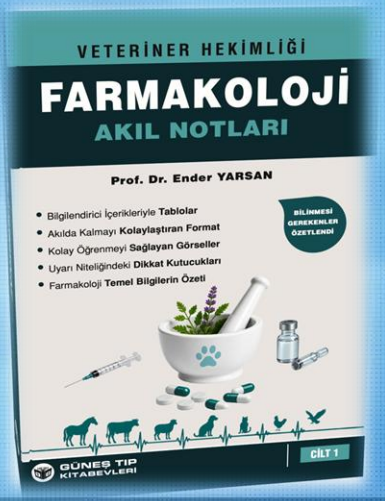
FARMAKOVİJİLANS

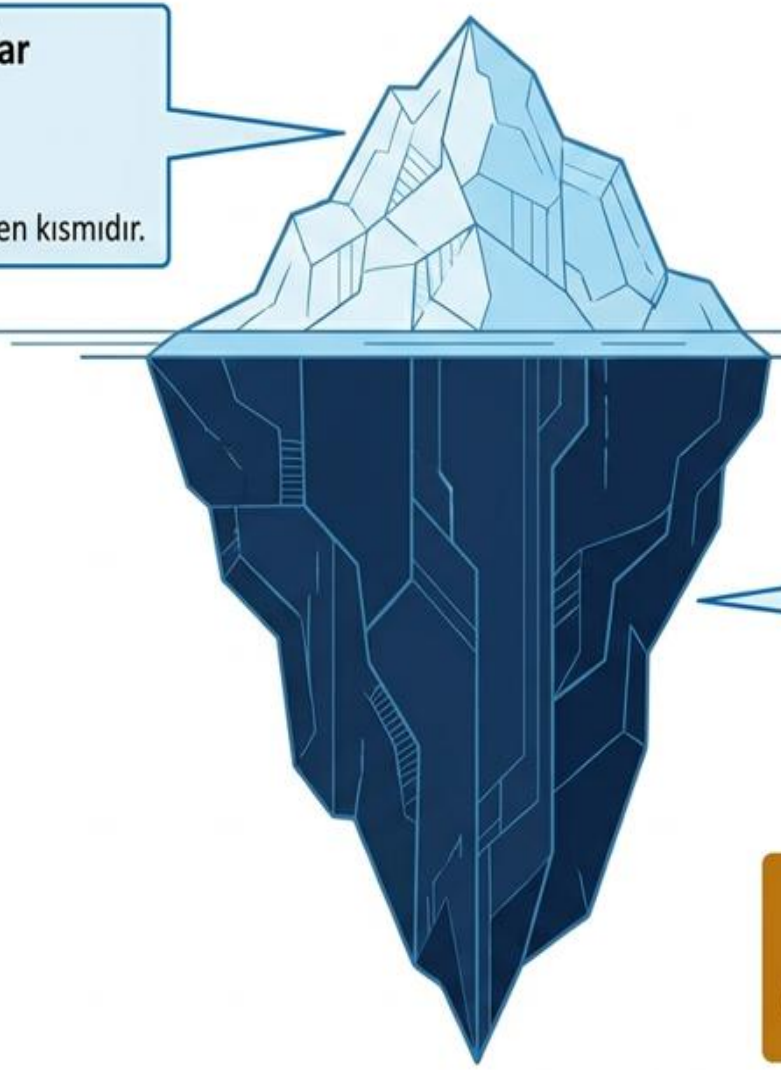


Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Farmakovijilans

Faz 1-3 Klinik Çalışmalar
- Sınırlı popülasyon
- Kontrollü ortam
- Bilinen etkiler
- Sadece buzdağının görünen kısmıdır.

