almış olan natalizumab 2005 yılında beyin enfeksiyonu, PML advers reaksiyonu sebebiyle Amerika' da ilaç pazarından geri çekilmiştir.

Natalizumab için DSÖ veri tabanına iletilen ADR raporlarının % 76' sı kadın hastalara, % 23' ü erkek hastalara ait raporlardır. En çok bildirim yapılan yaş aralığı bilinmemektedir ancak onu % 30,9 oranla 45-64 yaş aralığı takip etmektedir. En fazla advers etki bildirimini 2011 ve sonrası alınmıştır. Amerika tarafından iletilen raporların sayısı % 93 oranla en üst sıradadır. En fazla bildirim sistem organ sınıflandırmasında "General disorders and administration site conditions" sistem organ sınıfına aittir (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).

4.7.8. Pergolid mesilat

Pergolid parkinson hastalığı olan hastaları tedavi etmek için kullanıldığında, korpus striatumdaki dopamin reseptörlerinde hareket ederek lokomotor aktivitesini arttırır,

titreme, yürüyüş rahatsızlıklarını, bradikinezi veya akineziyi ve bu tür hastalar tarafından yaşanan sertliği azaltır. Pergolid dopamin reseptör agonisti bir ajandır (99).

Yapılan bir çalışma ile pergolid tedavisi, kalp valvülopati gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak gerçek insidansı ve önemi hakkında standart değerlendirmeler bulunmamaktadır (100). 2002 yılında yapılan bir çalışmaya göre kalp kapağı hastalığı bie pergolid ilişkili bulunmuştur (101).

Pergolid mesilat 2007 yılında Amerika ve Kanada' da valvülopati, kardiyovasküler advers etkileri sebebiyle pazardan geri çekilmiştir.

Pergolid için DSÖ veri tabanına iletilen ADR raporlarının % 56' sı erkek hastalara, % 38' i kadın hastalara ait raporlardır. En çok bildirim yapılan yaş aralığı % 33,8 oranla 45-64 yaş aralığıdır. En fazla advers etki bildirimini 1996-2000 yılları arasında alınmıştır. Avrupa ülkeleri tarafından iletilen raporların sayısı % 62 oranla en üst sıradadır. En fazla bildirim sistem organ sınıflandırmasında "Respiratory and thoracic" sistem organ sınıfına aittir (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).

4.7.9. Serivastatin

Serivastatin endojen kolesterol sentezini inhibe ederek plazma kolesterol seviyelerini düşüren sentetik bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüdür (102).

FDA raporları fatal rabdomiyoliz ile lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin ve cerivastatin isimleri ilaçları ilişkili bulmuştur. Bununla birlikte, serivastatin tedavisi ile ilişkili ölümcül rabdomiyoliz oranı, diğer statinlerin oranının 16 ila 80 katıdır. Bu raporların sonucunda FDA serivastatini Amerika pazarından geri çekmiştir (103). Birçok literatüre göre serivastatinler diğer statinlere göre daha fazla rabdomiyoliz ile ilişkilendirilmiştir (104). Serivastatin, böbrek yetmezliğine neden olan rabdomiyalize bağlı 52 ölüme neden olmuştur. Serivastatin bağlantılı ölümcül vakalarda hastalar tam doz serivastatin almışlardı veya eş zamanlı ilaç olarak gemfibrozil kullanıyorlardı. Bu ilaç etkileşimi Amerika' daki 31 ölümün 12' sinde yer almaktaydı (105, 107). Bunun

serivastatinin ilaç etkileşimlerine maruz kalabileceğini göstermektedir Hasta güvenliliği göz önüne bulundurularak ilacın geri çekilmesi kararı alınmıştır (106).

Serivastatin rabdomiyoliz, ilaç ilaç etkileşimi advers etkileri sebebiyle 2001 yılında Dünya çapında geri çekilmiştir.

Serivastatin için DSÖ veri tabanına iletilen ADR raporlarının % 42' si erkek hastalara, % 52' si kadın hastalara ait raporlardır. En çok bildirim yapılan yaş aralığı % 56 oranla bilinmiyorken, % 17,1 oranla 45-64 yaş aralığıdır. En fazla advers etki bildirimini 2001-2005 yılları arasında alınmıştır. Amerika tarafından iletilen raporların sayısı % 84 oranla en üst sıradadır. En fazla bildirim sistem organ sınıflandırmasında "Musculoskeletal and connective tissue" sistem organ sınıfına aittir (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).

4.7.10. Alosetron

Alosetron, irritabl barsak sendromunun (IBS) tedavisi için kullanılan güçlü ve oldukça seçici bir serotonin 5-HT3 reseptör antagonistidir. IBS hastalarında ve alosetron alan hastalarda en sık görülen yan etki kabızlıktı (108).

Alosetron FDA tarafından onaylandıktan sonra ciddi kabızlık, iskemik kolit gibi yan etkiler kayıtlara geçmiştir (109). Randomize klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası elde edilen verilerin analizi alosetron ile iskemik kolit ve ciddi kabızlık komplikasyonları arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir (110, 111).

Yapılan değerlendirmeler sonucunda alosetron 2000 yılında Amerika tarafından iskemik kolit, konstipasyon komplikasyonları advers etkileriyle pazardan geri çekilmiştir.

4.7.11. Mibefradil

Bir tetralol türevi olan Mefefradil, hipertansiyonlu ve kronik stabil angina pektorisli hastaların tedavisinde kullanılan yeni uzun etkili bir kalsiyum kanal blokörüdür.

Metabolizması 2 geniş kategoriye giren paralel yollardan oluşur: esteraz katalizli hidroliz (ana plazma metabolitini üreten) ve sitokrom P450 (CYP) 3A4 aracılı oksidasyon (112).

Mibefradil, 1996 yılında İsviçre' de, Amerika' da 1997 yılında yeni bir kalsiyum antagonisti olarak onaylandı. Antihipertansif ve anti-anjinal bir ajan olarak kullanılmasının ardından, kardiyovasküler hastalıkları olan hastalara sıkça uygulanan diğer ilaçlarla ortaya çıkan ciddi farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler hakkında raporlar bulunmaktaydı (113). Pazarlama sonrası sürveyans, özellikle yaşlı hastalarda, mibefradil ve β-blokerler ile digoksin, verapamil ve diltiazem arasında potansiyel olarak ciddi bir etkileşim olduğunu ortaya koymuştur (114). Mibefradil kullanımı sonucu QT aralığının uzamasının neden olduğu semptomatik bir Torsades de pointes vakası bir çalışmada incelenmiştir (115).

Araştırmalar doğrultusunda mibefradil ilaç etkileşimi, Torsades de pointes advers etkileri sebebiyle İngiltere, Peru, Güney Afrika, Jamaika, Bulgaristan ve Ermenistan ilaç pazarından 1998 yılında geri çekilmiştir (116).

Mibefradil için DSÖ veri tabanına iletilen ADR raporlarının % 32' si erkek hastalara, % 61' i kadın hastalara ait raporlardır. En çok bildirim yapılan yaş aralığı % 17,1 oranla 45-64 yaş aralığıdır. En fazla advers etki bildirimini 1996-2000 yılları arasında alınmıştır. Amerika tarafından iletilen raporların sayısı % 79 oranla en üst sıradadır. En fazla bildirim sistem organ sınıflandırmasında "General disorders and administration site conditions" sistem organ sınıfına aittir (www. lareb.nl, Erişim tarihi: 23 Kasım 2019).

4.8. Advers Etki Bildiriminde Eczacının Rolü

Eczacılar, ilaçların güvenliliği, farmakovijilans gibi bilimsel alan da dahil olmak üzere tıbbi ilaç alanlarında önemli bir rol oynamaktadır. Doktorlar farmakoterapi ve ilaç bilgileri eğitimlerinin bir kısmına yoğunlaşırken, eczacılar ilaçlar üzerine detaylı eğitim almaktadır (117). Hem advers ilaç reaksiyonunun doğru klinik değerlendirmesi hem de ilacın olası advers etkilerine ilişkin bilgi, advers olay ile ilgili ilaç arasındaki ilişkinin kurulup bir sonuca varılabilmesi için eczacıların farmakovijilans alanda oldukça önemi bulunmaktadır. Halen, eczacıların ADR'lerin rapor edilmesindeki rolü birçok ülkede

değerlendirilmemektedir. İskandinavya ülkelerinde eczacılar, ADR' leri bildirme yetkisine sahip değildir ve İngiltere' de yakın zamanda bağımsız olarak rapor vermelerine izin verilmiştir. İngiltere' de sarı kart bildirim sistemi uygulaması başladığında raporlama yapabilenler yalnızda doktorlar ve diş hekimleriydi. 1997' de hasta bakımında aktif rol alan hastane eczacılarından gelen raporların incelenmesiyle bu tutum değişmiştir (119). Dünyanın dört bir yanındaki düzenleyici otoritelerin eczacılardan gelen raporları kabul ettiği göz önüne alındığında, İngiltere' deki birçok araştırma, eczacıların ADR programlarına katılımının yararlarını değerlendirmeye çalışmıştır. Bunun için UK Medicines Control Agency (MCA) eczacılara yönelik bu politikanın değiştirilmesi için çalışmalar başlatmıştır. Sonrasında sarı kart bildirim sistemine deoktorlar ve diş hekimlerinden sonra eczacılar da dahil edilmiştir (129).

İngiletere' de yapılan bir araştırmaya göre hastaneye başvuruların nedeni olarak ADR'lerin olası bir analizi yayınlanmıştır ve hastane kabullerinin % 6,5' inin ADR ile ilgili olduğu bildirilmiştir (127).

Hollanda'da, ADR'lere ilişkin raporların % 40' ı eczacılar tarafından sunulmakta ve ayrıca farmakovijilansın sürülmesi bakımından eczacıların rolü büyüktür (118, 120).

Bazı ülkelerde, eczacılar ADR raporlamasında belirgin bir rol oynamaktadır. Özellikle DSÖ İlaç İzlem Programına uzun süre önce katılan ve eczacıların raporlarını kabul eden ülkelerde, eczacı raporlarının sayısı fazladır ve raporlar oldukça değerlidir. Çok sayıda ülkede eczacının katkısı oldukça azdır. Özellikle Kuzey ülkelerinde, eczacılar ADR' leri ulusal raporlama sisteminden bağımsız olarak bildirme yetkisine sahip değildir. Amerika' da hastane eczacıları advers reaksiyonların raporlanması konusunda koordine edici bir göreve sahiptir. Hastane eczacıları ADR raporlamasında önemli bir rol oynamaktadır. En ciddi advers ilaç reaksiyonları hastanelerde görülmektedir. Ek olarak, bazı yayınlar, advers ilaç reaksiyonlarının tüm hastane kayıtlarının önemli bir yüzdesini oluşturduğu gerçeğinin altını çizmektedir (117).

Ülkemizde klinik eczacılık yeni bir alandır. Ancak Amerika' da yapılan bir araştırmaya göre klinik eczacılar, ilaç kullanımına odaklanan eşsiz eğitim ve

uygulamalarıyla, kardiyovasküler bakım ekibindeki hastalar için önemli bir rol oynayacak şekilde konumlandırılmışlardır. Klinik eczacılar, ilaç kullanımının iyileştirilmesi ve önlenebilir advers ilaç olaylarının engellenmesi yoluyla uygulamaya önemli katkılarda bulunmaktadır. Sisteme göre klinik eczacının görevi hasta eğitimi, ilaç etkileşimini araştırmak, ilaç tedavisini takip etmek, ilaç ve hastalık yönetimi, farmakogenetik analizi yapmak, ilaç bilisini yönetmek, farmakokinetik / farmakodinamik dozaj ayarlamasını yapmak, ilaç güvenliliğidir. Bu rollerde farmakovijilans sisteminin temel taşlarından birini oluşturmaktadırlar (131). Serbest eczacılar da ADR raporlanmasında ulusal sistemlerde önemli bir rol oynamaktadır (l).

Başka bir çalışma ise eczacı müdahalesi ile advers ilaç reaksiyonlarının erken tespit edilmesi ve advers reaksiyonun alevlenmesinin önlenmesi üzerine analiz yapmıştır. Çalışmaya göre eczacıların müdahelesi ile advers reaksiyonun alevlenmesi önlenmiş ve hastanın iyileşmesine katkıda bulunulmuştur (132).

Eczacıların ADR bildirimindeki önemi 1993 yılında yapılan bir çalışmada kanıtlanmıştır. FDA' nın başlattığı MEDWatch raporlama programı ile eczacıların raporlama oranı % 55 iken hekimlerin raporlama oranı % 16 olarak kayıtlara geçmiştir (130).

Farmakovijilans için Hollanda' da eczacının neden bu kadar önemli rolü olduğu hakkında yapılan araştırmada, eczacıların ADR raporlamasını, sağlamak istedikleri farmasötik bakımın doğasında, mesleki görevlerinin ayrılmaz bir parçası olarak gördükleri kanıtlanmıştır (121). Gelişmiş ülkelerde eczacılar tarafından yönetilen farmakovijilans bilgi sistemleri ile ilaçların kalitesini sorgulanabilir ve advers reaksiyonlar tanımlanabilmektedir (122, 123). Eczacılar bir ilacın güvenlilik sinyallerini tespit etme konusunda donanımlı bilgiye sahiptirler. Raporların kalitesi, farmakoloji bilgisi olan sağlık çalışanları, yani eczacılar, doktorlar, hemşireler, ebeler, diş hekimleri tarafından doldurulduğunda kesinlikle daha üstün olmaktadır (122, 124). Türkiye' de TÜFAM' a advers etki bildiriminde bulunurken sağlık mesleği mensubu olarak belirtilebilecek bölümler vardır. Sağlık mesleği meslek sınıfında olarak eczacılar, doktorlar, hemşireler, ebeler, diş hekimleri yer almaktadır. Spontan ADR raporlanması farmakovijilansın temel

taşıdır (133). Türkiye ADR raporlama sistemine göre eczacının raporu bilimsel bir nitelik taşımakta ve tüketicilerden gelen ADR raporlarına göre daha farklı değerlendirilmektedir.

1 Ocak 1995 ve 1 Ocak 2000 yılları arasında Hollanda' da Lareb veri tabanına eczacılardan ve hekimlerden gelen raporların karşılaştırılması üzerine yapılan çalışmada toplam 15 293 rapor ele alınmıştır. Kalite çalışmaları için içlerinden 200 rapor rastgele seçiliştir. Eczacıların ADR raporlamaya katkısı derecesini incelemek için aynı dönemde doktorların gönderdiği raporlarla karşılaştırma yapılmıştır. Lareb' e ulaşan raporların % 40 ının eczacılardan geldiği ve rapor kalitesinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Eczacıların daha fazla göz ve deri komplikasyonları advers etkileri bildirmiş olduğu görülmüştür. Eczacılar tarafından bildirilen advers ilaç reaksiyonları, doktorlar tarafından bildirilenlerden daha az şiddetli olma eğilimindedir. Raporlama veri tabanına en sık ulaşan advers reaksiyon raporlarında gastrointestinal sistem bozuklukları sistem organ sınıfına ait adversler 4069 ADR sayısı ile en üst sıradadır. Gastrointestinal hastalıkları ikinci sırada deri hastalıkları 3385 ADR sayısı ile, üçüncü sırada santral ve periferik sinir sistemi bozuklukları 3227 ADR sayısı ile takip etmektedir (120, 121, 125).

Yapılan bir çok çalışma ile farmakovijilans sistemi içerisinde advers reaksiyon bildirim kalitesini arttıran meslek gruplarından biridir eczacılar. Bu sebeple eczacılardan gelen bildirimlerin çeşitliliğinin ve sayısının artması amaçlanmaktadır.

Klinik eczacılık hasta odaklı bir eczacılık faaliyetli olarak Hindistan' da gelişmekte olan bir disiplindir. İlaç odaklı profosyonel bir dal olmaktan hastaya odaklanarak yavaşça değişim içine girmiş bulunmaktadır. Klinik eczacılık bölümü Nisan 1997' de 1000 yataklı bir tıp fakültesi hastanesinde kurulmuştur. Kuruluşundan bu yana klinikte tedavi şeması incelemesi, advers ilaç reaksiyonu raporlama ve izleme, ilaç bilgileri ve hasta danışmanlığı dahil olmak üzere klinik eczacılık hizmetleri sağlamada aktif olarak yer almıştır. Klinik eczacılık hizmetlerinin bir parçası olarak Kasım 1997' de hastanede ADR raporlama ve izleme sistemi başlatılmıştır. Uzun vadeli hedefleri Hindistan' da farmakovijilansı geliştirmek ve hastane bazlı ADR raporlama ve izleme sistemi kurabilmekti. Diğer birçok gelişmekte olan ülkede olduğu gibi, ADR raporlama ve izleme sistemi de Hindistan' da iyi bir şekilde kurulmamıştır. Finansman yetersizliği, eğitimli

personel eksikliği, iletişim eksikliğinden dolayı farmakovijilansta bu sistemlerin başarıları sınırlıdır. Ayrıca, Hindistan' da ilaç şirketleri için pazarlama sonrası ilaç izlem zorunluluğu bulunmamakta ve reçete yazanlar arasında ADR' nin önemi ile ilgili eğitim eksikliği sorunu ortaya çıkmaktadır (139).

Daha kolay bir sistemle Hindistan bildirimleri teşvik etmeyi başarmıştır. Bu sistemde klinik eczacılık bölümü planlanan üç hastaneden gelen ADR' ler için birleştirme merkezi görevindedir ve raporları nedensellik ilişkisi açısından değerlendirerek belgeler. Kurulan klinik eczacılık servisi ADR' nin önlenmesi ve yönetimi amacıyla reçete yazanların, hemşirelerin, eczacıların, tıp ve eczacılık yüksek lisans öğrencilerinin ve sağlık uzmanlarının, 'Klinik Eczacılık Bülteni' tarafından eğitilmelerine aktif olarak olanak sağlamaktadır (139).

4.9. Advers Etki Bildiriminde Eğitimin Etkisi

Geçmişte yaşanan ilaca bağlı advers reaksiyon sonucu görülen trajediler sonrasında uluslarası sinyal sistemleri geliştirilmiştir. Klinik ortamlarda şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının gözlemlenmesi ve daha sonra raporlanması, pazarlanan ilaçların risk-yarar dengesinin sürekli değerlendirilmesi için temel bir yapıdır. Yetersiz raporlama oranının % 94 olduğu tahmin edilmektedir ve bu durum da uyarı sinyallerini gecikmesine neden olmakta ve halk sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (134). Sağlık profosyonelleri birçok ülkede spontan raporlama sistemine aktif olarak katılmaktadır. Bunun yanında hekimler spontan ADR raporlanmasının önemli bir kaynağıdır ve farmakovijilans eğitimlerinin ana hedefini oluşturmaktadır (135).

İspanya' da 13 hastanenin hekimlerine gerçekleştirilen bir çalışmada hekimlere 20-25 dakikalık farmakovijilans eğitimi sunumu gerçekleştirilmiştir. Bu randomize çalışmanın sonuçları eğitimler sonrasındaki 8 aylık dönemde ADR raporlanmasının % 65,4 oranında arttığını göstermektedir. Eğitim sonrası ilk 4 ayda en yüksek değerlere ulaşılmıştır. Çalışma, farmakovijilansta daha önce olumlu bir etkisi olduğu kanıtlanmış eğitimsel müdahalelerin diğer coğrafi bölgelerde başarıyla uygulanabileceğini göstermektedir (136). Uppsala'daki DSÖ İlaç İzlem Merkezi, yılda her milyon kişiye 200'den fazla rapor raporlama oranının bir ülkede olgunlaşmış bir farmakovijilans

programının bir işareti olduğunu düşünmektedir. 2000-2005 yılları arasındaki döneminde İspanya' da yıllık milyon kişi başına raporlama oranı, DSÖ Uluslararası Farmakovijilans Programına katılan ülkelerin ilk 15' i arasında yer almaktadır (137).

Hollanda' da yapılan bir araştırmaya göre Ocak 2006 ve Ekim 2010 arasında Lareb' e ulaşan advers etki rapor sayıları çalışmanın iki grubu arasında karşılaştırılmıştır. Bu iki grup geleneksel farmakovijilas eğitimi alan hekimler ve uygulamalı farmakovijilans eğitimi alan hekimleri kapsamaktadır. Çalışmanın sonucunda uygulamaya dayalı eğitim alan hekimler önemli ölçüde daha fazla ve daha iyi dokümente edilmiş raporlar iletmiştir (138).

Çalışmalara göre farmakovijilans eğitimi raporlama sayısını ve raporlama kalitesini arttırmaktadır. Uygulamalı verilen eğitimlerde ise bu oranlar yükselmektedir. Belirli aralıklarda sağlık profosyonellerine bu eğitimin verilmesi, ADR bildirimlerini niceliğini ve niteliğini arttıracak ve bu da sinyal tespitini, sinyal izlenmesini ve sinyal validasyonunu kolaylaştıracaktır.

5. MATERYAL VE METOT

Çalışma 1950 yılından 2014 yılına kadar Dünya üzerinde advers reaksiyon sebebiyle geri çekilen ilaçları kapsamaktadır. Bu çalışma ile son yıllarda görülen FDA ve TİTCK sayfalarında yer alan geri çekilen ilaçlar incelemektedir. Dünya literatürlerinde detaylı araştırılması sağlanmıştır. Son yıllara ait Türkiye' de geri çekilen bu ilaçlar için veriler sınırlıdır. Türkiye' de herhangi bir ilaç pazardan geri çekilirken Dünya' da geri çekme yapan diğer ülkelerin verilerini içermektedir. Dünya çapında geri çekmenin yaşandığı ilaçlar, ruhsat tarihleri, bildirilen ilk advers reaksiyon tarihi, geri çekilme tarihi, endikasyonu, geri çekilmesine sebep olan advers reaksiyon ve advers reaksiyonun dahil olduğu sistem organ sınıfı analiz edilmiştir.

Sistematik olarak makale taraması gerçekleştirilmiştir. Ülkelerin sağlık otoritelerinin sayfalarından veriler edilmiştir. Sağlık otoritelerinin sayfaları taranırken öncelikli olarak EMA, FDA, WHO, LAREB, MHRA, UMC, TİTCK' dan yararlanılmıştır.

- EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAG) Meetings, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Meetings, Newsletter arşivleri,
- FDA: Drug recalls, MedWatch, Geri çekme ve güvenlilik uyarısı arşivleri
- MHRA: İlgiltere sağlık otoritesinin dataları
- LAREB: Hollanda sağlık otoritesinin dataları
- WHO: Üye ülkelere ait datalar
- UMC: Düzenli olarak yayınlanan "Uppsala Report" lar
- TİTCK: İlaç Geri Çekme Duyuruları, Kılavuzlar, Advers Etki Bildirim Formları kaynak olarak kullanılan veriler arasındadır.

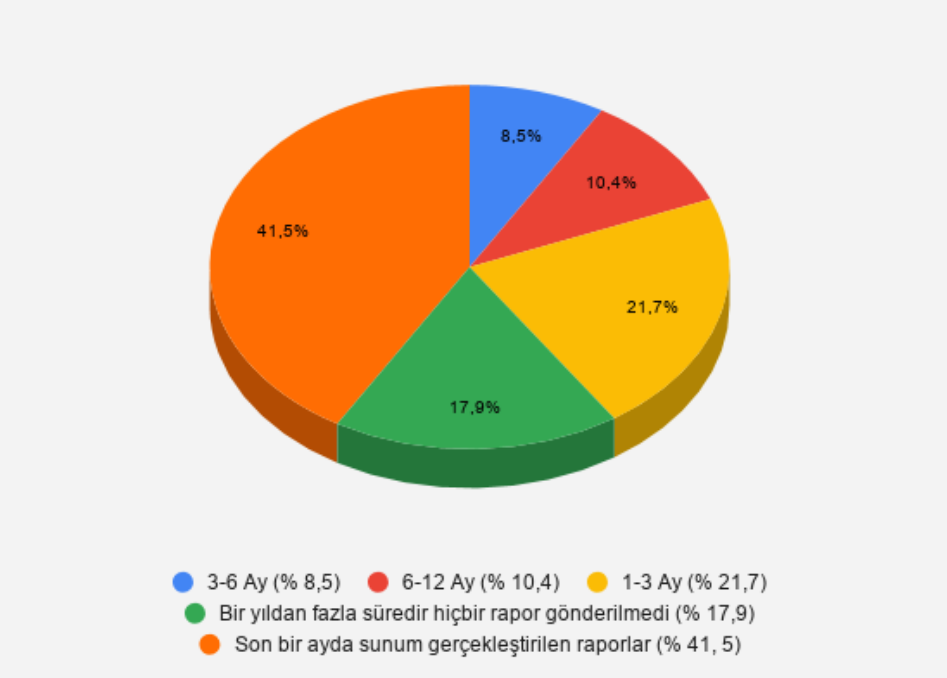
Kullanılan arama terimleri "drug withdrawal", "withdrawal", "fatal", "death(s)", "side effect", "adverse effect", "adverse reaction", "adverse event", "recall", "pharmacovigilance" gibi kelimeleri içermektedir.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. DSÖ - UMC Veri Tabanına Ulaşan Advers Bildirimler

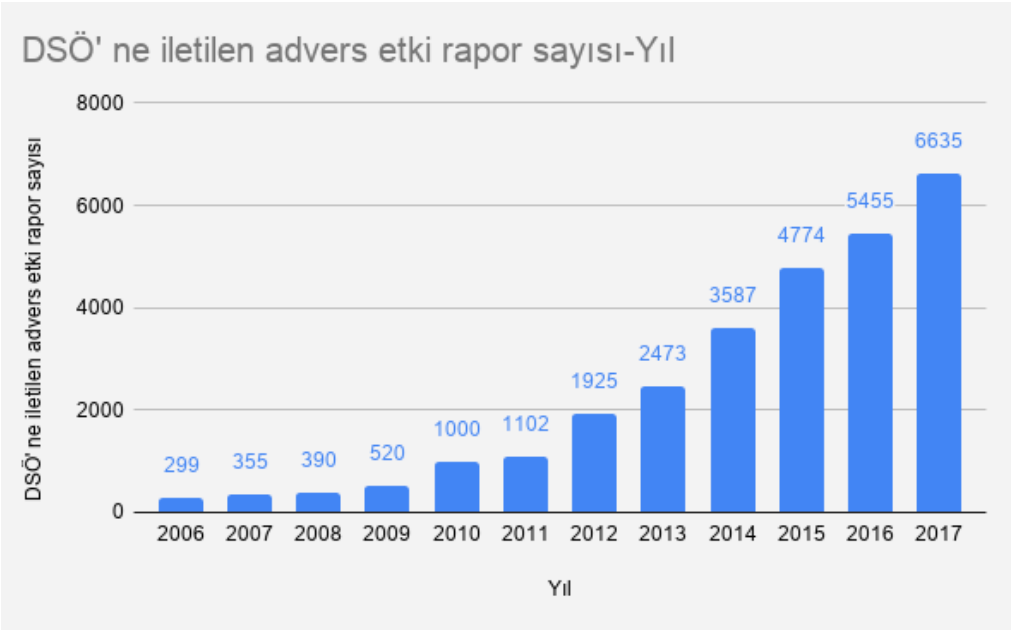
DSÖ Uppsala veri tabanına ulaşan advers rapor sayısı 2015 yılında 10 milyona ulaşmıştır. Bu da raporların kalitesi ile ilgili çalışmalar yapılması gerekliliğini doğurmuştur. Raporlama kalitesine göre Dünya Sağlık Örgütü Programının üye ülkelerinin ICSR' leri VigiBase' e en az her üç ayda bir ve tercihen ayda bir kezden daha sık göndermesi beklenmektedir.



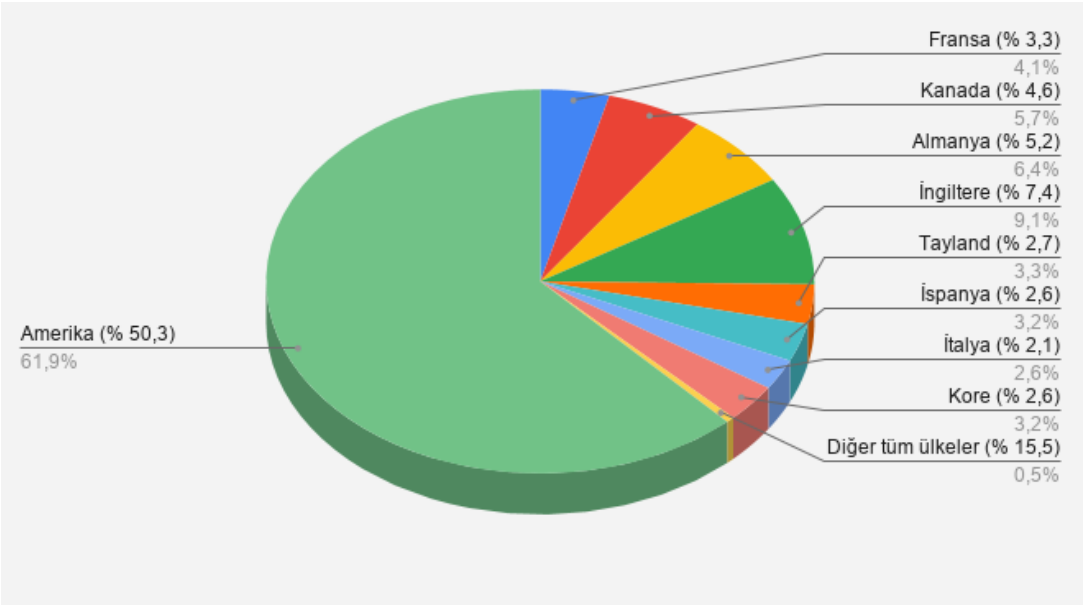
Şekil 6.1. 15 Mar 2012 Tarihi İtibariyle DSÖ-UMC' ye Son Gönderilen Rapor Sonrası Geçen Sürenin Ülkelere Göre Yüzdesi Grafiği (29)

Yapılan çalışmaya göre sadece % 41,5 üye ülke istenilen sıklıkta advers raporlaması gerçekleştirmektedir. % 17,9' u bir yıldan daha uzun bir süredir rapor göndermemiştir. Bu durum raporlama kalitesini düşürmekte ve oluşabilecek sinyalleri geciktirmektedir.

Türkiye DSÖ üye devlerine 27. Sırada kabul edilmiştir. İlaç İzlem birimine göndermiş olduğu raporlar her yıl artmaktadır. Bu da DSÖ veri tabanına da düzenli rapor ileten ülkelerden biri olduğumuzu gösterebilir.



Şekil 6.2. Türkiye' den DSÖ-UMC Veri Tabanına 2006-2017 Yılları Arasında İletilen ADR Sayıları Grafiği (31)



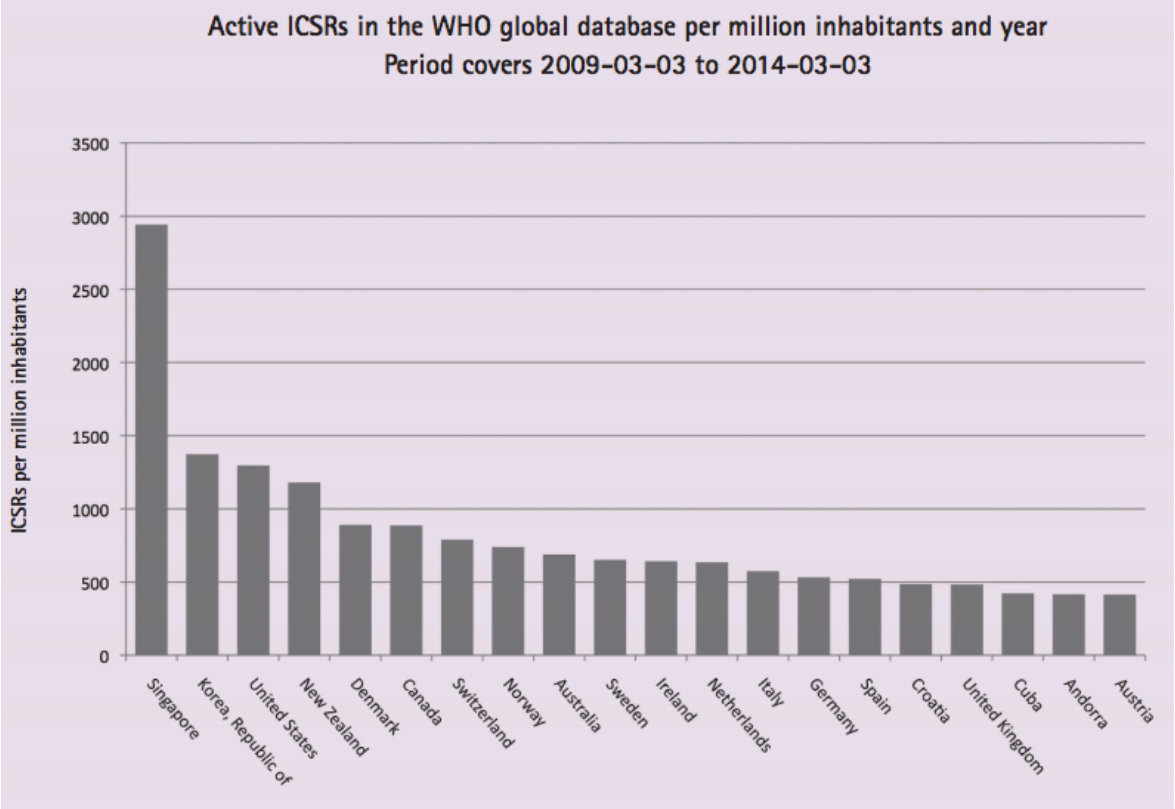
Şekil 6.3. 22 Mart 2013 Tarihine Kadar ICSR Raporlayan Ülkelerin Yüzdesi Grafiği (33)

Dünya ülkelerinden DSÖ' ye advers etki raporu ileten ülkeler incelendiğinde % 50,3 gibi büyük bir oranla en çok advers etki raporu ileten ülke Amerika olmuştur.

2001 yılında yapılan bir çalışmaya göre Avustralya, Kanada, Fransa, Japonya, Hollanda, İspanya, İngiltere ve ABD'de eczacılar 1000'den fazla ADR raporu sunmuşlardır. Bu ülkelerin hepsinde ADR' lerin sistematik raporları 20 yıldan daha fazla sürelik bir veritabanına sahiptir. Şili nistepen daha fazla eczacı raporu alan bir ülkedir. Spontan raporlama sistemleri yoluyla alınan eczacı raporlarının en yüksek yüzdesi Kanada (% 88,3), Avustralya (% 40,3), Hollanda (% 40,2), Japonya (% 39), İspanya (25,9) ve Portekiz (% 23.4) olarak kaydedilmiştir (117).

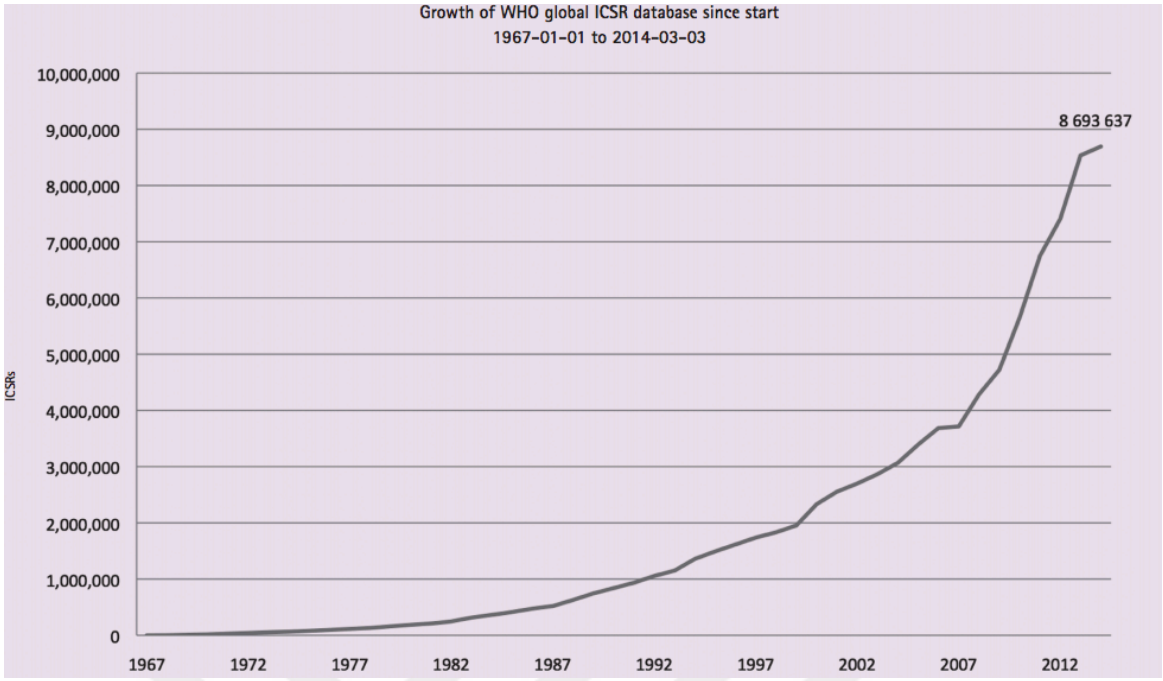
Tablo 6.1.1. Ülkelere Göre Eczacılar Tarafından İletilen ADR Yüzdesi Tablosu

Ülke	**Eczacılar tarafından iletilen ADR lerin yüzdesi**
Kanada	% 88,3
Avustralya	% 40,3
Hollanda	% 40,2
Japonya	% 39
İspanya	% 25,9
Portekiz	% 23.4



Şekil 6.4. 03 Mart 2009 ve 03 Mart 2014 Tarihi Aralığında Milyon Kişi Başına En fazla ICSR Raporlayan Ülke Sıralaması (140).

Grafik ülkelerin nufüs verilerine göre milyon kişi başına en fazla advers etki raporu gönderen ülkeleri sıralamıştır. Grafiğe göre 03 Mart 2009 ve 03 Mart 2014 tarihleri arasında büyük bir farkla en fazla ICSR raporlayan ülke Singapur olmuştur. Sonrasında Kore, Amerika, Yeni Zelanda, Danimarka, Kanada, İsviçre, Norveç, Avustralya, İsveç, İrlanda, Hollanda, İtalya, Almanya, İspanya, Hırvatistan, İngiltete, Küba, Andorra ve Avusturya gelmektedir. Türkiye bu sıralamada bulunmamaktadır (140).



Şekil 6.5. 01 Ocak 1967 ve 03 Mart 2014 Tarihi Aralığında DSÖ Veri Tabanına Raporlanan ICSR Sayısı (140).

DSÖ-UMC veri tabanına 01 Ocak 1967 ve 03 Mart 2014 tarih aralığında ulaşan advers etki rapoarlarını gösteren bu grafiğe göre 2007-2012 yılları arasında hatrı sayılır bir artış gözlenmiştir. Türkiyede ‘ de aynı yıllar arasında benzer rapor sayısı artışı söz konusudur (140).

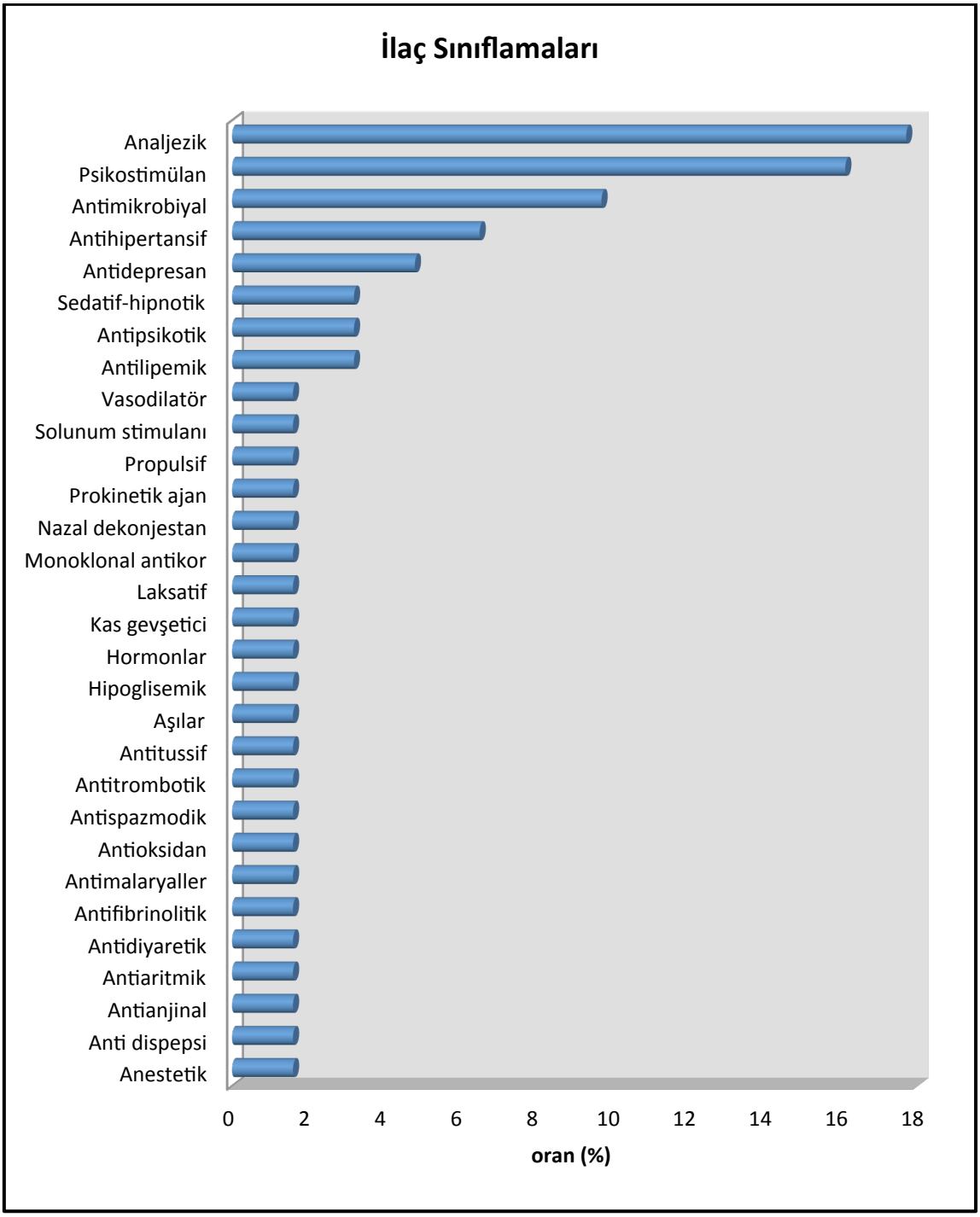
6.2. Geri Çekilen İlaçların Sınıflandırılması

Bu çalışmada Türkiye’ nin dahil olduğu geri çekmeler ve Dünya çapında geri çekilen ilaçlar analiz edilmiştir. Toplamda Türkiye dahil diğer ülkelerde geri çekilen ilaçlar ve Dünya çapında geri çekilen 62 ilaç ele alınmıştır. Çalışma çeşitli değişkenlere göre inceleme sonuçlarını içermektedir.

Tablo 6.2.1. Tıbbı Ürünlerin Sınıflamalarına Göre Dağılımları

	N	%
Analjezik	11	17,7
Psikostimülan	10	16,1
Antimikrobiyal	6	9,7
Antihipertansif	4	6,5
Antidepresan	3	4,8
Antilipemik	2	3,2
Antipsikotik	2	3,2
Sedatif-hipnotik	2	3,2
Anestetik	1	1,6
Anti dispepsi	1	1,6
Antianjinal	1	1,6
Antiaritmik	1	1,6
Antidiyaretik	1	1,6
Antifibrinolitik	1	1,6
Antimalaryaller	1	1,6
Antioksidan	1	1,6
Antispazmodik	1	1,6
Antitrombotik	1	1,6
Antitussif	1	1,6
Aşılar	1	1,6
Hipoglisemik	1	1,6
Hormonlar	1	1,6
Kas gevşetici	1	1,6
Laksatif	1	1,6
Monoklonal antikor	1	1,6
Nazal dekonjestan	1	1,6
Prokinetik ajan	1	1,6
Propulsif	1	1,6
Solunum stimulanı	1	1,6
Vasodilatör	1	1,6
Total	62	100,0

Tıbbı ürünler içeriklerine göre sınıflandırıldığına %17,7 ile en yüksek oranda analjezikler gelirken bunu %16,1 ile psikostimülan ilaçlar, %9,7 ile antimikrobiyaller; %6,5 ile antihipertansifler, %4,8 ile antidepresanlar, %3,2 ile antilipemik, antipsikotik ve sedative-hipnotikler takip etmiştir. Diğer sınıflamalarda birer ilaç görülmektedir.

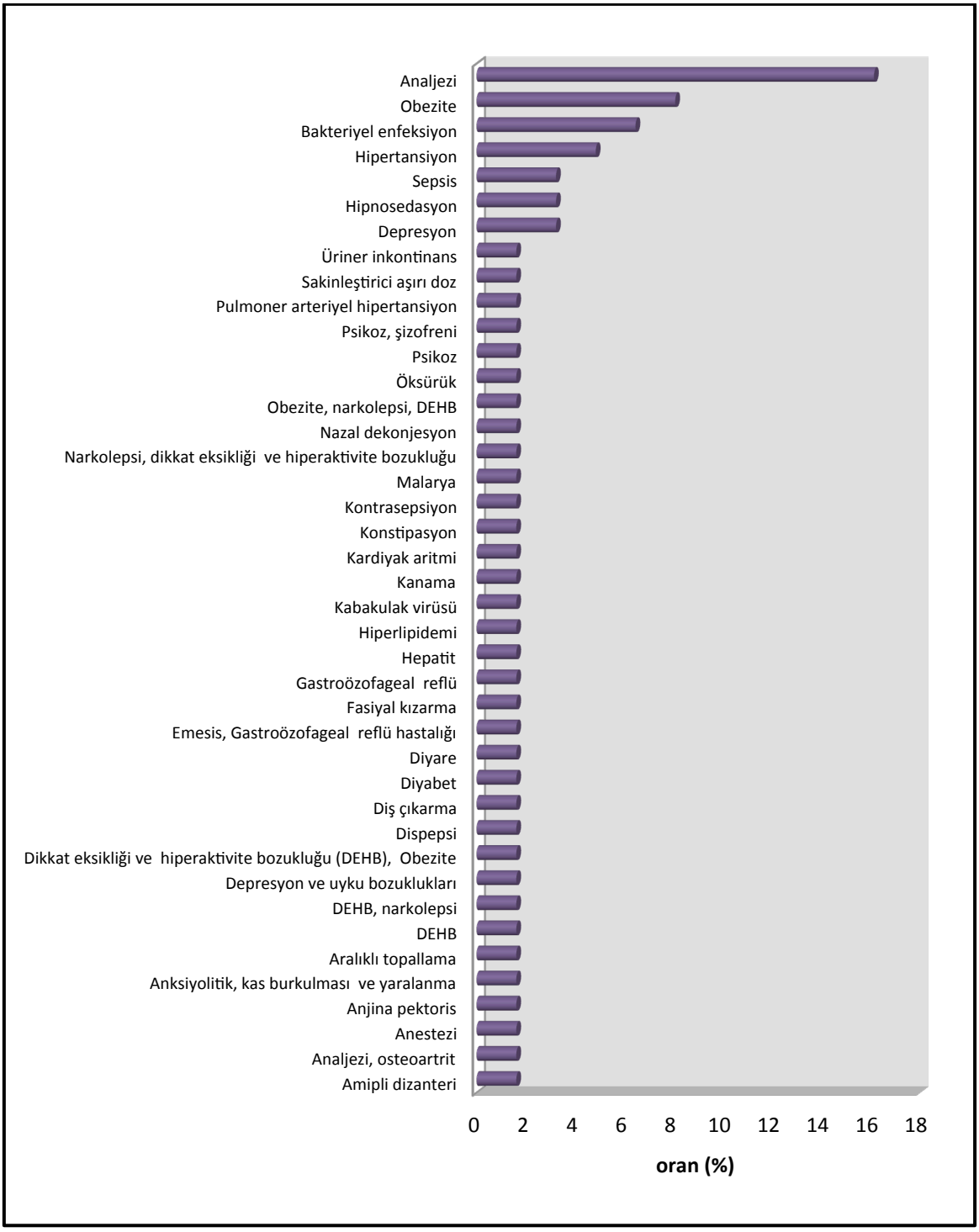


Şekil 6.6. İlaç Sınıflamalarının Dağılımı

Tablo 6.2.2. Terapötik Endikasyonlara Göre Dağılımlar

	N	%
Analjezi	10	16,1
Obezite	5	8,1
Bakteriyel enfeksiyon	4	6,5
Hipertansiyon	3	4,8
Depresyon	2	3,2
Hipnosedasyon	2	3,2
Sepsis	2	3,2
Amipli dizanteri	1	1,6
Analjezi, osteoartrit	1	1,6
Anestezi	1	1,6
Anjina pektoris	1	1,6
Anksiyolitik, kas burkulması ve yaralanma	1	1,6
Aralıklı topallama	1	1,6
DEHB	1	1,6
DEHB, narkolepsi	1	1,6
Depresyon ve uyku bozuklukları	1	1,6
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Obezite	1	1,6
Dispepsi	1	1,6
Diş çıkarma	1	1,6
Diyabet	1	1,6
Diyare	1	1,6
Emesis, Gastroözofageal reflü hastalığı	1	1,6
Fasiyal kızarma	1	1,6
Gastroözofageal reflü	1	1,6
Hepatit	1	1,6
Hiperlipidemi	1	1,6
Kabakulak virüsü	1	1,6
Kanama	1	1,6
Kardiyak aritmi	1	1,6
Konstipasyon	1	1,6
Malarya	1	1,6
Narkolepsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	1	1,6
Nazal dekonjesyon	1	1,6
Obezite, narkolepsi, DEHB	1	1,6
Öksürük	1	1,6
Psikoz	1	1,6
Psikoz, şizofreni	1	1,6
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	1	1,6
Sakinleştirici aşırı doz	1	1,6
Üriner inkontinans	1	1,6
Total	62	100,0

Terapötik endikasyonlara göre ilaçların dağılımları incelendiğinde %16,1 ile analjezi ilk sırada yer alırken, bunu %8,1 ile obezite takip etmekte, daha sonar %6,5 ile bakteriyel enfeksiyon, %4,8 ile hipertansiyon, %3,2 ile depresyon, hipnosedasyon, sepsis gelmektedir. Diğer endikasyonlar birer tane olarak saptanmış olup Tablo 6.2.2 de görülmektedir.



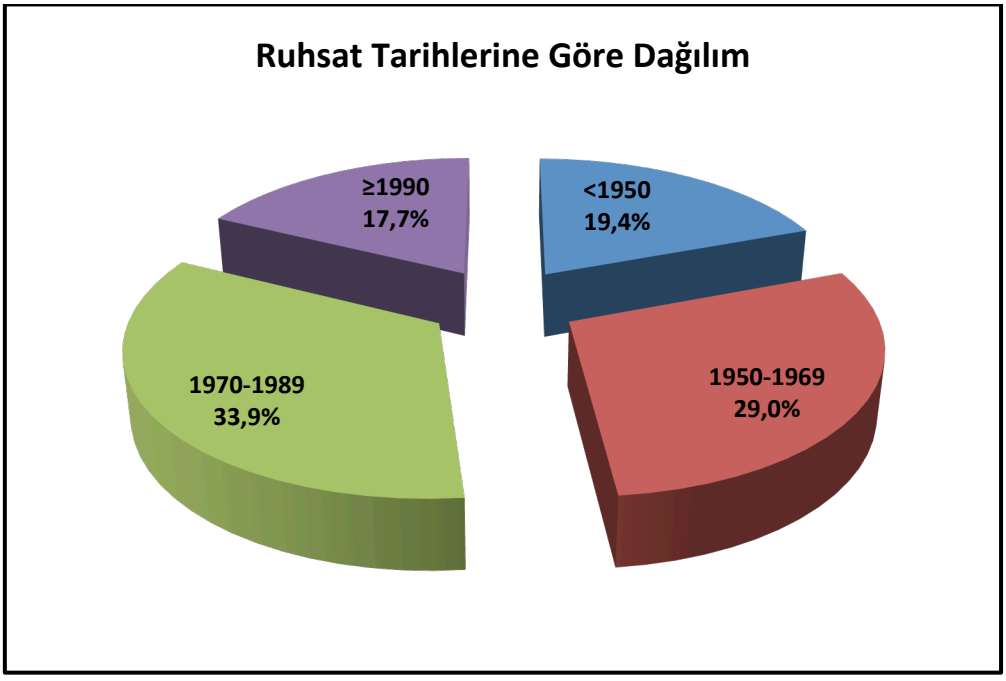
Şekil 6.7. Teropötik Edikasyonların Dağılımı

6.3. Geri Çekilen İlaçların Ruhsat Tarihi ve Geri Çekilme Tarihleri

Tablo 6.3.1. İlaçların Ruhsat Tarihleri Ve İlk ADR Rapor Tarihlerinin Dağılımı

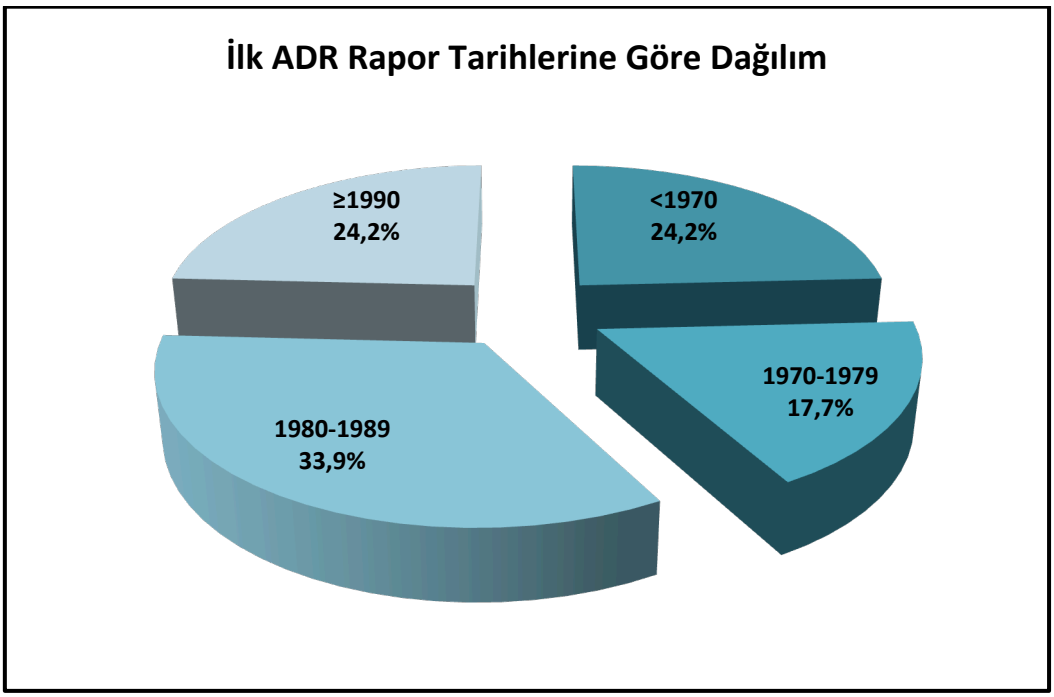
		n	%
Ruhsat tarihi	**<1950**	12	19,4
	1950-1969	18	29,0
	1970-1989	21	33,9
	≥1990	11	17,7
İlk ADR rapor tarihi	**<1970**	15	24,2
	1970-1979	11	17,7
	1980-1989	21	33,9
	≥1990	15	24,2
	Total	62	100,0

İlk rapor tarihleri incelendiğinde 1796 dan 2008 yılına kadar geçen süreçte 62 ilaç piyasadan toplatılmıştır. 1950 yılı öncesinde 12 (%19,4) ilaç; 1950-1969 yılları arasında 18 (%29) ilaç; 1979-1989 arasında 21 (33,9) ilaç ve 1990 sonrası 11 (%17,7) ilaç toplatılmıştır.



Şekil 6.8. Ruhsat Tarihlerine Göre Dağılımlar

İlk ADR raporu 1930 yılında alınmış 2009 yılına kadar geçen süreç taranmıştır. 1979 yılı öncesinde ADR raporu alınan 15 (24,2) ilaç varken 1970 ile 1979 yılları arasında 11 (%17,7) ilaç 1980-1989 yılları arasında 21 (%33,9) ilç ve 1990 sonrası ise 15 (%24,2) ilaç vardır.

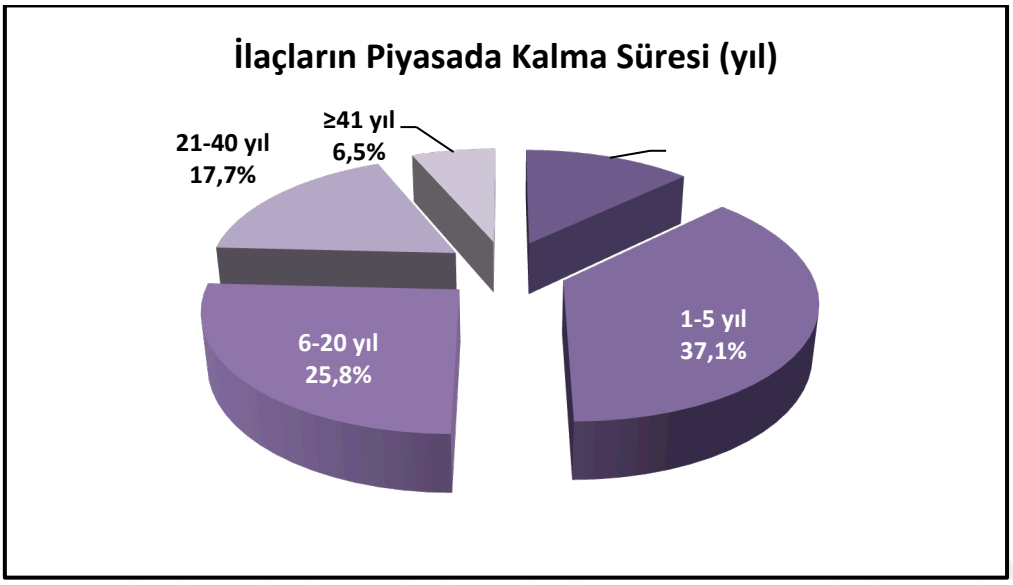


Şekil 6.9. ADR Rapor Tarihlerine Göre Dağılımlar

Tablo 6.3.2. İlaç Ruhsat Tarihi ile Geri Çekme Tarihi Arası Geçen Sürenin Dağılımı

İlaç ruhsat tarihi- Geri çekme tarihi arası geçen süre	**n**	**%**
Aynı yıl	8	12,9
1-5 yıl	23	37,1
6-20 yıl	16	25,8
21-40 yıl	11	17,7
≥41 yıl	4	6,5
Total	62	100,0

İlaçların %12,9 (n=8) ilk çıktığı yıl geri çekilirken; maksimum 153 yıl sonra çekilen de olmuş ortalama geri çekme süresi ise 15,40±26,19 yıl olarak saptanmıştır. İlaçların %37,1'i (n=23) bir yıl ile beş yıl arası piyasada kalıp geri çekilirken; %25,8 (n=16) oranında 6-20 yıl piyasada kalmış; %17,7 (n=11) oranında ilaç 21-40 yıl arasında ve %6,5 (n=4) oranında ilaç ise 41 yıl üzerinde piyasada kaldıktan sonra geri çekilmiştir.



Şekil 6.10. İlaçların Piyasada Kalma Sürelerine Göre Dağılımlar

6.4. İlaç Geri Çekilmesi Olan Ülkeler

Tablo 6.4.1. Geri Çekilme Olan Ülkelerin Dağılımı

Ülke	n	%	Ülke	n	%
Dünya çapında	42	67,7	İspanya	2	3,2
Türkiye	20	32,3	İsveç	2	3,2
Umman	11	17,7	Kanada	2	3,2
BAE	6	9,7	Pakistan	2	3,2
ABD	6	9,7	Singapur	2	3,2
Hindistan	6	9,7	Yeni Zelanda	2	3,2
Danimarka	5	8,1	Zimbabve	2	3,2
Venezuela	5	8,1	Belçika	1	1,6
Yunanistan	5	8,1	Birleşik Arap Emirlikleri	1	1,6
Almanya	4	6,5	Birleşik Krallı	1	1,6
Filipinler	4	6,5	Brunei	1	1,6
İngiltere	4	6,5	Endonezya	1	1,6
Japonya	4	6,5	Etiyopya	1	1,6
Mauritius	4	6,5	İran	1	1,6
Nijerya	4	6,5	İsviçre	1	1,6
Bangladeş	3	4,8	Kıbrıs	1	1,6
Fransa	3	4,8	Malezya	1	1,6
İtalya	3	4,8	Nepal	1	1,6
Küba	3	4,8	Panama	1	1,6
Norveç	3	4,8	Peru	1	1,6
Avrupa	2	3,2	Portekiz	1	1,6
Brezilya	2	3,2	Sırbistan	1	1,6
Dominik Cumhuriyeti	2	3,2	Sovyetler Birliği	1	1,6
Gana	2	3,2	Suudi Arabistan	1	1,6
İrlanda	2	3,2	Tayland	1	1,6

Geri çekilen 62 ilaçtan 42 ilaç (%67,2) dünya çapında pazardan kaldırılırken bunu 20 ilaç (%32,3) ile Türkiye takip etmiş daha sonra 11 ilaç (%17,7) ile Umman gelmiştir; 6 ilaç (%9,7) ile BAE, ABD ve Hindistan daha sonra gelmektedir. Danimarka, Venezuella ve Yunanistan 5 ilaç (%8,1) ile; Almanya, Filipinler, İngiltere, Japonya, Mauritus ve Nijerya dört ilaç (%6,5) ile bunları takip etmektedir. Diğer ülkelerin dağılımları Tablo 6.4.1' de görülmektedir.

6.5. İlaçların Geri Çekilme Nedenleri

Tablo 6.5.1. İlaçların Geri Çekilme Nedenlerinin Dağılımı

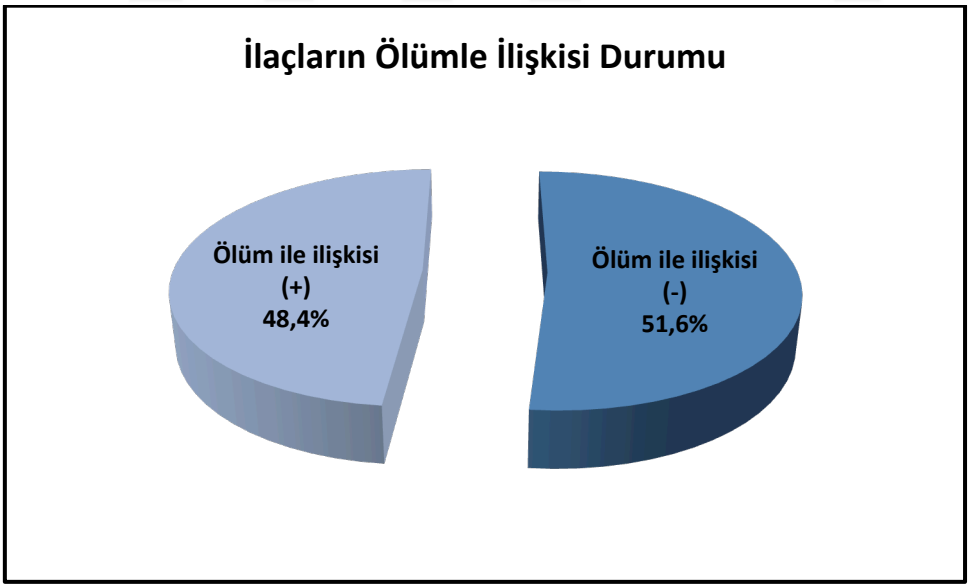
	n	%
Karaciğer	12	19,4
Kardiyovasküler	12	19,4
Sinir Sistemi	11	17,7
Hematolojik	8	12,9
Idrar Yolu	7	11,3
İlaç Bağımlılığı	7	11,3
Deri Reaksiyonları	5	8,1
Immünolojik	4	6,5
Hepatotoksisite	3	4,8
İlaç Suistimali ve Bağımlılığı	3	4,8
Tümorjenisite	3	4,8
Kardiyotoksisite	2	3,2
Solunum Sistemi	2	3,2
Anafilaksi	1	1,6
Aşırı Dozda Ilaç	1	1,6
Duyusal Sistemler	1	1,6
Endokrin	1	1,6
Enfeksiyon Riski	1	1,6
Ensefalopati	1	1,6
Eozinofili-Miyalji Sendromu (EMS)	1	1,6
Gastrointestinal	1	1,6
Hemolitik Anemi	1	1,6
Ilaç Etkileşimleri	1	1,6
Karsinojenik	1	1,6
Kas-Iskelet Sistemi	1	1,6
Metabolizma	1	1,6
Mutajenite	1	1,6
Ölümlerin Hızlanması	1	1,6
Paralitik Ileus	1	1,6
Psikiyatrik	1	1,6
Renal	1	1,6
Retinopati	1	1,6
Sindirim Sistemi	1	1,6
Teratojenite	1	1,6
Üriner Sistem	1	1,6
Yetersiz Kanıt; Kanama Riski	1	1,6
Yüksek Sıklıkta Ölümcül Olmayan Ancak Ciddi Advers Reaksi	1	1,6

İlaçların geri çekilme nedenleri incelendiğinde en yüksek oranda %19,4 (n=12) ile karaciğer ve kardiyovasküler nedenler ile daha sonar %17,7 (n=11) ile sinir sistemi nedeni; %12,9 (n=8) oranı ile hematolojik sebepler gelmekte, %11,3 (n=7) ile idrar yolu ve ilaç bağımlığı sebepleri takip etmektedir. Diğer sebepler Tablo 6.5.1.' de görülmektedir.

Tablo 6.5.2. İlaçlar Ölümle İlişkilendirildiğinde Geri Çekilme Oranları

	n	%
Ölüm ile ilişkisi (-)	32	51,6
Ölüm ile ilişkisi (+)	30	48,4
Total	**62**	**100,0**

İlaç ölümler ile ilişkilendirildiğinden geri çekilme oranı %48,4 (n=30) olarak saptanmış olup bu da ciddi bir oran olarak görülmektedir.



Şekil 6.11. İlaçların Ölümle İlişkisi Durumuna Göre Geri Çekilme Dağılımları

Tablo 6.5.3. LTT Sınıfına Göre Dağılımı

	n	%
Nervous system disorder	12	19,4
Liver disorder	10	16,1
Drug dependence	9	14,5
Cardiovascular disorder	8	12,9
Urinary tract disorder	7	11,3
Blood disorder	6	9,7
Skin reaction	5	8,1
Tumorigenicity	3	4,8
Immunology Urinary tract disorder	3	4,8
Hepatotoxicity	3	4,8
Drug abuse	3	4,8
Cardiovascular disorder	3	4,8
Respiratory system disorder	2	3,2
Cardiotoxicity	2	3,2
Teratogenicity	1	1,6
Sensory processing disorder	1	1,6
Retinopathy	1	1,6
Renal disorder	1	1,6
Psychiatric disorder	1	1,6
Paralytic ileus	1	1,6
Mutagenic effect	1	1,6
Musculoskeletal disorder	1	1,6
Multifocal ventricular tachycardia	1	1,6
Lyell's syndrome	1	1,6
Infection	1	1,6
Hemolytic anemia	1	1,6
Gastrointestinal disorder	1	1,6
Eosinophilia myalgia syndrome	1	1,6
Endocrine disorder	1	1,6
Encephalopathy	1	1,6
Drug side effect	1	1,6
Drug overdose	1	1,6
Drug interaction	1	1,6
Carcinogenicity	1	1,6
Bone marrow depression	1	1,6
Bleeding	1	1,6
Anaphylaxis	1	1,6
Agranulocytosis	1	1,6

LLT sınıfına göre incelendiğinde; en yüksek oranda %19,4 (n=12) ile "Nervous system disorder" gelmekte, bunu %16,1 (n=10) "Liver disorder" takip etmekte, daha sonra %14,5 (n=9) "Drug dependence" gelmektedir. Diğer LLT sınıfları Tablo 6.5.3' de görülmektedir.

Tablo 6.5.4. PT Sınıfına Göre Dağılım

	n	**%**
Nervous system disorders	12	23,1
Cardiovascular disorder	11	21,2
Liver disorder	10	19,2
Drug dependence	9	17,3
Urinary tract disorder	8	15,4
Carcinogenicity	6	11,5
Blood disorder	6	11,5
Skin reaction	5	9,6
Hepatotoxicity	3	5,8
Drug abuse	3	5,8
Respiratory disorder	2	3,8
Immunology test	2	3,8
Ventricular tachycardia	1	1,9
Toxic epidermal necrolysis	1	1,9
Teratogenicity	1	1,9
Sensory processing disorder	1	1,9
Retinopathy	1	1,9
Renal disorder	1	1,9
Overdose	1	1,9
Mutagenic effect	1	1,9
Musculoskeletal disorder	1	1,9
Mental disorder	1	1,9
Infection	1	1,9
Ileus paralytic	1	1,9
Hemolytic anemia	1	1,9
Haemorrhage	1	1,9
Gastrointestinal disorder	1	1,9
Eosinophilia myalgia syndrome	1	1,9
Endocrine disorder	1	1,9
Encephalopathy	1	1,9
Drug interaction	1	1,9
Bone marrow failure	1	1,9
Anaphylactic reaction	1	1,9
Agranulocytosis	1	1,9
Adverse drug reaction	1	1,9

PT sınıfına göre toplatılan ilaçların dağılımları Tablo 6.5.4' te görülmektedir.

Tablo 6.5.5. SOC Sınıfına Göre Dağılımlar

	n	%
Nervous System Disorders	14	22,6
Cardiac Disorders	14	22,6
Hepatobiliary Disorders	12	19,4
Psychiatric Disorders	11	17,7
Blood And Lymphatic System Disorders	10	16,1
Renal And Urinary Disorders	9	14,5
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	6	9,7
Poisoning And Procedural Complications	5	8,1
Injury	4	6,5
Investigations	3	4,8
Thoracic And Mediastinal Disorders	2	3,2
Respiratory	2	3,2
General Disorders And Administration Site Conditions	2	3,2
Gastrointestinal Disorders	2	3,2
Familial And Genetic Disorders	2	3,2
Endocrine Disorders	2	3,2
Vascular Disorders	1	1,6
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	1	1,6
Liver Disorder	1	1,6
Infections And Infestations	1	1,6
Immune System Disorders	1	1,6
Eye Disorders	1	1,6
Congenital	1	1,6

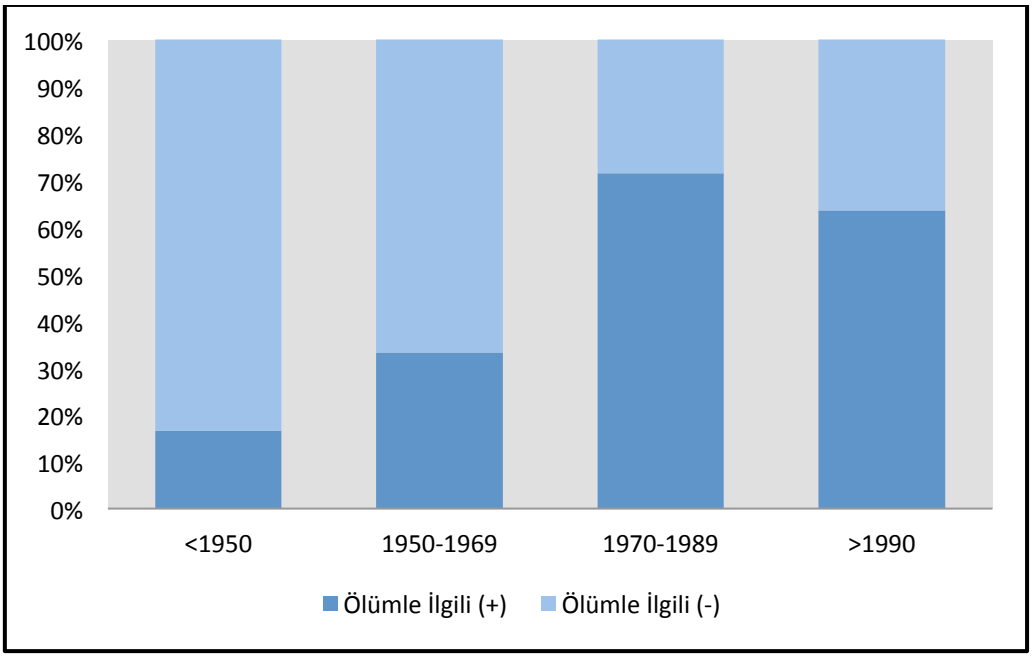
SOC sınıfına göre toplatılan ilaçların dağılımları Tablo 6.5.5' de görülmektedir.

Tablo 6.5.6. Ruhsatlandırma Süreleri İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki

			Ölümle İlgili (+)	Ölümle İlgili (-)
Ruhsat Tarihi	**<1950**	n	2	10
		%	16,7%	83,3%
	1950-1969	n	6	12
		%	33,3%	66,7%
	1970-1989	n	15	6
		%	71,4%	28,6%
	>1990	n	7	4
		%	63,6%	36,7%
Total			**30**	**32**

Ki kare test:11,957; p:0,008; p<0,01

Ruhsatlandırma zamanları ile çekilen ilaçların ölümle ilişkili olma durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,01). En yüksek oranda 1979-1989 yılları arasında ruhsat alıp toplatılan 21 ilacın 15'inde ölüm ile ilişki saptanmıştır. Daha sonra 1990 yılından sonrada bu oran yine yüksek olarak saptanmıştır.



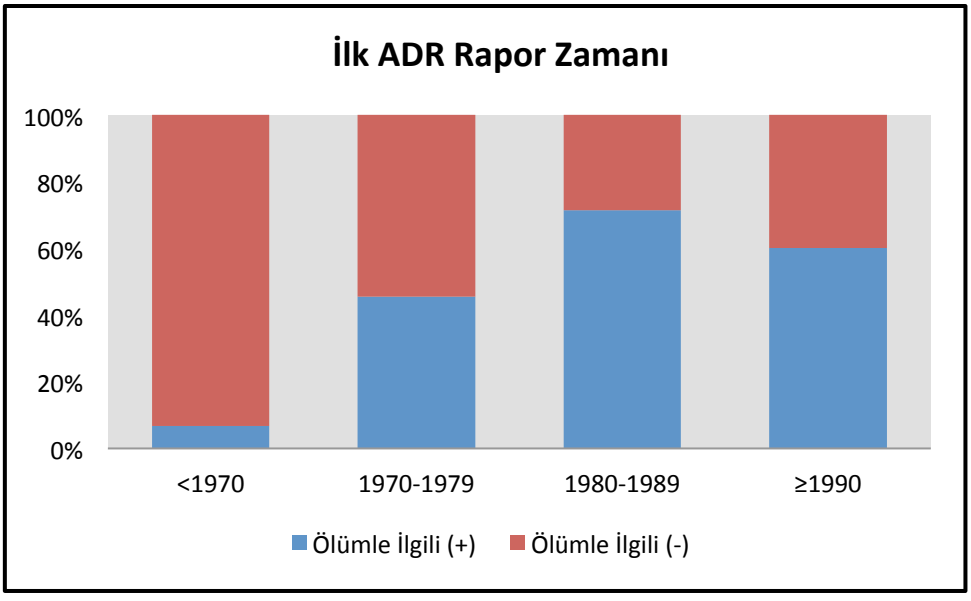
Şekil 6.12. Ruhsatlandırma Süreleri İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 6.5.7. İlk ADR Bildirimi Tarihi İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki

			Ölümle İlgili (+)	Ölümle İlgili (-)
İlk ADR rapor tarihi	**<1970**	n	1	14
		%	6,7%	93,3%
	1970-1979	n	5	6
		%	45,5%	54,5%
	1980-1989	n	15	6
		%	71,4%	28,6%
	≥1990	n	9	6
		%	60,0%	40,0%
Total			**30**	**32**

Ki kare test:15,767; p:0,001; p<0,01

İlk ADR rapor zamanları ile çekilen ilaçların ölümle ilişkili olma durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,01). En yüksek oranda 1980-1989 yılları arasında ADR raporu lıp toplatılan 21 ilacın 15'inde ölüm ile ilişki saptanmıştır. Daha sonra 1990 yılından sonrada bu oran yine yüksek olarak saptanmıştır.



Şekil 6.13. İlk ADR Bildirim Tarihi İle Ölümle İlişki Olma Durumu Arasındaki İlişki

6.6. 2000 Tarihinden Sonra Dünya Üzerinde Geri Çekilen İlaçlar

2000 ile 2013 yılları arasında Dünya' da 82 ilaç pazardan geri çekilmiştir. Bu ilaçların analizi yapılmıştır.

Tablo 6.6.1. 2000 Yılından Sonra Dünya Üzerinde Geri Çekilen İlaçların Dağılımı

	N	%
Analjezik	12	14,6
Antimikrobiyal	5	6,1
Psikostimülan	5	6,1
Aşılar	4	4,9
Antiaritmik	3	3,7
Antihipertansif	3	3,7
Antiparkinson	3	3,7
Hormonlar	3	3,7
Monoklonal antikor	3	3,7
Anestetik	2	2,4
Antihistaminik	2	2,4
Antilipemik	2	2,4
Antipsikotik	2	2,4
Antispazmodik	2	2,4
Hipoglisemik	2	2,4
Radyografi	2	2,4
Sedatif-hipnotik	2	2,4
Vazodilatör	2	2,4
Anksiyolitik	1	1,2
Antidepresan	1	1,2
Antidot	1	1,2
Antifibrinolitik	1	1,2
Antikoagülan	1	1,2
Antimalaryal	1	1,2
Antitrombotik	1	1,2
Antitussif	1	1,2
Bronkodilatör	1	1,2
Enzim inhibitörü	1	1,2
Hematinik	1	1,2
Hormon Antagonisti	1	1,2
Immünomodülatör	1	1,2
İmmunostimülatör	1	1,2
İmmün profilaksisi	1	1,2
İnsektisit	1	1,2
Kas gevşetici	1	1,2

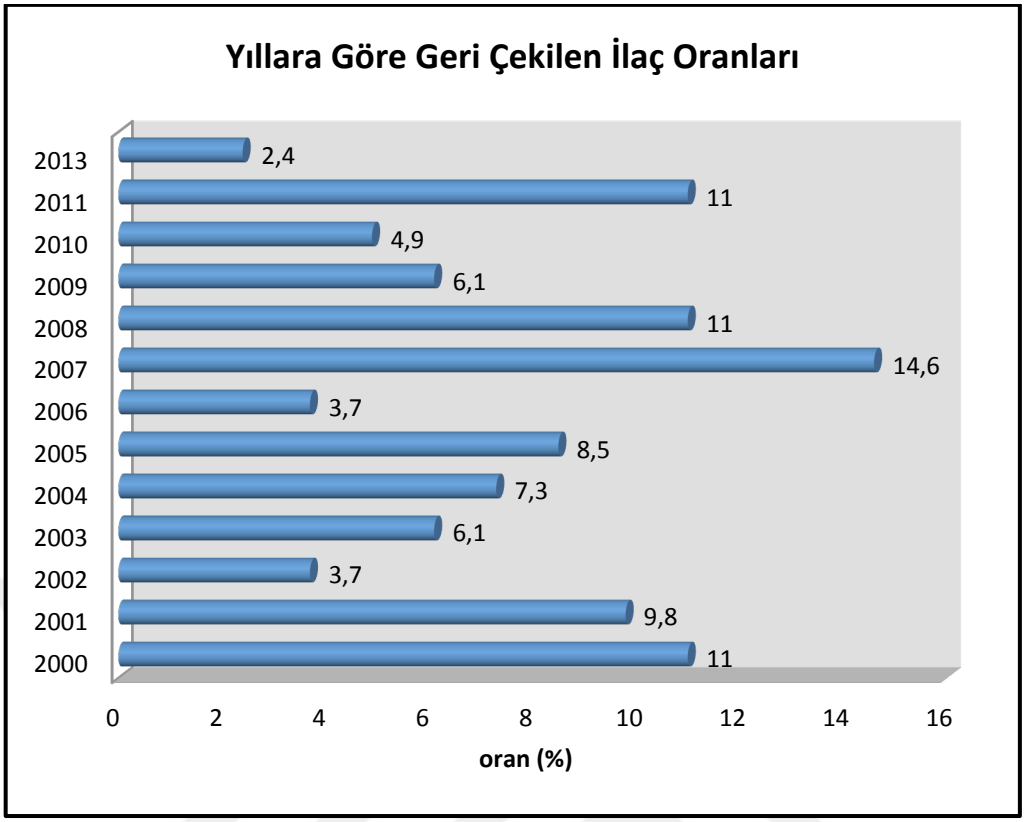
Kemoterapötik ajan	1	1,2
Nöroleptik	1	1,2
Prokinetik ajan	1	1,2
Propulsive	1	1,2
Sempatomimetik	1	1,2
ürikozürik ajan	1	1,2
Total	**82**	**100,0**

2000 ile 2013 yılları artasında dünyadan geri çekilen 82 ilacın % 14,6' sı analjezik, % 6,1' i antibikrobiyal ve psikosimülan; % 4,9' u aşılar daha sonra % 3,7 oranlarında ise aritmik, antihipertansif, antiparkinson, hormonlar ve monoklonal antikorlar gelmektedir. Diğer çekilen ilaçların listesi Tablo 6.6.1.'de görülmektedir.

Tablo 6.6.2. Yıllara Göre Geri Çekilen İlaçların Sayısı

	n	**%**
2000	9	11,0
2001	8	9,8
2002	3	3,7
2003	5	6,1
2004	6	7,3
2005	7	8,5
2006	3	3,7
2007	12	14,6
2008	9	11,0
2009	5	6,1
2010	4	4,9
2011	9	11,0
2013	2	2,4
Total	**82**	**100,0**

Yıllara göre geri çekilen ilaçlar incelendiğinde; en yüksek oranda % 14,6 ile 2007 yılında 12 ilaç; % 11 ile 2000; 2008 ve 2011 yılında 9 ilaç; % 9,8 ile 2001 yılında 8 ilaç gelmektedir. Diğer yılların çekilen ilaçlara göre dağılımı Tablo 6.6.2' de görülmektedir.



Şekil 6.14. Yıllara Göre Geri Çekilen İlaç Oranlarının Dağılımı

Tablo 6.6.3. 2000 Yılından Sonra Geri Çekilen İlaçların Ülkelere Göre Dağılımı

	n	%
Avrupa Birliği	30	36,6
ABD	24	29,3
Tüm Dünya'da	9	11,0
Kanada	9	11,0
Hindistan	8	9,8
Fransa	6	7,3
Birleşik Krallık	6	7,3
Brezilya	5	6,1
Almanya	5	6,1
Singapur	4	4,9
Irak	4	4,9
Avustralya	4	4,9
Yeni Zelanda	3	3,7
Kolombiya	3	3,7
Meksika	2	2,4

Mauritius	2	2,4
İsviçre	2	2,4
Filipinler	2	2,4
Endonezya	2	2,4
Arjantin	2	2,4
Zimbabve	1	1,2
Venezuela	1	1,2
Ürdün	1	1,2
Umman	1	1,2
Türkiye	1	1,2
Tayland	1	1,2
Sırbistan	1	1,2
Portekiz	1	1,2
Mısır	1	1,2
İsveç	1	1,2
İsrail	1	1,2
İspanya	1	1,2
İrlanda	1	1,2
İngiltere	1	1,2
Hollanda	1	1,2
Güney Afrika	1	1,2
Ermenistan	1	1,2
Çin	1	1,2
Belçika	1	1,2
Asya	1	1,2

2000 yılından sonra geri çekilen ilaçların ülkelere göre dağılımı Tablo 15'de görülmektedir. En yüksek oranda % 36,6 ile Avrupa Birliği ülkeleri; % 29,3 ile ABD; %11 ile tüm dünyada ve Kanada gelmektedir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Farmakovijilans, advers etkilerin veya ilaçla ilgili olası diğer sorunların tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetlerdir. Advers etki bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi, değiştirilmesi amacıyla kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkidir.

Lazarou ve arkadaşlarının 1966 ve 1996 yılında yapmış olduğu araştırmaya göre advers reaksiyonlar hastanade yatan hastaların ölüm nedenleri arasında 4. ve 6. Sırada yer almaktadır (143).

Usta ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre göğüs hastalıkları polikliniğinde yatış yapan hastalar incelenmiştir. Bu hastalarda görülen advers etkiler analiz edilmiştir ve en çok gastrointestinal sistem advers reaksiyonları gözlemlenmiştir. Çalışmada advers etkiye bağlı herhangi bir ölüm gözlenmemiştir (144).

Man Fung ve arkadaşları 1960 ve 1999 yılları arasında pazardan geri çekilen reçeteli ürünleri araştırmışlardır. Tespit edilen 121 ilaçtan % 42,1' i yalnızca Avrupa pazarlarından, % 5,0' ı Kuzey Amerika' dan, % 3,3' ü Asya Pasifik' ten ve % 49,6' sı birden fazla kıtadaki pazarlardan çekilmiştir. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar % 13,2 ile en fazla geri çekilen ilaç grubu olmuştur. Bu ilaçların geri çekilene kadar ortalama pazarda kalma süresi 5,4 olarak tespit edilmiştir ve yaklaşık ilk 2 yıl içerinde ilaçların üçte biri pazardan geri çekilmiştir (141).

Yapmış olduğumuz çalışmaya göre Türkiye' nin dahil olduğu geri çekmeler ve Dünya çapında geri çekmeleri içermektedir. Tüm Dünya ülkelerinde meydana gelen geri çekmeler 2000 ve 2013 yılları için analiz edilmiştir. Yakın tarih verileri tüm Dünya için kaynaklarda henüz kısıtlıdır. Ancak Türkiye için daha yakın tarihe ait bu veriler araştırılmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada ilacın ruhsat tarihi ve geri çekme arasında geçen süre incelenmiştir. % 37,1 oranla geri çekilen ilaç 1-5 yıl arasında pazarda kalmıştır. % 25,8 oranla ilaç 6-20 arasında pazarda kalmıştır. İlacın ruhsat aldığı yıl geri çekme yapılması % 12,9 oranında bulunmuştur. Veriler geçmişten günümüze dayandığı için eski yıllarda yaşanan gecikmenin bu ortalamayı arttırdığı düşünülebilir. Tarihte yaşanan ilaç faciları farmakovijilans konusunda bilinci arttırmıştır.

Qureshi ve arkadaşları Amerika' da 1980 yılından 2009 yılına kadar onaylanmış yeni ilaçların pazardan geri çekilmesini incelemişlerdir. Ekonomik faktörler, pazar payları, güvenlilik nedenleri pazardan çekme kararında etkili olan faktörlerdir. Geri çekilen ilaçların dörtte birinden daha azı güvenlilik nedeniyle ilişkilendirilmiştir. Yeni ilaçların yaşam döngüsü boyunca değerlendirilmesi, etkinlik, güvenlilik araştırmalarının devam etmesi topluma faydalarını belirleyebilmek için önemlidir (142).

İlaç ile ilişkili ölümler nedeniyle geçmişten günümüze pazardan birçok tıbbi ürün geri çekilmiştir. Onakpoya ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada ölüm nedeniyle geri çekilen ilaçları incelemişlerdir. Advers reaksiyonun ölüm ile ilişkilendirildiği ilaçlarda ilaç hızla pazardan geri çekilmektedir. Geçmişte düzenleyici makamlar tarafından verilen bu geri çekme kararları doğru bulunmuştur. İlaç nedenli meydana gelebilecek ölümlerin en aza inmesi için bildirimlerin hızla yapılması ve karar sürecinin hızlanması gerekmektedir (145).

Yapmış olduğumuz çalışmada geri çekilen ilaçların % 48,4' ü ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Ruhsatlandırma zamanları ve geri çekilen ilaçların ölüm ilişkisi incelenediğinde 1979-1989 yılları arasında ruhsat alan 21 ilacın 15' i ölüm ile ilişkilendirilmiştir. İlk advers etki raporlanması ve ölüm ile ilişkisi incelendiğinde en yüksek oranla 1980-1989 yılları arasında ilk ADR raporu iletilen 21 ilacın 15' inin ölüm ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Yapmış olduğumuz göre Türkiye' nin dahil olduğu geri çekmeler ve Dünya çapında geri çekmeleri incelenmiştir. %17,7 ile en yüksek oranda analjezikler gelmektedir. Bu analjezikler grubunda propifenazon, benoksaprofen, fenklofenak, glafenine,

indoprofen, isoksikam, oksifenbutazon, pirprofen, rofekoksib, suprofen, zomepirac bulunmaktadır. Bu çalışmada terapötik endikasyonlara göre ilaçların dağılımları incelendiğinde %16,1 ile analjezi ilk sırada yer almaktadır.

Qureshi ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmaya göre hepatotoksisite ve immün aracılı reaksiyonlar, geri çekilmelerin % 30' undan fazlasından sorumluydu ve ölüm, vakaların % 25'inde geri çekilme nedenleri arasında yer almaktadır (16). Yapmış olduğumuz çalışma göre geri çekmeye neden olan advers etkilerin en başında karaciğerde görülen rahatsızlıklar ve kardiyovasküler olaylar gelmektedir. Sistem organ sınıflaması yapıldığında sinir sistemi rahatsızlıkları ve kardiyak rahatsızlılar geri çekmenin başlıca nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geri çekme Afrika' da Asya, Avrupa ve Kuzey ve Güney Amerika'dan daha az yaygın bir durumdur Bu da zararlı olabilecek ilaçların daha uzun süre pazarda kaldığını göstermektedir (16). Dünya' da geri çekilen ilaçlardan Türkiye' nin de geri çekme yaptığı ilaç verileri incelendiğinde Afrika ülkelerinin birçoğunun geri çekme gerçekleştirmediğini görmekteyiz.

İlacın ruhsat tarihi ve bildirilen ilk advers reaksiyon tarihi yıllar ilerledikçe birbirine yaklaşmaktadır. Bu büyük ölçüde geliştirilmiş farmakovijilans, daha iyi sinyal tespit yöntemleri ve şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının daha iyi raporlanmasından kaynaklanmaktadır. Aynı çalışma talidomid faciasından sonra advers reaksiyon raporlarından sonra geri çekilme gecikmelerinin genel olarak düzeldiğini öne sürmektedir (16).

2000-2013 yılları arasında tüm Dünya üzerinde geri çekilen ilaçlar incelendiğinde en başta yine analjezikler grubu gelmektedir. Bu analjezikler grubunda loxoprofen sodyum, alphacetylmethadol, bezitramit, rofecoxib, hidromorfon, parekoksib, valdekoksib, co-proxamol (parasetamol + dekstropropoksifen), lumirakoksib, ketoprofen (jel), fentanil hidroklorid, selekoksib (onsenal) yer almaktadır. En fazla geri çekme % 14,6 oran ile 2007 yılında gerçekleşmiştir. En fazla geri çekilme Avrupa Birliği' nde, sonrasında Amerika' da ve onu Dünya çapında geri çekme takip etmektedir.

Son yıllarda geri çekmelerin sayısı geçmiş yıllara göre azalmıştır. Bu da klinik çalışmalara verilen önemin arttığını gösterebilir. İlacın pazara verilmeden önce daha geniş araştırmalardan geçtiği söylenebilir.

Tüm bu çalışmalara göre advers etkiler önemli bir klinik sorun ve halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Advers reaksiyonlar ilaçların kullanımında tüm Dünya' da önemli bir sorun haline gelmiştir ve hastaneye yatışa sebebiyet verme, hastanede yatış süresini uzatma gibi ciddi reaksiyonlar sağlık ekonomisini de ilgilendirmektedir. Eczacıların, klinik eczacıların advers etki risklerini önlemede hayati bir rolü bulunmaktadır. Advers ilaç reaksiyonlarının yetersiz bildirilmesi, geri çekilme kararlarında gecikmelere neden olabilir. Bunun sonucunda da çok dahaz fazla insan zarar görebilir. Yapılan çalışmalar ilaçların güvenli kullanımının hayati önem taşıdığını göstermektedir. İlaç geri çekilmelerin çok büyük oranının ölüm ile ilişkilendirildiği bu durumun kanıtıdır.

Sonuç olarak advers etkilerin bildirilmesinde hastalara ve daha çok sağlık mesleği mensuplarına önemli bir rol düşmektedir. Geçmişte yaşanan ilaç trajedilerinden yola çıkarak farmakovijilans konusunda sağlık mesleği mensupları gerekli donanım ve bilgi düzeyine sahip olmalıdır. İlaç ve klinik uygulamalar konusunda detaylı bilgi düzeyine sahip olan klinik eczacılar bu eğitimde aktif rol alabilirler. Eczacılarıların hastanın en yakın sağlık danışmanı olduğu Türkiye sisteminde advers etkilerin tespiti ve sağlık otoritesine veya ruhsat sahibine iletilmesi konusunda desteklerine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu multidisipliner alanda klinik eczacıların önemini birçok çalışma kanıtlamıştır. Bildirilen advers etkilerle tespit edilen bir sinyal sonucu ilaç pazardan geri çekilebilir ve bunların arasındaki geçen sürelerin kısalması önem taşımaktadır. Klinik eczacının görevi advers etkinin tespiti, bildirilmesi ve iletilen rapor kalitesinin arttırılmasıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Zeybek M. İlaç Politikalarının Bireylerin İlaç Kullanma Davranışları Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Isparta, 2018.
2. Akyurt LEA, Önal AE, Bozbuğa N, Şeker N, Gül H. İki Kamu Kurumunda Çalışanların İlaç Kullanım Alışkanlıkları. Estüdam Halk Sağlığı Dergisi; 4(3): 363-70; 2019.
3. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; s.81-98; 2009.
4. Gelal A. Yeni İlaç Geliştirilmesi. Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Elektronik Bülteni, 1 Ocak-Nisan 2005.
5. İskit AB. Klinik İlaç Araştırmaları. Hacettepe Tıp Dergisi, 37(2): 2006; 78-83.
6. İskit AB. Klinik(İlaç) Araştırma Dönemleri. İyi Klinik Uygulamaları Dergisi, Sayı: 13 Sayfa: 10-13; 2017.
7. Ergün Y. Klinik Araştırmalar: Türkiye'deki Mevzuatın Kronolojisi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi; 26 (3): 378-426; 2017.
8. Dönmez A, Çaparlar C.Ö. Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır? Turk J Anaesthesiol Reanim; 44: 212-8; 2016.
9. Soyalan M. ve ark. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde ulusal farmakovijilans sistemi ve mevcut uygulamalar. Marmara Pharmaceutical Journal 16: 159-163, 2012.
10. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. World Health Organization (WHO) 2002.
11. Altınel S, Gelişmiş Ülkelerde Uygulanmakta Olan İlaç Güvenliliği (Farmakovijilans) Sistemlerinin İncelenmesi, Türkiye' deki Mevcut Yapılanma ile Karşılaştırılması ve Ülkemizde Oluşturulması Amaçlanan Deenetim Sisteminin Araştırılması. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2010.
12. Edwards I.R. ve Aronson K.J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet; 356: 1255-1259; 2000.
13. Kaya D. ve ark. Farmakovivijilansın Dünü, Bugünü ve Yarını. Archives Medical Review Journal; 25(1): 129-139; 2016.

14. Buharalığlu C.K, Buharalıoğlu G.Y. Talidomit Faciasının Farmakovijilans Etkinliklerinin Gelişimi Üzerine Etkisi. Mersin Univ Saglık Bilim Derg; 12(1): 136-142; 2019.
15. International Drug Monitoring: The Role of National Centres (WHO Technical Report Series No. 498). Geneva: World Health Organization, 1972.
16. Onakpaya I. Ve ark. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literatüre. BMC Medicine; 14: 10; 2016.
17. Jones J.K. ve Kingery E. History of Pharmacovigilance. Manns's Pharmacovigilance, 2014.
18. T.C. Resmi Gazete. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi, Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Sayı: 25763, Başbakanlık Basımevi, Ankara; 22 Mart 2005.
19. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Modül VII- Sinyal Yönetimi. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu; 20 Aralık 2016.
20. Brown E.G. ve ark. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Drug Safety; 20 (2): 109-117; Feb 1999.
21. Tsintis P, Mache E.L. CIOMS and ICH Initiatives in Pharmacovigilance and Risk Management. Drug Safety; 27 (8); 2004.
22. Vries ve ark. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. Qual Saf Health Care; 17: 216–223; 2008.
23. Wilson R.m. ve ark. Patient safety in developing countries: retrospective estimation of scale and nature of harm to patients in hospital. British Medical Journal 2012 (344).
24. Jha AK. Patient Safety – A Grand Challenge for Healthcare Professionals and Policymakers Alike. 25 Mart 2019.
25. Jha ve ark. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. BMJ Quality & Safety; 22: 798-801; 2013.
26. Slawomirski L, Auraaen A, Klazinga N. The Economics of Patient Safety in Primary and Ambulatory Care: Flying blind. Paris: OECD; 2018
27. Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the responsible use of medicines: applying levers for change. Parsippany (NJ): IMS Institute for Healthcare Informatics; 2012.

28. Hugman B. From the Uppsala Monitoring Centre. Drug Safety ; 28 (7); 2005.
29. Wilmar H ve Sällstedt L. Reporting statistics – importance of quality. Uppsala Reports 57; Nisan 2012.
30. Olsson S. VigiBase now over 7 million. Uppsala Reports 56; Ocak 2012.
31. Demir N. Farmakovigilans Eğitimi, 13 Eylül Ankara 2018.
32. Kalaiselvan V. India to host 38th Annual Meeting. Uppsala Reports 68; Ocak 2015.
33. Biriell C. VigiBase – 8 million ICSRs. Uppsala Reports 63; Nisan 2013.
34. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance; The Lancet Vol 351; Nisan 18, 1998
35. Aydın B, Gelal A. Akılcı İlaç Kullanımı: Yaygınlaştırılması ve Tıp Eğitiminin Rolü. Cilt 26, Sayı 1: 57-63; Nisan 2012.
36. EMA Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. 3 October 2014.
37. Edwards I.R, Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet; 356 (7), 2000.
38. Ronald H. B ve ark. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety; 16 (6); Haziran 1997.
39. Harpaz R. Ve ark. Performance of Pharmacovigilance Signal-Detection Algorithms for the FDA Adverse Event Reporting System. Clinical Pharmacology & Therapeutics; 93 (6): 539–546; 2013.
40. White R.W. ve ark. Web-scale pharmacovigilance: listening to signals from the crowd. Journal of the American Medical Informatics Association; 20 (3): 404–408, Mayıs 2013.
41. Geri Çekme Yönetmeliği. Resmi Gazete. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu; Kasım 2015.
42. Brogden R.N. Domperidone. A Review of its Pharmacological Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy in the Symptomatic Treatment of Chronic Dyspepsia and as an Antiemetic. Drug Evaluations; (24) 5; Kasım 1982.
43. Champion M.C. Domperidone. General Pharmacology: The Vascular System; 19 (4); 1988.
44. Roussak J.B. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. British Medical Journa; 289; Aralık 1984.

45. Noord C.V. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death- A Population-Based Case-Control Study in the Netherlands. Drug Safety; (33) 11; 2010.
46. Cioroiu B.I. New approach for determination of the degradation products of fenspiride hydrochloride found in oral liquid formulations. Biomedical Chromatography; Aralık 2017.
47. Montes B. ve ark. Single dose pharmacokinetics of fenspiride hydrochloride: phase I clinical trial. European Journal of Clinical Pharmacology; 45 (2) 1993.
48. Kolesnichenko P.D. ve ark. Study to Investigate the anti-inflammatory effect of Codelac® Broncho with Thymus Serpyllum (elixir) in comparison with reference drug Fenspiride (syrup) using accute Carrageenan-induced Paw Inflammation Model. Research Results in Pharmacology 5(1): 45–52; 2019.
49. Mark B. ve ark. Cisapride-induced long QT interval. The Journal of Pediatrics; 128 (2); 1996.
50. S. Olsson ve I.R. Edwards. Tachycardia during cisapride treatment. BMJ. 26; 305(6856): 748–749; 26 Eylül 1992.
51. Bedford T.A. ve Rowbotham D.J. Cisapride. Drug interactions of clinical significance. Drug Safety; 15(3):167-175; 01 Eylül 1996.
52. Bran S. Ve ark. Long QT Syndrome During High-Dose Cisapride. Archives of Internal Medicine; 155(7): 765-768; 1995.
53. Michalets E.L. ve Williams C.R. Drug Interactions with Cisapride. Clinical Pharmacokinetics; 39 (1) 2000.
54. McHugh S. ve ark. Cisapride vs metoclopramide. Digestive Diseases and Sciences; 37 (7) Temmuz 1992.
55. Hill S.L. ve ark. Proarrhythmia Associated With Cisapride in Children. Pediatric; 101 (6) 1053-1056; Haziran 1998.
56. Smalley W. Contraindicated Use of Cisapride. JAMA; 284(23):3036-3039, 2000.
57. Vitola M.D. ve ark. Cisapride-Induced Torsades de Pointes. Journal of Cardiovascular Electrophysiology; 9 (10) 1998.
58. Joseph A. ve ark. Cisapride: A Gastrointestinal Prokinetic Drug. The Annals of Pharmacotherapy; 28; Nisan 1994.

59. Waught J. ve ark. Pioglitazone A Review of its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs; 66 (1) 2006.
60. Smith U. Pioglitazone: mechanism of action. International Journal of Clinical practice; 1 (121) 2001.
61. Eckland D.A. ve Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. Expirimental Clinical Endocrinology & Diabetes; Vol. 108: 234-242; 2000.
62. Piccinni C. ve ark. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. Diabetes Care; 34(6): 1369-1371; 2011.
63. James D. ve ark. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA; 314(3):265-277; 2015.
64. Neumann A. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia; 55 (7); 2012.
65. Levin D. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia; 58 (3); 2015.
66. Tseng C.H. Pioglitazone and Bladder Cancer. Diabetes Care A population-based study of Taiwanese; 35(2): 278-280; 2012.
67. Azoulay L. ve ark. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ; 2012.
68. Tuccori M. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ; 2016.
69. Hosac A.M. Drotrecogin alfa (activated): the first FDA-approved treatment for severe sepsis. Proc (Bayl Univ Med Cent); 15(2): 224–227; 2002.
70. Ranieri V.M. ve ark. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. The New England Journal of Medicine; 366; 2012.
71. Abraham E. ve ark. Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death. The New England Journal of Medicine; 353; 2005.
72. Gentry C.A. ve ark. Adverse outcomes associated with the use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis and baseline bleeding precautions. Critical Care Medicine; 37 (1); 2009.
73. Barton P. ve ark. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Drotrecogin Alfa (Activated) in Children With Severe Sepsis. Pediatrics; 113 (1) 7-17; 2004.

74. Kaelin U. ve ark. Treatment of alopecia areata partim universalis with efalizumab. Journal of the American Academy of Dermatology; 55 (3); 2006.
75. Kothary N. ve ark. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. Journal of the American Academy of Dermatology; 65 (3); 2011.
76. Benjamin D. ve ark. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Efalizumab, and Immunosuppression. Archives of Dermatology; 145(8):937-942; 2009.
77. Turner G.J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in two psoriasis patients treated with efalizumab. Journal of Drugs in Dermatology; 9(8):1005-1009; 2010.
78. Pugashetti R. ve Koo J. Efalizumab discontinuation: A practical strategy. Journal of Dermatological Treatment; 20 (3); 2009.
79. Tavazzi E. ve ark. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. Clinical Microbiology and Infection; 17 (12): 1776-1780; Aralık 2011.
80. Stoppe M. ve ark. Cerebellar manifestation of PML under fumarate and after efalizumab treatment of psoriasis. Journal of Neurology; 261 (5); 2014.
81. Busti A.J. ve ark. Tegaserod-Induced Myocardial Infarction: Case Report and Hypothesis. Pharmacotherapy; 24 (4); 2004.
82. Anderson J.L. ve ark. Lack of Association of Tegaserod With Adverse Cardiovascular Outcomes in a Matched Case-Control Study. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics; 14 (3); 2009.
83. Al-Judaibi B. ve ark. Safety And Efficacy Of Tegaserod Therapy In Patients With Irritable Bowel Syndrome or Chronic Constipation. Can J Clin Pharmcol; 17 (1); 2010.
84. Jay Pasricha P. Desperately Seeking Serotonin… A Commentary on the Withdrawal of Tegaserod and the State of Drug Development for Functional and Motility Disorders. Gastroenterology; 132 (7); 2007.
85. Singer J.B. ve ark. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. Nature Genetics; 42; 2010.
86. Pillians P.I. ve ark. Severe acute liver injury associated with lumiracoxib. Gastroenterology and Hepatology; 27 (6); 2012.

87. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol; 16 (45); 2010.
88. Tolman K.G. ve ark. Hepatotoxicity Due to Pemoline. Digestion; 1973.
89. Berkovitch M. ve ark. Pemoline-associated fulminant liver failure: Testing the evidence for causation. Clinical Pharmacology & Therapeutics; 57 (6); 1995.
90. Yoram E. Pemoline (Cylert)-Induced Hepatotoxicity. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 11(1); 1990.
91. Nehra A. ve ark. Pemoline-associated hepatic injury. Gastroenterology; 95 (5) 1990.
92. Pratt D.S. ve Dubois R.S. Hepatotoxicity due to pemoline (Cylert): a report of two cases. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 10(2):239-241; 1990.
93. Hochman J.A. ve ark. Exacerbation of Autoimmune Hepatitis: Another Hepatotoxic Effect of Pemoline Therapy. Pediatrics; 101 (1) 106-107; 1998.
94. Safer D.J. ve ark. Pemoline Hepatotoxicity and Postmarketing Surveillance. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; 40 (6); 2001.
95. Selewski D.T. Natalizumab (Tysabri). American Journal of Neuroradiology; 31 (9) 1588-1590; 2010.
96. Nixon M. ve ark. Natalizumab-Associated Primary Central Nervous System Lymphoma. World Neurosurgery; 109; 2018.
97. Angelika N. ve ark. Central nervous system lymphoma associated with natalizumab. Journal of Clinical Neuroscience; 21 (6): 1068-1070; 2014.
98. Hunt D. ve Giovannoni G. Natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring. Practical Neurology; 2012.
99. Langtry H.D. ve Clissold S.P. Pergolide A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in Parkinson's Disease. Drugs; 39 (3); 1990.
100. Zadikoff C. ve ark. Cardiac Valvulopathy Associated with Pergolide Use. Canadian Journal of Neurological Sciences; 33 (1); 2006.
101. Linier W.L. Additional Insights Into Pergolide-Associated Valvular Heart Disease. Mayo Clinic Proceedings; 76 (6); 2003.
102. McClellan K.J. Cerivastatin. Drugs; 55 (3); 1998.

103. Staffa J.A. Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis. N Engl J Med; 346 (7); 2002.
104. Psaty B.M. ve ark. Potential for Conflict of Interest in the Evaluation of Suspected Adverse Drug Reactions. Use of Cerivastatin and Risk of Rhabdomyolysis. JAMA; 292(21):2622-2631; 2004.
105. Furberg C.D. ve Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. Trials; 205; 2001.
106. Alexandridis G. ve ark. Rhabdomyolysis Due To Combination Therapy With Cerivastatin And Gemfibrozil. The American Journal Of Medicine; 109; 2000.
107. Marciante K.D. Cerivastatin, Genetic Variants, and the Risk of Rhabdomyolysis. Pharmacogenet Genomics ; 21(5): 280–288; 2011.
108. Balfour J.A. Alosetron. Drugs; 59 (3); 2000.
109. Friedel D. ve ark. Ischemic colitis during treatment with alosetron. Gastroenterology; 120 (2); 2001.
110. Chang L. ve ark. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. The American journal of Gastroenterology; 101(5); 2006.
111. Gallo Torres H. Ve ark. Alosetron: ischemic colitis and serious complications of constipation. The American journal of Gastroenterology; 101(5); 2006.
112. Welker H.A. ve ark. Clinical Pharmacokinetics of Mibefradil. Clinical Pharmacokinetics; 35 (6); 1998.
113. Krayenbühl J. C. ve ark. Drug–drug interactions of new active substances: mibefradil example. European Journal of Clinical Pharmacology; 55 (8); 1999.
114. Mullins M.E. ve ark. Life-Threatening Interaction of Mibefradil and β-Blockers With Dihydropyridine Calcium Channel Blockers. JAMA; 280(2):157-158; 1998.
115. Glaser S. ver ark. Torsades de pointes caused by Mibefradil. European Journal of Heart Failure; 3 (5); 2001.
116. When Good Drugs Go Bad (commentary). Nature; 446: 975-977; 2007.
117. A.C. Van Grootheest ve ark. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiology and drug safety; 13: 457–464; 2004.

118. Saarinen S. Adverse drug reaction reporting- comparison between Finland and the Netherlands. University of Kuopio. Kuopio, 2002.
119. Major E. The yellow card scheme and the role of pharmacists as reporters. Pharm J; 269: 25 – 26; 2002.
120. AC Van Grootheest ve ark. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepeidemiology and Drug Safety; 11: 205-210; 2002.
121. Grootheest V. Improving pharmacovigilance and the role of the pharmacist. University Medical Centre Groningen; 2013.
122. Toklu H.Z. ve Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? Journal of Public Health Informatics; 8(2):e193, 2016.
123. Toklu H.Z. Pharmacovigilance of Herbal Medicine: Herbavigilance. Adv Pharmacoepidemiol Drug Safety 5:208, 2016.
124. Toklu H.Z, Hussain A. The changing face of pharmacy practice and the need for a new model of pharmacy education. J Young Pharm. 5(2), 38-40, 2013.
125. Edwards I.R. ve ark. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. Lancet; 336: 156–158; 1990.
126. A.C. Van Grootheest ve ark. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. Research in Social and Administrative Pharmacy; 126- 133; 2005.
127. Pirmohamed M. ve ark. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patient. BMJ; 329:15–19; 2004.
128. Green C.F. ve ark. Community pharmacists attitude to adverse drug reaction reporting. Int J Pharm Pract ; 7: 92–99; 1999.
129. Roberts P. The Role Of Pharmacists in Adverse Drug Reaction Reporting. Drug Safety; 11 (1): 7-11; 1994.
130. Ahmad S.R. ve ark. Quality of Adverse Drug Experience Reports Submitted by Pharmacists and Physicians to the FDA. Pharmacoepeidemiology and Drug Safety; 5: 1-7; 1996.
131. Dunn S.P. ve ark. The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol; 10;66(19):2129-2139; 2015.

132. Imaura M. ve ark. Evaluation of the Effects of Pharmacist Intervention for Adverse Drug Reaction Detection and Exacerbation Avoidance. Yakugaku Zasshi; 137(6):767-774; 2017.
133. Green C.F. ve ark. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol; 51: 81-86; 2001.
134. Hazell L. ve Shakir S.A. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Safety; 29 (5): 385–96; 2006.
135. Figueiras A. ve ark. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. JAMA; 6; 296 (9): 1086-93; 2006.
136. Lopez Gonzalez E. ve ark. Effect of An Educational Intervention to Improve Adverse Drug Reaction Reporting in Physicians: A Cluster Randomized Controlled Trial. Drug Safety; 38: 189–196; 2015.
137. Lindquist M. The WHO Global ICSR database system: basic facts. Drug Information Journal; 42: 409–19; 2008.
138. Gerritsen R. Effectiveness of Pharmacovigilance Training of General Practitioners: a retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods. Drug Safety; 34 (9): 755-762; 2011.
139. Hospital-based Pharmacovigilance. Uppsala Reports 20; Ekim 2002.
140. VigiBase: Quality in focus. Uppsala Reports 65; Nisan 2014.
141. Fung M. Evaluation of the Characteristics of Safety Withdrawal of Prescription Drugs from Worldwide Pharmaceutical Markets-1960 to 1999. Drug Information Journal; 35: 293-317; 2001.
142. Qureshi Z.P. ve ark. Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009. Pharmacoepidemiology and drug safety; 20: 772–777; 2011.
143. Lazarou J. ve ark. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA; 15; 279 (15):1200-5; 1998.
144. Usta C. ve ark. Göğüs hastalıkları polikliniğinde farmakovijilans çalışması. Tuberk Toraks; 60(2): 123-128; 2012.

145. Onakpoya I.J. ve ark. Post-Marketing Regulation of Medicines Withdrawn from the Market Because of Drug-Attributed Deaths: An Analysis of Justification. Drug Safety; 40(5):431-441; 2017.

9. EKLER

9.1. Advers Reaksiyon Bildirim Formu

Ek-1

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

ADVERS REAKSİYON BİLDİRİM FORMU
TÜRKİYE FARMAKOVİJİLANS MERKEZİ

A. HASTAYA AİT BİLGİLER

1. Hastanın Adı ve Soyadının Baş Harfleri:	2. Doğum Tarihi: Gün / Ay / Yıl	2a. Yaş:	3. Cinsiyet ☐ Kadın ☐ Erkek	4.Boy: _____ cm	5.Ağırlık: _____ kg

B. ADVERS REAKSİYON (LAR)

1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız	Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	Sonuç
			☐ İyileşti/Düzeldi ☐ İyileşiyor/Düzeliyor ☐ Sekel Bırakarak İyileşti /Düzeldi ☐ Devam Ediyor ☐ Ölümle sonuçlandı ☐ Bilinmiyor ☐ Diğer _____

2. Ciddiyet Kriteri

Ciddi ☐ Ciddi olmayan ☐

Ciddi ise aşağıdaki seçeneklerden uygun olanı işaretleyiniz:

☐ Ölüm — Gün / Ay / Yıl

☐ Hayatı Tehdit Edici

☐ Hastaneye Yatışa Sebep Olma ve/veya Yatış Süresini Uzatma (....gün)

☐ Kalıcı veya Belirgin Sakatlığa veya İş göremezliğe Neden Olma

☐ Konjenital Anomali ve/veya Doğum Kusuru

☐ Tıbbi olarak önemli (lütfen açıklayınız)

Hasta öldü ise ölüm nedeni:

Otopsi yapıldı mı?
☐ Evet ☐ Hayır
(Evet ise ilgili dökümanı ekleyin.)

3. Laboratuvar Bulguları (Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl)

4. İlgili Tıbbi Öykü / Eş Zamanlı Hastalıklar: (Örneğin: Allerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon vb.) Konjenital anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstrüasyon tarihini de belirtiniz. (Gün / Ay / Yıl)

C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN(LER)

1.Şüphe Edilen İlacın Adı:	2.Veriliş Yolu:	3.Günlük Doz:	4.İlacaBaşlama Tarihi(gün/ay/yıl)	5.İlacın Kesildiği Tarih(gün/ay/yıl) İlaca Devam Ediliyorsa DEVAM Yazınız, Bilinmiyorsa Kullanım Süresini Veriniz.	6.Endikasyonu:	7.İlaç kesildi mi?	8.İlaç kesilince veya doz azaltılınca advers reaksiyon azaldı mı?	9. İlaç Yeniden Verildi mi?	10.İlaç Yeniden Verilince Advers Reaksiyon Tekrarladı mı?
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor

11. Eş Zamanlı Kullanılan İlaç(lar): (Oluşan Advers Reaksiyonun Tedavisi için Kullanılanlar Hariç)

12.Diğer Gözlemler ve Yorum: (Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünün Kalitesi ile İlgili Bir Sorundan Şüphe Ediliyor ise, Lütfen Şüphe Edilen Ürünün Seri Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Belirtiniz.)

13. Advers Reaksiyonun Tedavisi: (Tedavi için kullanılan ilaçlar, kullanım tarih (gün/ay/yıl) leriyle birlikte)

D. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER

1. Adı, Soyadı:	2. Meslek: 3. Tel. No:
4. Adresi:	5. Faks: 6. E-posta:
7. İmza:	8. Rapor firmaya da bildirildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
9. Rapor Tarihi:	10. Rapor tipi: ☐ İlk ☐ Takip Kayıt no:

E. RUHSAT/İZİN SAHİBİNE AİT BİLGİLER (Yalnızca ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulacaktır):

1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı:	1a. İletişim Bilgileri: Tel: Faks: Adres:
2. Farmakovijilans Yetkilisi/Vekilinin Adı ve Soyadı:	2a. Tel: Faks: E-posta.
2b. Adresi:	2c. İmzası:
3. Ruhsat/İzin Sahibinin Rapor Numarası:	
4. 4.Ruhsat/İzin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:	
5.Raporun TÜFAM'a Bildirilme Tarihi:	
6. Rapor tipi: ☐ İlk ☐ Takip	

E-posta: tufam@titck.gov.tr ; Faks: 0(312) 218 35 99; Tel:0(312) 218 30 00; Formu mümkün olduğunca tam doldurunuz. Forma sayfa ekleyebilirsiniz.

9.2. İlaç Yan etkisi Bildirim Formu

Ek-1

İLAÇ YAN ETKİSİ BİLDİRİM FORMU

(Bu Form Hasta ve Hasta Yakınları İçindir)

Lütfen * işaretli tüm bölümleri doldurun ve mümkün olduğunca fazla bilgi vermeye çalışın!

1 Yan etkiyi yaşayan kişiye ait bilgiler:

Adı Soyadı ya da ad-soyad baş harfleri: ☐ **Kadın** ☐ **Erkek**

***Yaşı ya da doğum tarihi:** **Boyu:** **Kilosu:**

Diğer bilgiler (Hastanın tıbbi öyküsü, şeker hastalığı, yüksek tansiyon, alerji gibi hastalıkları var mı, hasta gebe mi, gebe ise son adet tarihi bilgileri vb.):

2 Yan etki hakkındaki bilgiler:

***Yaşanan yan etkiyi ve nasıl meydana geldiğini tanımlayın** (bu alan yeterli gelmediği takdirde forma sayfa ilave edebilirsiniz)_____
_____
_____
_____
_____
_____

Ne zaman başladı? (tam tarih bilinmiyorsa yan etkinin ilaç kullanımına başlandıktan ne kadar süre sonra ortaya çıktığını yazabilirsiniz) :

***Yan etki hastanın yaşamını nasıl etkiledi?** (Lütfen uygun olan seçeneğin kutucuğunu işaretleyin)

☐ Hafif ☐ Rahatsız edici, ancak günlük yaşamı etkilemedi ☐ Günlük yaşamı etkiledi

☐ Hastaneye yatışa sebep oldu ☐ Kalıcı sakatlığa neden oldu ☐ Doğumsal bir kusura neden oldu

☐ Çok ciddi bir hastalığa sebep oldu ☐ Ölümle sonuçlandı ☐ Diğer _____

***Yan etkiyi yaşayan kişinin şimdiki durumu nasıl?**

☐ Yan etki tamamen düzeldi/iyileşti ☐ İyileşiyor ☐ Belirtiler devam ediyor/iyileşmedi

☐ Hastalığı şiddetlendi ☐ Öldü ☐ Diğer _____

Daha fazla bilgi verebilir misiniz? Örneğin hasta yan etkinin tedavisi için başka ilaçlar kullandı mı? Yan etki nedeniyle ilacı almayı bıraktı mı?

* İşaretli tüm bölümleri doldurduğunuzdan emin olun. Lütfen sayfayı çevirin ⇨

3 Yan etkiye yol açtığından şüphe edilen ilaç hakkındaki bilgiler:

Yan etkiye sebep olduğundan şüphe ettiğiniz ilaç hakkında bilgi veriniz.

***İlacın Adı:**

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi: Bitiş tarihi:

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Eş zamanlı olarak kullanılan başka ilaçlar var mı? Varsa lütfen bu ilaçlar hakkında da bilgi veriniz. Birden çok ilaç için bilgi vermek isterseniz sayfa ilave edebilirsiniz. Kullanılan bitkisel ürün ya da alternatif tedaviler varsa bunlarla ilgili detayları da lütfen belirtiniz.

Diğer ilacın adı:

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) **:**

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi: Bitiş tarihi:

Bu ilacın da raporladığınız yan etkiye sebep olabileceğini düşünüyormusunuz (lütfen uygun kutucuğu işaretleyin) ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Belki

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır

4 Yan etkiyi raporlayan kişi hakkındaki bilgiler:

Gerektiğinde ilave bilgi sağlamak için iletişim bilgilerinizi vermeniz bizim için önemlidir!

*Adı Soyadı:

Telefon: e-posta adresi:

*Adres:

Doktorunuzun adı soyadı adresi ya da çalıştığı kurum (isteğe bağlı):

Daha detaylı tıbbi bilgiye ihtiyaç duymamız halinde doktorunuzla iletişime geçmemizi onaylıyor musunuz? ☐ Evet ☐ Hayır

Formu doldurduğunuz için teşekkür ederiz. Formu merkezimize faks, e-posta ya da posta yoluyla ulaştırabilirsiniz.
Adres: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Söğütözü Mahallesi 2176. Sokak No:5 Kat: 8
Faks: 0 312 218 35 99 e-posta: tufam@titck.gov.tr
Sorularınız ve bildirimleriniz için 0 800 314 00 08 nolu ücretsiz hattımızdan TÜFAM'a ulaşabilirsiniz.

9.3. CIOMS Formu

Ek-3

CIOMS SINGLE CASE REPORT FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1 a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2 a. AGE Years	3. SEX	4 - 6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 - 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										☐PATIENT DIED ☐INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALI-SATION ☐INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY ☐LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? YES☐NO☐NA☐
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER RE-IN-TRODUCTION? YES☐NO☐ NA☐
17. INDICATIONS FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

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

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24 a. NAME AND ADRESS OF MANUFACTURER		
	24 b. MFR CONTROL NO.	
24 c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24 d. REPORT SOURCE STUDY☐ LITERATURE☐ HEALTH PROFESSIONAL☐	
DATE OF THIS REPORT	25 a. REPORT TYPE INITIAL☐ FOLLOW UP☐	

9.4. İngiltere Sarı Kart Bildirim Formu

Ek-4

Confidential

Yellow Card

Use blue or black ink. Complete all the lines marked with ✳ and give as much other information as you can

1. About the suspected side effect

✳ **What were the symptoms of the suspected side effect, and how did it happen?**
If there isn't enough space here, attach an extra sheet of paper.

How bad was the suspected side effect? Tick the box that best describes how bad the symptoms were.

✳ ☐ Mild
☐ Bad enough to affect everyday activities
☐ Bad enough to be admitted to hospital
☐ Caused death
☐ Unpleasant, but did not affect everyday activities
☐ Bad enough to see doctor
☐ Caused very serious illness
☐ Other

When did the side effect start?

How is the person feeling now? Tick the box that best describes whether the person still has symptoms of the suspected side effect.

✳ ☐ Better (no more symptoms) ☐ Getting better ☐ Still has symptoms ☐ More seriously ill ☐ Died ☐ Other

Can you give any more details? For example, did the person take or receive any other treatment for the symptoms? Did they stop taking the medicine as a result of the side effect?

Was there a mistake in how the medicine was given or taken?

2. About the person who had the suspected side effect

Who had the suspected side effect?

✳ ☐ You ☐ Your child ☐ Someone else

Is the patient pregnant?

☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ N/A

Information about the person Supply as much information as you can, even if you prefer not give a name.

First name or initials _____ Family name _____ ☐ Male ☐ Female

✳ Age _____ weight _____ ☐ kg ☐ stones/pounds Height _____ ☐ metres ☐ feet/inches

Any other relevant information? For example, does the patient have any medical conditions or allergies? If the patient is pregnant, please provide the estimated due date and as much information as you can about this and any previous pregnancies.

Make sure you have completed all the lines marked ✳

Please turn over ➔

Confidential

Yellow Card

Use blue or black ink. Complete all the lines marked with ✳ and give as much other information as you can

1. About the suspected side effect

✳ **What were the symptoms of the suspected side effect, and how did it happen?**
If there isn't enough space here, attach an extra sheet of paper.

How bad was the suspected side effect? Tick the box that best describes how bad the symptoms were.

✳ ☐ Mild
☐ Bad enough to affect everyday activities
☐ Bad enough to be admitted to hospital
☐ Caused death
☐ Unpleasant, but did not affect everyday activities
☐ Bad enough to see doctor
☐ Caused very serious illness
☐ Other _____

When did the side effect start? _____

How is the person feeling now? Tick the box that best describes whether the person still has symptoms of the suspected side effect.

✳ ☐ Better (no more symptoms) ☐ Getting better ☐ Still has symptoms ☐ More seriously ill ☐ Died ☐ Other

Can you give any more details? For example, did the person take or receive any other treatment for the symptoms? Did they stop taking the medicine as a result of the side effect?

Was there a mistake in how the medicine was given or taken?

2. About the person who had the suspected side effect

Who had the suspected side effect?

✳ ☐ You ☐ Your child ☐ Someone else

Is the patient pregnant?

☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ N/A

Information about the person Supply as much information as you can, even if you prefer not give a name.

First name or initials _____ Family name _____ ☐ Male ☐ Female

✳ Age _____ weight _____ ☐ kg ☐ stones/pounds Height _____ ☐ metres ☐ feet/inches

Any other relevant information? For example, does the patient have any medical conditions or allergies? If the patient is pregnant, please provide the estimated due date and as much information as you can about this and any previous pregnancies.

Make sure you have completed all the lines marked ✳

Please turn over ➔

10. ETİK KURUL ONAYI

E-İmzalıdır

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 10840098-604.01.01-E.5619 17/02/2018
Konu : Etik Kurulu Kararı

Sayın Emine İKİNCİ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Advers Etki Sebebiyle Pazardan Toplatılan İlaçlar" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-Imza Kanununa gore Prof. Dr. Hanefi OZBEK tarafindan 17.02.2018 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrağınızı https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza linkinden AB3B2755X7 kodu ile dogrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Advers Etki Sebebiyle Pazardan Toplatılan İlaçlar			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Emine İKİNCİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
Değerlendirilen Belgeler	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	29.01. 2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	29.01.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	**Karar No: 123**	**Tarih: 14/02/2018**		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna **"oybirliği"** ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇIŞIK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	EMİNE	**Soyadı**	İKİNCİ ÇOKAY
Doğum Yeri	TEKİRDAĞ	**Doğum Tarihi**	01.01.1992
Uyruğu	TC	**TC Kimlik No**	
E-mail	emineikinci@gmail.com	**Tel**	05439051992

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2016
Lise	TEKİRDAĞ ANADOLU ÖĞRETMEN LİSESİ	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1. Farmakovijilans Uzmanı	DeltaPV İlaç Danışmanlık Sağlık Ürün ve Hizmet A.Ş.	2017-2019
2. Hastane Eczacısı	Acıbadem Taksim Hastanesi	2016-2016
3.		

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	66	51	60
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
WINDOWS	İYİ
OFFICE (WORD, EXCEL, POWER POINT)	İYİ

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin