



# Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

## Archives Medical Review Journal

### YORUM / COMMENTARY

## Yeni Çıkan İlaçların Güvenlik (Farmakovijilans) Açısından İzlenmesinin Önemi

### Importance of Monitoring New Drugs in Terms of Security (Pharmacovigilance)

Yusuf Karataş<sup>1</sup>, Aykut Pelit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Farmakovijilans: Farmakovijilans (FV), advers etkilerin veya herhangi bir diğer uyuşturucuyla ilgili sorunun tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine ilişkin bilimsel faaliyetler olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1961 yılında tespit edilen talidomid faciasına tepki olarak Uluslararası İlaç İzleme Programı'nı kurdu. DSÖ, Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi olan Uppsala ile birlikte, FV'ı tüm dünya ülkelerinde tanıtma programı gerçekleştirdi. 2010 sonunda 134 ülke DSÖ FV programına dahil oldu. FV'nın amacı, ilaçların kullanımı ile ilgili olarak hasta bakımını ve hasta güvenliğini arttırmaktır ve ilaçların risk-yarar profilinin etkili bir şekilde değerlendirilmesi için güvenilir, kanıta dayalı bilgiler sağlayarak halk sağlığı programlarını desteklemektir<sup>1</sup>. Tüm dünya ülkelerinde örgütlenme çalışmaları yapılırken, Ülkemizde Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) altında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bağlı olarak faaliyetlerini sürdürmektedir.

TÜFAM; ilaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması faaliyetlerinin temelini oluşturmaktadır. Bu amaçla yürütülen faaliyetler aşağıdaki gibi



sıralanabilir:

1. Advers reaksiyonların izlenmesi, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzleme Merkezine bildirilmesi
2. Dünya sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerinin incelenerek ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıların takip edilmesi, ruhsat sahipleri tarafından yapılan güvenlilik ile ilgili başvuruların incelenmesi, bu veriler doğrultusunda yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması ve ülkemizde ruhsatlı/ruhsat başvurusu olan ilaçlar için gerekli tedbirlerin alınarak riski en aza indirmeye yönelik işlemlerin yapılması
3. Risk yönetim planlarının (RYP) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması
4. Ek izlemeye tabi ilaçlar listesinin oluşturulması
5. Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması
6. Farmakovijilans sisteminin en iyi şekilde yürütülebilmesi için sağlık mesleği mensuplarının spontan bildirimini teşvik edici gerekli tedbirlerin alınması
7. Farmakovijilans konusunda eğitim programlarını düzenlenmesi
8. -Ruhsat sahiplerinin ve ilgili ulusal/uluslararası kuruluşların alınan tedbirlerden haberdar edilmesi
9. Gerektiğinde Bilimsel Danışma Kurulları ile irtibat hâlinde çalışılması ve diğer dairelerle işbirliği ve koordinasyonun sağlanmasıdır<sup>2</sup>.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Yeni ilaçlarla ilgili onay kararlarını verirken, pazar öncesi ilaç testleri ve klinik araştırmalarda toplanan verileri kullanarak yeni ilaçların risklerini ve faydalarını değerlendirerek güvenli ve etkili olmasını sağlamaktan sorumludur. FDA onayı için temel teşkil eden önemli çalışmaların büyük çoğunluğu 6 ay veya daha az takibi ile 1000'den az hasta ile sınırlı kalmaktadır. Uzun vadeli ciddi güvenlik risklerini tespit edebilmek amacıyla piyasaya çıkan yeni ilaçların, daha büyük hasta gruplarında ve pazarlama sonrası döneminde daha uzun süreli takibi durumunda ortaya çıkabilir<sup>3,4</sup>.

2001-2010 yılları arası yapılmış bir çalışmada FDA onayı almış 222 yeni ilaçtan % 32'sinde yani 71 ilaçta ruhsat sonrası 2017 yılına kadar yeni güvenlik (Farmakovijilans) sorunları ortaya çıkmıştır. 2001-2010 yılları FDA onayı alıp piyasaya çıkmış 71 ilacın güvenlik (farmakovijilans) sorunları Tablolarda gösterilmiştir<sup>4</sup>. Tablolarda gösterilen bazı ifadelerin anlaşılması önemlidir. FDA onay tarihi (Therapeutic Approval Date): Hayvan deneyleri, sağlıklı insanlarda ve hastalarda güvenlik ve etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar aşamasından sonra, FDA ilaç şirketi için

bu tür çalışmaların sonuçlarını gözden geçirerek onay tarihi anlamına gelir. Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri (Postmarketing Safety Communication FDA tarafından onay alındıktan sonrasında pazarlama sonrası, bir ilaç reçeteye yazıldığında, kullanılmaya başladığında bu ilaç için gözlemlenmeyen ya da tanınmayan herhangi bir problemin veya güvenlik sorunlarının toplanması veya üretim hatalarının değerlendirilme bilgileridir. Siyah Kutu Uyarısı (Black Boxed Warning): Siyah kutu uyarısı FDA tarafından reçete ile satılan ilaçlara konulan en sert uyarı şeklidir. Siyah çerçeveli kutu içindeki bu uyarılar, bir ilacın hastaneye yatırma hatta, ölümcül de olabilecek çok ciddi yan etkilere sahip olabileceğini gösterir. İlacın piyasadan çekilmesi (Drug Withdrawal): Nadir durumlarda, FDA bir ilacın ilaç tedavisi ile risk dengesi karşılaştırarak artık pazarlanmayacak durumda olduğu durumlarda ilacın piyasadan çekilmesi durumu anlaşılır<sup>5</sup>.

**Tablo 1. Dermatolojik, kas-iskelet sistemi ilaçları ve antikorlar**

	<sup>1</sup> FDA onay tarihi	<sup>1</sup> Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	<sup>1</sup> Siyah kutu uyarısı	<sup>1</sup> İlacın piyasadan çekilmesi
Valdekoksisib	2002	-	2005 başı	2005 sonu
Pimesirolimus	2002	-	-	2006
Adalimumab	2003	2011, 2012	2010	-
İbandronat	2003 başı	2008, 2010 sonu	-	-
Efalizumab	2003 sonu	-	2008 sonu	2009 başı
Golimimumab	2009 başı	-2011 sonu	2010	-
Peglotikaz	2010 sonu	-	2016 sonu	-

**Tablo 2. Hematoloji ve kanser ilaçları**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Alemtuzumab	2001 başı	-	2015	-
Zoledronik Asit	2001 sonu	2008, 2010 sonu, 2011 sonu	-	-
Darbepoetin alfa	2001 sonu	2011 ortası	2007, 2008	-
İbritumomab	2002 başı	-	2005 sonu	-
Setuksimab	2004	-	2006	-
Lenalidomid	2006	2012 başı	2014 ortası	-
Sunitinib	2006	-	2010 ortası	-
Dasatinib	2006 ortası	2012	-	-

Lapatinib	2007 başı	-	2008 ortası	-
Eltrombopag	2009 başı	-	2014	-
Ofatumumab	2009 sonu	-	2013 sonu	-

**Tablo 3. Kardiyovasküler, diyabet ve hiperlipidemi ilaçları**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Olmesartan	2002 başı	2013 ortası	-	-
Rosuvastatin	2003 sonu	2005, 2012	-	-
Eksetanid	2006 başı	2007 sonu	-	-
Sitagliptin	2006 sonu	2015 sonu	-	-
Aliskiren	2008 başı	2012 başı	-	-
Dronedaron	2009 ortası	2011	2012	-
Saksagliptin	2009 ortası	2015 sonu, 2016	-	-
Dabigatran	2010 sonu	2013	2014 ve 2015 başı	-

**Tablo 4. Genitoüriner ve renal ilaçlar**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Drospirenon;etinil estradiol	2002 başı	2012 başı	-	-
Norelgestromin;etinil estradiol	2002	2008	2011	-
İkodekstrin	2003	-	2009 başı	-
Vardenafil	2003 sonu	2007 sonu	-	-
Tadalafil	2003 sonu	2007 sonu	-	-

**Tablo 5. Enfeksiyon hastalıklarında kullanılan ilaçlar**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Tenofovir disop. fumarat	2001 sonu	-	2004 ortası	-
Gemifloksasin	2002	2013 ve 2016 ortası	2008 sonu ve	-

		-	2016 ortası	-
Emtrisitabin	2003	2010 ortası	2005 ortası	-
Daptomisin	2003 başı	2006 ortası	-	-
Telitromisin	2004 başı	2010 ortası	2007	-
Tigesiklin	2005 ortası	-	2013 sonu	-
Tipranavir	2005 ortası	2009 başı	2006 ortası	-
Darunavir	2006 ortası	2014	-	-
Doripenem	2007 sonu	-	-	-
Telavansin	2009 sonu		2013 ortası	-

**Tablo 6. Nörolojik ilaçlar**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Almotriptan	2001 başı	2006 ortası	-	-
Frovatriptan	2002	2006 ortası	-	-
Eletriptan	2003	2006 ortası	-	-
Natalizumab	2005	-	2006 ortası	-
Pregabalin	2005	2009	-	-
Dalfampridin	2010	2012 ortası	-	-
Fingolimod	2010 sonu	2012 ve 2016 ortası	-	-

**Tablo 7. Psikiyatrik ilaçlar**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Ziprasidon	2001	2011, 2015	2005 ortası	-
Na oksibat	2002 ortası	2013	-	-
Aripiprazol	2002 sonu	2011-2016 başı	2006, 2008	
Atomoksetin	2002 sonu	-	2006	
Duloksetin	2004 ortası	2006 ortası	2005 başı	
Eszopiklon	2004 sonu	2007 ve 2014 başı	-	
Ramelteon	2005 ortası	2007 başı	-	
Vareniklin	2006 başı	2008, 2011 ve 2015	-	
Lisdksametamfetamin	2007 başı	2014	-	

Lurasidon	2010 sonu		2013 ortası	
-----------	-----------	--	-------------	--

**Tablo 8. Diğer ilaçlar**

	FDA onay tarihi	Pazarlama sonrası güvenlik bilgileri	Siyah kutu uyarısı	İlacın piyasadan çekilmesi
Formoterol	2001	2006 başı	2006 ortası	-
Tegaserod	2002 ortası	-	-	2007 başı
Laronidaz	2003 başı	-	2008 başı	-
Omalizumab	2003 ortası	-	2007 ortası	-
Pentetat zinc trisodyum	2004 ortası	-	2013 başı	-
Pentetat calcium trisodyum				-
Deferasiroks	2004 ortası	-	2013 başı	-
Alglukosidaz alfa	2005 sonu	-	2010 başı	-
Sertolizumab pegol	2006 başı	-	2008 sonu	-
Alvimopan				-
Tapentadol	2008 başı	2011 sonu	2010 başı	-
Tolvaptan	2008 başı	-	2014 başı	-
Kollagenaz	2009 2009 ortası 2010	2017 başı 2013 ortası -	2017 sonu - 2014 başı	- - -

Yukarıda anılan nedenlerle güvenlik açısından piyasaya çıkan ilaçların uzun vadede değerlendirilip izleme alınması çok büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Pharmacovigilance. Available from [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/). Accessed 08.02.2018.
2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Framakovijilans. Available from <http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans>. Accessed 08.02.2018.
3. Institute of Medicine. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public. Washington, DC, National Academies Press, 2006.
4. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. JAMA. 2014;311:368-77.

5. U.S. Food and Drug Administration. A Guide to Drug Safety terms at FDA. FDA Consumer Health Information. November 2012:1-3.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Aykut Pelit  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı,  
Adana , Turkey  
e-mail: apelit@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 13.03.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 15.04.2018