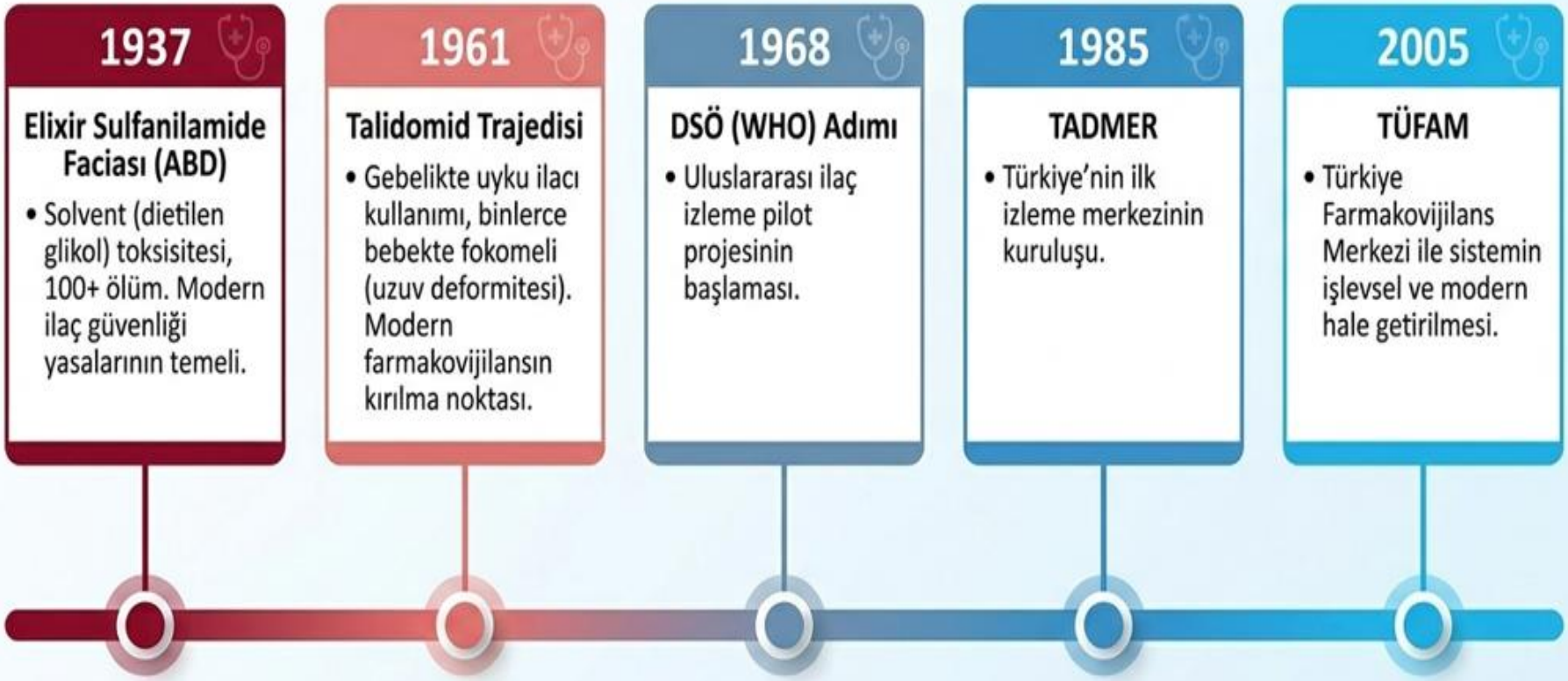


Faz 4: Ruhsat Sonrası Gerçek Dünya (Farmakovijilans)
- Geniş popülasyon
- Tür/ırk/yaş farklılıkları
- Nadir veya beklenmeyen advers etkiler
- İlaç-ilaç etkileşimleri.

Bir ilacın güvenlilik profili, ruhsat aldığı an eksiksiz olamaz. Gerçek güvenlik sahadaki klinik kullanımla şekillenir.

Farmakovijilans

Trajediden Sisteme



Farmakovijilans

İstenmeyen etkilerin, olumsuz olayların ve antibiyotik direnci gibi tedavi başarısızlıklarının izlenmesi.

Dramatik Ekotoksisite Örneği: Pakistan ve Hindistan'da ölen hayvan leşlerindeki Diklofenak (NSAİİ) kalıntıları, akbaba popülasyonlarının toplu çöküşüne yol açmıştır.



Atıklar ve dışkı yoluyla doğaya karışan metabolitler.

Mesleki maruziyet (hekim/hasta sahibi) ve hayvansal gıdalardaki kalıntılar (alerji, kanserojen etki).

Farmakovijilans

Temel Terminoloji: Olay vs. Reaksiyon

Olumsuz Olay
(Adverse Event - AE)



İlaç kullanımı sırasında ortaya çıkan, ancak ilaçla nedensel ilişkisi kanıtlanmamış her türlü klinik elverişsiz durum (Korelasyon).

Advers Reaksiyon
(Adverse Drug Reaction - ADR)



İlacın profilaksi, tanı veya tedavi amacıyla normal dozlarında ortaya çıkan, zararlı ve amaçlanmamış yanıttır. İlaç ile olay arasında "nedensel ilişki" şüphesi vardır (Kozalite).

Farmakovijilans

Advers Reaksiyon Sınıflandırma Matrisi: Tip A - C

Sınıf	Reaksiyon Tipi	Özellik (Doza Bağımlılık/Öngörülebilirlik)	Mekanizma & Klinik Örnek
Tip A (Arttırılmış Etki)	Farmakolojik uzantı	Öngörülebilir / Doza Bağımlı (%80)	Doz azaltıldığında düzelir. Örnek: Antihistaminiklerin sedasyon yapması.
Tip B (İdiyosinkratik)	Beklenmeyen yanıt	Öngörülemez / Dozdan Bağımsız	Alerjik/Genetik. Ciddi ve ölümcül olabilir. Örnek: Kloramfenikole bağlı aplastik anemi, beta-laktam döküntüleri.
Tip C (Kimyasal/Kronik)	Kümülatif etki	Uzun süreli kullanıma bağlı	Kronik maruziyet ve birikim. Örnek: Uzun süreli NSAİİ kullanımına bağlı nefropatiler.

Farmakovijilans

Advers Reaksiyon Sınıflandırma Matrisi: Tip D - F

Sınıf	Reaksiyon Tipi	Özellik (Doza Bağımlılık/Öngörülebilirlik)	Mekanizma & Klinik Örnek
Tip D (Gecikmiş Etki)	Gecikmiş	Aylarca/yıllarca sonra ortaya çıkar	Kanserojenik veya teratojenik. Örnek: Talidomid faciasındaki fokomeli.
Tip E (Kesilme Reaksiyonu)	Tedavi Sonu	Yoksunluk sendromu	İlacın aniden kesilmesi. Örnek: Antiepileptiklerin hızlı bırakılması sonucu tetiklenen nöbetler.
Tip F (Tedavi Başarısızlığı)	Beklenen etkinin görülmemesi	Prospektüse uygun kullanıma rağmen	Kritik Uyarı: Veteriner farmakovijilansta antibiyotik direnci gelişiminin en erken sinyalidir. Raporlanması zorunludur.

Farmakovijilans

Kritik Tür ve Irk Duyarlılıkları

Patient Profile



Kedi

Metabolik Açık

Glukuronid konjugasyon kapasitesi eksikliği

Klinik Sonuç

Parasetamol gibi ilaçların ölümcül toksisitesi

Patient Profile



Collie Irkı Köpekler

Genetik Açık

P-glikoprotein eksikliği (MDR1 gen mutasyonu)

Klinik Sonuç

İvermektin gibi makrosiklik laktonlara karşı yüksek nörotoksisite hassasiyeti

Dar Terapötik İndeks: Digoksin, fenitoin veya aminoglikozidler gibi dar terapötik aralığa sahip ilaçlarda tür farklılıkları doğrudan ölümcül ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açar. Terapötik izlem şarttır.

Farmakovijilans

Spontan Bildirim ve Sinyal Döngüsü

Regülasyon Aksiyonu
KÜB güncellemesi, uyarı eklenmesi veya ilacın piyasadan çekilmesi.

Risk Değerlendirmesi
Yarar/Risk dengesinin analiz edilmesi.



Klinik Gözlem
Veteriner hekimin sahada advers reaksiyonu veya tedavi başarısızlığını tespit etmesi.

Sinyal Tespiti
Veri madenciliği ile ilaç ve olay arasındaki nedensellik hipotezinin (sinyalin) kurulması.

Spontan Bildirim
Verinin elektronik sistem üzerinden bildirilmesi (Hızlandırılmış raporlar 30 gün içinde).

Farmakovijilans

Türkiye'de Veteriner Farmakovijilans Ekosistemi

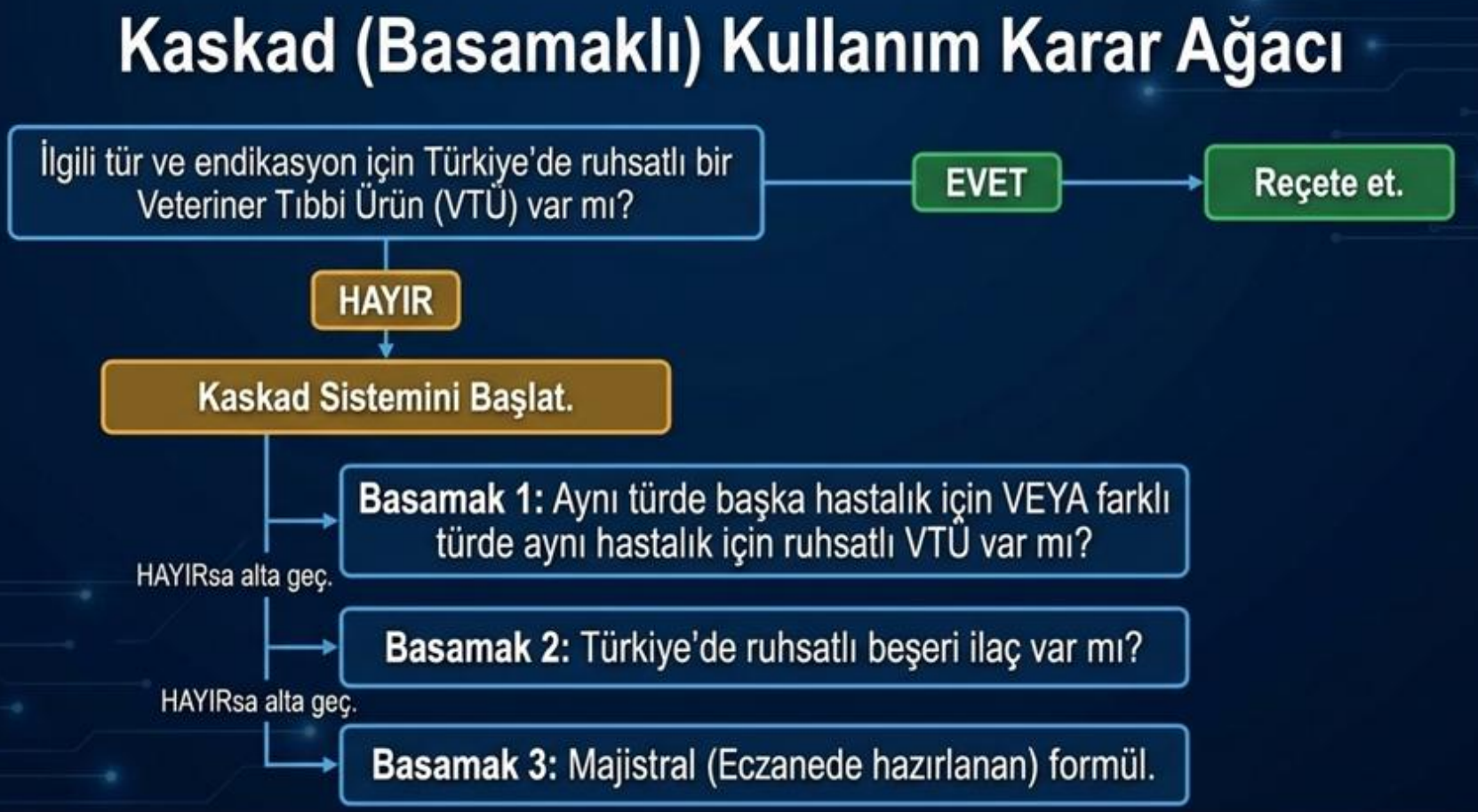


- Beşeri ilaçlardan bağımsız, gıda güvenliği gıda güvenliği ve tür farklılıkları nedeniyle dikey bir yapılanma.

Geçerli Bir Bildirimin 4 Altın Şartı

1. Tanımlanabilir raportör.
2. Tanımlanabilir hayvan (en azından tür) veya insan.
3. Tanımlanabilir şüpheli veteriner tıbbi ürün.
4. Advers olay veya belirtinin net tanımı.

Farmakovijilans



Kaskad kullanımı tamamen hekimin "kişisel sorumluluğundadır'. Risk-yarar analizi ve ekstra-label (etiket dışı) risk yönetimi hekime aittir.

Farmakovijilans

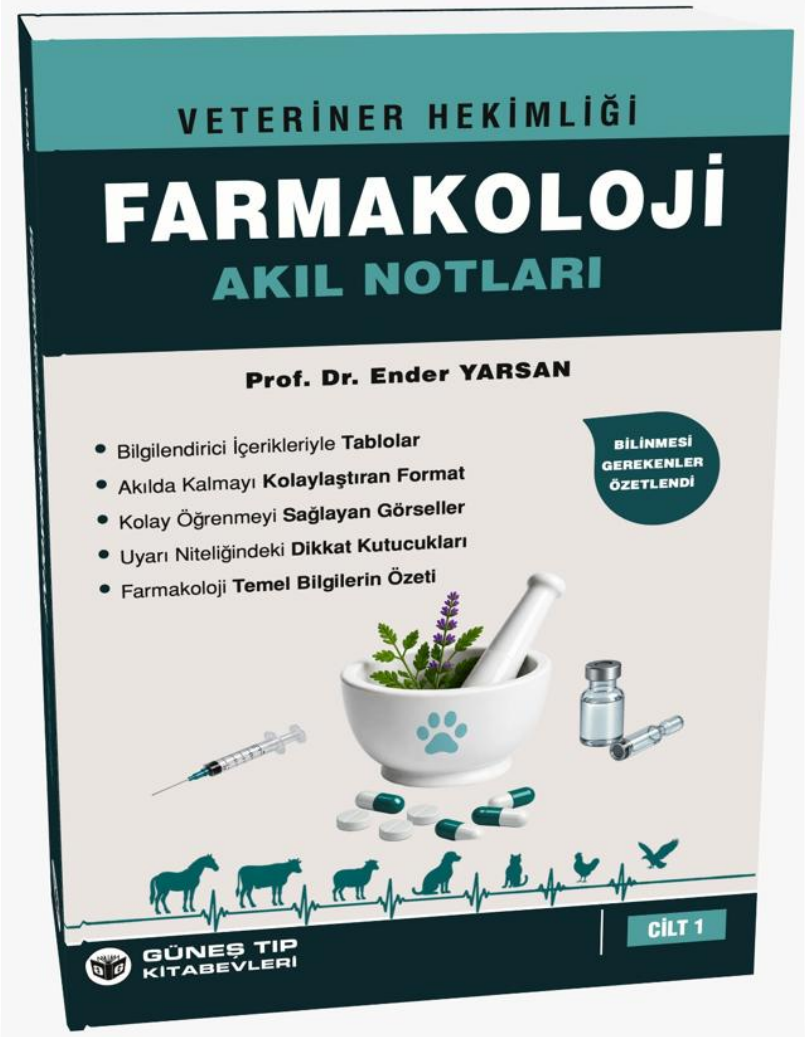
Kayıt Tutma ve Hukuki Savunma Zırhı

- [x] Hayvanın tam kimliği ve tür/ırk bilgisi.
- [x] Kullanılan ilacın tam adı.
- [x] Üretim Seri (Batch) Numarası (Geriye dönük izlenebilirlik için kritik).
- [x] Uygulanan kesin doz ve uygulama yolu.
- [x] Tedavinin süresi.
- [x] Gıda değeri olan hayvanlar için belirlenen Arınma Süresi.



Kayıtlar, şüpheli advers olaylarda nedensellik değerlendirmesi (kozalite) yapılabilmesi için tek yasal dayanağınızdır.

Sağlıklı Hayvan - Sağlıklı Gıda - Sağlıklı Toplum



YARSAN

Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi