

26 Ocak 2009

İL AÇ VE
ECZACILIK
GENEL
MÜDÜRLÜĞÜ

FARMAKOVİJİLAN S DENETİM KILAVUZU

Türkiye Farmakovijilans Merkezi

FARMAKOVİJİLAN S DENETİMLERİ.....	3
1. Denetim Çeşitleri.....	3
a) Rutin denetimler	3
b) Hedefli Denetimler	3
c) Farmakovijilans Sistem Denetimleri	4
d) Ürüne-özel Denetimler	4
e) Sözleşmeli kuruluşların denetimi	4
f) Duyurulmayan denetimler	4
2. Denetimin Prosedürü	4
2.1 Farmakovijilans Denetimine Hazırlık	4
2.1.1 Farmakovijilans Sistem Özeti (FSÖ) Belgesi	4
2.1.2 Denetim planı	5
2.2 Farmakovijilans Denetiminin Yürütülmesi	5
2.2.1 Açılış Toplantısı	5
2.2.2 Denetimin yürütülmesi/bilgi toplama ve gözlemlerin kaydedilmesi	5
a) Yasal ve idari konular	5
b) Organizasyonun yapısı	6
d) Diğer bölümlerden elde edilen güvenilirlik bilgileri: Kalite kusurları/Tıbbi bilgiler, Yasal bilgiler, vb.....	7
e) Veri/belgelerin gözden geçirilmesi	8
e) Denetim sürecindeki gözlemlerin kaydedilmesi	8
2.2.3 Denetim Kapanış Toplantısı	9
2.3 Denetim raporu hazırlanması.....	9
2.4 Denetim Bulgularının Takibi.....	9
3. İdari Önlemler ve Yaptırımlar	9
EK-1 FARMAKOVİJİLAN SİSTEM ÖZETİ (FSÖ) BELGESİ	11
EK-2 DENETİM RAPORUNUN FORMATI.....	21
EK-3 DENETİM GENEL BİLGİLERİNİN FORMATI.....	22
EK-4 FARMAKOVİJİLAN S ÖZET RAPORUNUN FORMATI	25
EK-5 DENETİM BULGULARININ SINIFLANDIRILMASI	26

FARMAKOVİJİLANS DENETİMLERİ

Farmakovijilans denetimleri 22 Mart 2005 tarihli ve 25763 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” hükümlerine göre yürütülür.

Farmakovijilans denetimleri ruhsat sahibinin farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerine uygun davranmasını sağlamak ve uyuncunu kolaylaştırmak amacıyla İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından yapılır. Denetimler rutin olarak yapılacağı gibi uyumsuzluğundan şüphe edilen durumlarda da yapılması mümkündür. Denetimde elde edilen sonuçlar ruhsat sahibine verilir ve kendisine bulgular üzerinde görüş bildirme fırsatı tanınır. Denetim sonuçları ruhsat sahibinin uyuncunu düzeltmesine yardımcı olmak için kullanılabilir gibi yaptırım amacıyla da kullanılabilir. Bu denetimlerin programlanması ve uygulanması, rutin programlar çerçevesinde ve/veya risk analizi kriterlerine göre yürütülecektir.

1. Denetim Çeşitleri

a) Rutin denetimler

Rutin denetimler Bakanlığın belirleyeceği zaman aralıklarında yapılır.

b) Hedefli Denetimler

Aşağıdaki hususlardan biri veya daha fazlası ortaya çıktığında, hedefli denetimlere gerek duyulabilir:

- Bir ürünün güvenliliği veya gerçek bir uyumsuzluk gibi belli endişeler ile ilişkili olmayan denetim tetikleyicilerinin ortaya çıkması durumlarında, örneğin:
 - Ruhsat sahibinin daha önceden denetlenmemiş olması,
 - Ruhsat sahibinin ilk defa bir ürününü pazara vermesi,
 - Ruhsat sahibinin yakın zamanda başka bir firmayla birleşme veya satın alma/alınma süreci geçirmiş olması,
 - Ruhsat sahibinin sisteminde önemli değişiklik yapmış olması (örneğin: Yeni veri tabanı kurulması, raporlama faaliyetlerinin sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşlarına devredilmesi).
- Bir ürünün güvenliliği veya gerçek bir uyumsuzluk gibi belli endişeler ile ilişkili olan aşağıda belirlenen önemli sorunlar denetimi gerekli kılar:
 - Ruhsat verildiği dönemde tespit edilmiş olan ve ürünün güvenliliğinin izlenmesi için önerilmiş takip önlemlerinin veya belli başlı yükümlülüklerin yerine getirilmemesi veya yürütmede gecikmelerin olması,
 - Hızlandırılmış raporlama veya periyodik raporlamada gecikmelerin olması,
 - Eksik raporlama yapılması,
 - Eksik veya kötü kalitede Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) sunulması,
 - Raporlar veya diğer bilgi kaynakları arasında tutarsızlıkların bulunması,
 - Ürünlerin risk-yarar dengesinde değişiklik olması veya bu değişikliğin iletilmemesi,
 - Denetçilerin önceki denetimde elde ettikleri deneyim,
 - İlgili firmaya ait olan ve diğer otoritelerden alınmış bilgiler,
 - Bakanlıktan gelen bilgi taleplerinin karşılanması ile ilgili işlemlerin yetersiz bulunması veya bu taleplerin zamanında yerine getirilmemiş olması,

- o Bakanlığa önceden ya da eş zamanlı haber vermeksizin halkın genelini ilgilendiren farmakovijilansla ilgili sorunlar hakkında halka bilgi verilmesi,
- o Bakanlığa bilgi vermeden veya Bakanlığı yeterince bilgilendirmeden bir ürünün geri çekilmesi.

Yukarıda verilen örnekler ve/veya diğer tetikleyici durumlar, hedefli bir farmakovijilans denetimini gerekli kılar.

c) Farmakovijilans Sistem Denetimleri

Bu tür denetimler sistemlerin, personelin ve fiziki ortamın uygunluğunu ve bunların farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerle uyuncunu incelemek üzere tasarlanır. Bu denetimlerde sistemi test etmek için ürünler örnek olarak kullanılabilir. Bu denetimler rutin veya hedefli olabilir.

d) Ürüne-özel Denetimler

Bu tür denetimler özel olarak belli bir ürüne odaklanır ve genellikle tespit edilmiş bir tetikleyici nedeniyle yapıldığından hedefli denetimlerdir.

e) Sözleşmeli kuruluşların denetimi

Ruhsat sahibi adına veya ruhsat sahibiyle birlikte farmakovijilans etkinliklerinin bir kısmını veya tümünü yürüten sözleşmeli kuruluşlar, ruhsat sahibinin farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerine uygunluğunu destekleme hususundaki yeterliliklerinin kanıtlanması için denetlenebilir.

f) Duyurulmayan denetimler

Denetimler önceden duyurularak yapılabileceği gibi önceden duyurulmadan yapılması da mümkündür.

2. Denetimin Prosedürü

Denetimin prosedürü, denetimin niteliğine (rutin/hedefe yönelik) ve denetim talebinin koşullarına bağlıdır.

2.1 Farmakovijilans Denetimine Hazırlık

Bakanlık firmaya rutin farmakovijilans denetimi yapmayı düşündüğünü belirten bir yazı göndererek, planlama ve hazırlık çalışmalarını kolaylaştırmak için ruhsat sahibinden farmakovijilans sistemini özetleyen ve ekte taslağı yer alan “**Farmakovijilans Sistem Özetini (FSÖ) (Summary of PhV Systems Document)**” hazırlayıp sunmasını talep eder. Ancak duyurulmadan yapılacak denetimlerde FSÖ’ye gerek yoktur.

2.1.1 FSÖ Belgesi

FSÖ’lerin ruhsat sahipleri tarafından hazırlanıp Bakanlığa gönderilmesi için en çok altı haftalık bir süre tanınır. Bazı durumlarda bu süre daha da kısa olabilir. FSÖ kısa ve öz olmalı, mümkünse ekler dışında 25 sayfayı aşmamalıdır. FSÖ’ler her bir denetleyici için ayrı bir nüsha olarak hazırlandıktan sonra basılı olarak ve ayrıca elektronik (e-posta veya CD-ROM) olarak Bakanlığa sunulmalıdır.

Mümkün olduğu takdirde izah etmeyi kolaylaştırmaya yönelik planlar, taslak çizimler ve şemalar kullanılabilir.

FSÖ’de yer alan bazı bölümlerin ruhsat sahibine uygulanamadığı durumlarda ilgili bölüme “uygulanamaz” yazılmalıdır (örneğin: FSÖ’nün eklerinde geçen **Üçüncü Taraflarla Anlaşmalar** bölümünde eğer “Direkt veya indirekt olarak farmakovijilansla ilişkili herhangi bir aktivitenin veya fonksiyonun Türkiye’de ruhsat sahibi dışında yaptırılması” söz konusu değilse buraya “Uygulanamaz” yazılması yeterlidir).

FSÖ belgesinin hazırlanmasında şu hususlara dikkat edilmelidir: Eğer firmada advers etkilerin kaynağına bakılmaksızın tek bir farmakovijilans sistemi varsa tek bir FSÖ hazırlanması uygundur. Eğer firmanın birbirinden farklı farmakovijilans sistemleri varsa birden fazla FSÖ oluşturulması gerekir. Bunun sonucu olarak da ayrı ayrı olan sistemleri denetlemek üzere bir ruhsat sahibine birden fazla denetim yapılabilir.

2.1.2 Denetim planı

FSÖ Bakanlık tarafından incelendikten sonra denetimin kapsam ve amaçları doğrultusunda yapılması planlanan görüşmelerin ana hatlarını içeren denetim planı hazırlanır ve ruhsat sahibine gönderilir. Denetim planında denetim etkinlikleri ayrıntılarıyla açıklanmalıdır. Denetçiler, denetim amaçlarına ulaşabilmek için denetim öncesinde/sırasında bu planda değişiklik yapabilirler.

2.2 Farmakovijilans Denetiminin Yürütülmesi

2.2.1 Açılış Toplantısı

İlk gün denetçilerin ve denetleneceklerin katılacağı bir açılış toplantısı gerçekleştirilir. Burada denetim yöntemi tanıtılmalı ve tartışılmalıdır. Özellikle aşağıdaki noktalar ele alınmalıdır:

- Denetimin amacı ve kapsamı belirtilir,
- Denetçi denetim mevzuatını ana hatları ile anlatır ve denetimin yürütülmesinde kullanılacak yöntem ve prosedürleri açıklar,
- Farmakovijilans denetim planında belirtilen etkinlikler iletilir ve denetçilerle görüşmeye girecek personel belirlenir, denetimin lojistiği sağlanır.
- Denetçilerce istenen kaynak belge ve araçların sağlanmış olduğu bir kez daha doğrulanır,
- Kapanış toplantısının ve ara toplantıların tarih ve saati belirlenir.
- İlgili personel, ruhsat sahibi ve/veya yüklenicilerine ilişkin istenen belgeleri vermelidir.

2.2.2 Denetimin yürütülmesi/bilgi toplama ve gözlemlerin kaydedilmesi

Denetçilere aşağıdaki belgeler sunulmalıdır. Gerektiğinde denetçiler denetimle ilgili başka belgeler de isteyebilirler.

a) Yasal ve idari konular

- Farmakovijilans/ilaç güvenliliği faaliyetlerinden sorumlu taraflara ilişkin belgeler,
- Ruhsat sahibine ait tesisteki İlaç Güvenliği Sorumlusunun saptanması,
- Şüpheli advers etkilerle ilgili tüm belgelerin ulaşılabilirliği,
- Ruhsat sahibi tarafından firma dışından sağlanan farmakovijilans/ilaç güvenliliği sorumluluklarına ilişkin akdi belgeler,
- Uygulanabildiği yerlerde, advers etkilerin Bakanlığa bildirilmesi ya da güvenlilikle

ilişkili özel koşullar (örneğin: Ruhsatlandırma sonrası taahhütler, risk yönetim planlarına uyunc vb).

- PGGR'lerin/KÜB'lerin (revizyonları dahil) hazırlanması ve sunulması,
- Spontan advers etkilerin toplanması ve bildirilmesi,
- Gebelik maruziyetinin raporlanması, takip edilmesi ve bir araya getirilmesi,
- Varsa pediyatrik popülasyonun maruziyeti ile ilgili bilgilerin raporlanması, takip edilmesi ve bir araya getirilmesi,
- Tıbbi ürünün risk ve yarar değerlendirmesine ilişkin diğer bilgilerin, özellikle de ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarıyla ilgili bilgilerin (Risk Yönetim Planlarındakiler dahil) Bakanlığa sunulması.

b) Organizasyonun yapısı

(i) Farmakovijilans faaliyetlerinde kalite sistemi ve Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY)

- SÇY'lerin ve talimatların, farmakovijilans/ilaç güvenliliği konusunu her yönüyle kapsayacak biçimde belgelendirilmesi. Bu SÇY'ler ve talimatlar aşağıda belirtilenleri içermelidir ama bunlarla sınırlı değildir:
 - Farmakovijilans verilerinin (tüketicilerden, sağlık mesleği mensuplarından, ruhsat sahibinin medikal departmanlarından, tıbbi temsilcilerinden, kalite departmanlarından, ruhsatlandırma departmanlarından, hukuk departmanlarından, üretim tesislerinden, alt yüklenicilerden, vb. elde edilen) bir araya getirilmesi ve yönetimi:
 - Nedensellik değerlendirmesi,
 - Ciddiyet ölçüsünün ve listelenmiş olma/beklenirlik durumları ile advers etki raporlarının hızlandırılmış nitelikte olup olmadığının belirlenmesi,
 - Kodlama,
 - Eş (mükerrer) raporlamanın önlenmesi,
 - Raporlama koşullarına uyuncun sağlanması,
 - İlk ve takip raporlarının bulunup izlenmesi,
 - Yeterli düzeyde ve eksiksiz takip yapılmasının sağlanması,
 - Birimler arasında rapor alışverişinin düzenlenmesi,
 - Veritabanlarındaki bilgilerin eksiksiz olmasının sağlanması,
 - Şüpheli advers etkilerin incelenmesi, geçerliliğinin onaylanması ve izlenmesi,
 - Veri Yönetimi (bilgilerin doğru biçimde saklanması ve erişilir olması, raporların izlenmesi ve zamanındalığının, gizlilik koşullarına uyuncun sağlanması),
 - Bakanlığa hızlandırılmış rapor sunulması,
 - Dünya çapında bilimsel literatürün izlenmesi,
 - PGGR'lerin hazırlanması ve sunulması,
 - Bakanlığın bilgi taleplerinin yönetimi,
 - Acil Güvenlilik Kısıtlamalarının ve Tip II Varyasyonlarının Yönetimi,
 - Çekirdek güvenlilik bilgilerinin/kısa ürün bilgilerinin güncellenmesi,
 - Sinyal saptama/eğilim analizi çalışmaları,
 - Bakanlıkla iletişimin yönetilmesi,
 - Risk Yönetim Planlarının Oluşturulması.

- Kilit personelin tanımlanmasını sağlayan organizasyon şemaları.
- SÇY'lerin ve yazı, inceleme, onay, güncelleme, dağıtım ve uygulama belgeleri dahil diğer prosedür belgelerinin kontrolü.
- Kalite Kontrol süreç ve belgelerinin gözden geçirilmesi.
- Önleyici eylem, süreç ve belgelerinin gözden geçirilmesi.
- Farmakovijilans sisteminin denetimi.
 - Kilit farmakovijilans/ilaç güvenliliği aktivitelerinin firma içi denetiminin (audit) yapılıp yapılmadığının ve bu işle görevli organizasyonun belirlenmesi,
 - Firma içi denetim bulgularının bildirilmesi ve ele alınması süreçleri,
 - Sözleşme yapan ve sözleşme yapılan (yüklenici/alt yüklenici) tarafların denetimi,
 - Firma içi denetim yapan kişilerin yeterlilikleri ve eğitimleri.

(ii) İlaç Güvenliliği Sorumlusu

- Yeterlilik belgeleri ve aldığı eğitimlerle birlikte ilaç güvenliliği sorumlusunu tanımlayan belgeler, özet iş tanımı, özet özgeçmişi.
- İlaç güvenliliği sorumlusunun belgeleri ve kalite sistemi içindeki bağlantı bilgilerini gösteren belgeler.
- İlaç güvenliliği sorumlusunun ilgili tüm farmakovijilans/ilaç güvenliliği bilgilerine yeterli düzeyde (doğrudan, zamanında) erişebilirliğinin doğrulanması.
- İlaç güvenliliği sorumlusunun, koşullara uyulmasını sağlamak üzere farmakovijilans sisteminde gerekli değişiklikleri yapabilecek yetki düzeyinde olduğunun doğrulanması.
- Görevlendirme belgeleri.
- İlaç güvenliliği sorumlusunun yokluğunda yerine vekalet eden kişinin vekaleten atandığını ve Bakanlığa bildirildiğini gösteren belge ve bu sürecin işletileceğinin doğrulanması.

(iii) Kaynaklar ve personel eğitimi

- Her türlü farmakovijilans aktivitesinde yer alan (tıbbi temsilciler, tıbbi bilgiler, ruhsatlandırma, hukuk, klinik araştırma ve ürün kalitesi bölümleri dahil) personelle görüşme.
- Farmakovijilans/güvenlilik değerlendirmesi sürecinin tüm aşamalarında yer alan kişilerin iş tanımları, yeterlilik belgeleri ve aldıkları eğitimi gösterir belgeler.
- Personel eğitimine ilişkin politika ve prosedürlere ilişkin belgeler.
- Kilit personel için vekil tahsisi.

c) Araçlar ve bilgisayar sistemleri

- Kullanılmakta olan bilgisayar sistemleri.
- Veri akışı ve toplama sistemi.
- Veri/belge arşivlenmesi ve kurtarma sistemi.
- Arşivleme birimi.
- Kontrollü arşiv erişimi.

d) Diğer bölümlerden elde edilecek güvenlilik bilgileri: Kalite kusurları/Tıbbi bilgiler, Yasal bilgiler vb.

Dikkate alınacak noktalar aşağıda belirtilmiştir, ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Advers etkilere yol açabilecek kalite kusurlarının bulunup bulunmadığını ya da fiili ya da olası advers etkilerin nedeni olabilecek raporlanmış bir kalite kusurunun (ya da

tersinin) bulunup bulunmadığını belirlemek üzere, kalite kusurları ve şikayetler incelenmelidir.

- Tıbbi ve hukuksal bilgilerin yönetiminde, olası advers etkilerin saptanması da dikkate alınmalıdır.
- Pazarlama ve ruhsatlandırma departmanlarının topladığı bilgiler.

e) Veri/belgelerin gözden geçirilmesi

Aşağıda, yapılabilecek incelemeler örneklendirilmiştir (bu liste yapılacak denetime göre Bakanlık tarafından değiştirilebilir).

- Herhangi bir kaynaktan (örneğin ürün şikayeti olarak, bilgi isteği olarak, tıbbi temsilcilerden ve pazarlama sonrası çalışmalardan) gelen olası advers etki bilgilerinin gereğince işlendiğinin doğrulanması.
- Ciddiyet derecesinin saptanması.
- Listelenmiş olma/beklenirlik durumlarının saptanması.
- Nedensellik değerlendirmesi.
- Kodlamanın doğruluğu ve kullanılan terminolojilerle/dahili prosedürlerle tutarlılığı.
- Tıbbi incelemenin kalitesi ve bütünlüğü.
- Vaka özetlerine alınan bilgilerin kalitesi.
- Alınan takip önlemlerinin yeterlilik düzeyi.
- Takip bilgilerinin toplanmasındaki ve raporlanmasındaki yeterlilik düzeyi.
- Denetim talebinde yöneltilmiş özel sorular.
- Hızlandırılmış ve periyodik raporların Bakanlığa sunulması, ilgili tüm raporların gereken sürelerde sunulmuş olup olmadığının incelenmesi.
- İlgili tüm vakalar (tüm ciddi advers etkiler, tüm ciddi olmayan advers etkiler, listelenmemiş advers etkiler) incelenmiş mi ya da ilgili zaman diliminde PGGR'nin ayrıntılı listelerine dahil edilmiş mi?
- Değerlendirme raporlarındaki özel talepler (örneğin veri sunumuna ve teslim edilmesine yönelik) gereğince ele alınmış mı?
- Ciddi olmayan advers etkilerin/advers olayların sıralama listelerinde ciddi advers etki/advers olay saptanabilir mi?
- Literatür taramalarının sonuçları gereğince incelenmiş mi?
- Veritabanında özel literatür vakalarına erişilebilir mi?
- Dünya çapında gerçekleştirilen ruhsatlandırma sonrası çalışmalardan elde edilen yeni güvenlilik sorunları hemen yetkili makamlara bildirilmiş mi?
- Kalite kontrol sürecinin ve alınan takip önlemlerinin (düzeltici eylem süreci) yeterlilik düzeyi.

f) Denetim sürecindeki gözlemlerin kaydedilmesi

Tüm denetim gözlemleri belgelendirilmelidir. Mümkünse tutarsızlıkları ya da kurallara uyulmadığını gösteren kayıtların kopyası alınmalıdır. Denetimin sonunda denetçiler, hangi kurallara uyulmadığını ya da sistem kusurlarını sıralamalı ve tekrar gözden geçirmelidir. Denetçiler bu gözlemlerin anlaşılır ve özlü biçimde belgelendirilmesini ve nesnel kanıtlarla desteklenmesini sağlamalıdır. Bildirilen tüm gözlemler (bulgular), denetimin yapılmasına gerekçe olan yönetmeliğin ya da ilgili kılavuzların özel koşulları dikkate alınarak belirtilmelidir. Denetim toplantıları sırasında görüşülen ya da bu toplantılarda bulunan kişilerin adları ve unvanları ile denetlenen organizasyona ilişkin bilgiler belgelendirilmelidir.

2.2.3 Denetim Kapanış Toplantısı

Denetimin sonunda, denetçi(ler), denetlenen tarafla bir kapanış toplantısı yapmalıdır. Bu toplantıya ilaç güvenliği sorumlusu, vekili ve varsa farmakovijilans aktivitelerinden sorumlu diğer kişiler de katılmalıdır. Kapanış toplantısının amacı aşağıda belirtilmiştir:

- Denetimin sonuçlarının net olarak anlaşılmasını ve denetçilerle denetlenenler arasında hiçbir yanlış anlaşılma bulunmamasını sağlamak üzere denetim bulgularının ve gözlemlerinin özetlenmesi,
- Denetçinin yanlış yorumladığı noktalar varsa, denetlenen tarafa bunları düzeltme ya da bulgular karşısında ek bilgi sağlama olanağı sunulması,
- Denetçinin gerekli görebileceği belgelerin (örneğin denetimle ilgili diğer çalışmalar için hazırlık yapılmasına destek olmak üzere) suretlerinin istenmesi.

Bir denetimde birden çok birime denetim ziyareti yapılması gerekebilir. Mümkünse denetim geçiren her birimde birer kapanış toplantısı yapılabilir.

2.3 Denetim raporu hazırlanması

Denetimin ardından ruhsat sahibinden istenilen son belgenin alınmasından sonra (genellikle 30 gün içerisinde) Ek-2'ye uygun olarak Denetim Raporu hazırlanır. Birden çok tesisi içeren denetimlerde Ek-3'e uygun olarak denetim genel bilgileri hazırlanır. Ek-4'de yer alan Farmakovijilans Özet Raporunun yazılmasında Ek-5'de yer alacak bilgiler kullanılır.

Bu rapor denetim sırasında denetçiler tarafından görülen veya duyulan bilgilerle ilgilidir. Denetim raporu ruhsat sahibine de gönderilir.

2.4 Denetim Bulgularının Takibi

Eğer denetim sonucunda herhangi bir sorun tespit edildiyse; ruhsat sahibinin bu sorunları düzeltmek ve tekrar oluşmasını önlemek için önerilen çözümleri içeren bir eylem planı hazırlaması gerekir. Ruhsat sahibinin eylem planının ilerleyişini ve tamamlanmasını gösteren kanıtların yer aldığı raporlar sunmasına gerek duyulabilir. Bu gibi çözüm önerileri içeren eylem planlarının ilerleyişini ve başarılı olduğunu tespit etmek için uygun olan bir zamanda, takip denetimi yürütülebilir.

3. İdari Önlemler ve Yaptırımlar

Farmakovijilansla ilgili mevzuata uyumsuzluk tespit edildiğinde aşağıda belirtilen idari önlemler alınabilir:

- Eğitim ve kolaylaştırma:
Ruhsat sahibi uyumsuzluk hususunda bilgilendirilir ve bunun giderilebilmesi hususunda tavsiyede bulunulur.
- Denetleme:
Uyumsuz bulunan ruhsat sahipleri, uyumsuzluğun boyutunu tespit etmek ve uyuncun sağlanmasını garanti etmek için yeniden denetlenebilir.
- Uyarı:
Bakanlık ruhsat sahibine farmakovijilansla ilgili düzenleyici yükümlülüklerini hatırlatacak şekilde resmi bir uyarı verebilir.
- Uyumsuz bulunan ruhsat sahiplerinin adlarının yayınlanması:

Bakanlık ciddi veya ısrarla uyumsuzluk gösteren ruhsat sahiplerinin listesini yayın yoluyla açıklayabilir.

- Acil güvenlik kısıtlaması:
Bakanlık, Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik ve Kılavuzuna uygun olarak davranacaktır.
- Ruhsat varyasyonu:
Bakanlık, Ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik ve Kılavuzuna uygun olarak davranacaktır.
- Ruhsatın askıya alınması:
Bakanlık, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre yapacaktır.
- Ruhsatın iptali:
Bakanlık, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre yapacaktır.

EK-1: FARMAKOVİJİLAN SİSTEM ÖZETİ BELGESİ (FSÖ)

BÖLÜM 1: İRTİBAT BİLGİLERİ

Ruhsat Sahibinin	
Adı	
Adresi	
Telefon numaraları	
Ağ adresi	
Ürün Güvenliliği Sorumlusu	
Adı ve diğer görevleri	
Görev yaptığı yerin adresi	
Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütüldüğü yer	
Türkiye’de Ruhsatına/İznine Sahip Oldukları Ürün sayısı	
Ruhsat/izin sayısı	

BÖLÜM 2: FİRMANIN YAPISI VE FARMAKOVİJİLAN S ÇALIŞMA MODELİ

1. Aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde firmanın kısa bir profilini çiziniz.

- Firmanın yan kuruluşları/dünya çapındaki yayılımı.
- Firmanın uzmanlığına sahip olduğu ürünlerin listesi ve terapötik alanı/alanları (ruhsatlı/izinli ürünler ve ruhsat/izin müracaatında buldukları ürünler).
- Son yıllarda gerçekleşmiş firma birleşmeleri veya satınalmalar (farmakovijilans üzerine olan etkisi ve ilişkisi ile birlikte).

Firmanın cevabı:

2. Firma içerisinde farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi hususuna dair kısa bir özet.

Firmanın cevabı:

BÖLÜM 3: FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİ

1. Türkiye’deki farmakovijilans bölümlerinde ve varsa küresel farmakovijilans bölümlerinde yürütülen farmakovijilans faaliyetlerinin özeti.

Bu kısım ilgili Yönetmelik ve Kılavuzlara nasıl uyum sağlandığı hususu özetlenmek suretiyle doldurulmalı ve aşağıdaki bölümler yer almalıdır:

- Farmakovijilans faaliyetleri ile örtüşen diğer bölümlerin (örneğin medikal departman, ruhsatlandırma departmanı ve kalite kontrol departmanı) gerçekleştirdiği farmakovijilans faaliyetlerinin bir özeti.
- Spontan advers etki raporlama yönetimi (verinin alınışından başlanarak incelenmesi ve hızlandırılmış olarak raporlanması. Bu konuda akış şemaları kullanılabilir).
- Uygulanan uyunç izleme faaliyetlerinin ayrıntılı olarak açıklanması.
- PGGR nasıl hazırlanıyor ve Bakanlığa sunulma işlemi nasıl yapılıyor?
- Ürün Güvenliği Sorumlusunun rutin yaptığı işlemlerin listesi.
- Sinyal üretimi ve KÜB değişiklikleri işlemlerinin nasıl yapıldığının açıklanması.
- Risk Yönetimi Planları (RYP) (Firmanın herhangi bir ürünü için ürettiği bir RYP var mı?).

Firmanın cevabı:

BÖLÜM 4: FARMAKOVİJİLÂNSTA KULLANILAN BİLGİ-İŞLEM SİSTEMLERİ

1. Şüpheli advers etkilerin toplanması, karşılaştırılması, değerlendirilmesi için kullanılan bilgi-işlem sistemlerinin/veri tabanlarının ayrıntılı olarak açıklanması (örneğin spontan raporlar ve tetiklenmiş raporlar).

2. Advers etki raporlarının toplanması/izlenmesi için Türkiye’de kullanılan bilgi-işlem sistemlerinin tıbbi bilgi danışmanlığı için kullanılan veri tabanları da dahil olmak üzere ayrıntılı olarak açıklanması (sistemler arasındaki etkileşimin açıklanması için şemalar kullanılabilir).

Firmanın cevabı:

3. Son beş sene içerisinde bildirilmiş şüpheli advers etkilerin toplanması, karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için kullanılan veri tabanları hakkında özet bilgi (varsa).

Firmanın cevabı:

BÖLÜM 5: KALİTE KONTROL SİSTEMİ

1. Firma FSÖ'nün doldurulmasından sonraki altı ay içerisinde farmakovijilans sistemini aynı şekilde devam ettirmeyi düşünüyor mu? Eğer cevabınız hayır ise planlanan değişikliklerin bir özetinin sunulması gerekmektedir.

2. Firmanın farmakovijilans sistemi denetim (audit) sorumlusu kimdir? Denetim raporları ne kadar süre ile ve nerede saklanmaktadır?

Firmanın cevabı:

--

BÖLÜM 6: EĞİTİM KAYITLARI

Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesinde görev alan kilit personelin iş tanımları, özgeçmişleri ve eğitim kayıtlarının yeri de dahil olmak üzere eğitim kayıt sisteminin tanımlanması.

Firmanın cevabı:

BÖLÜM 7: ARŞİVLEME

Farmakovijilans belgelerinin arşivlenmesi faaliyetlerinin kısa tanımı.

Farmakovijilans belgelerinin saklanması için bir firma ile sözleşme yapılmış ise arşiv ile ilgili tesisin adı ve adresi.

Firmanın cevabı:

BÖLÜM 8: BAKANLIK TARAFINDAN İSTENİLEN VE/VEYA FİRMA TARAFINDAN SUNULAN BİLGİLER İLE İLİŞKİLİ SORULAR VE/VEYA YORUMLAR

Firmanın cevabı:

FSÖ'NÜN EKLERİ

- Tüm eklere numara verilmelidir.
- Her sayfanın altında/üstünde firmanın adı, Ek sayısı, Ek başlığı ve sayfa numarasını içeren bir bölüm olmalıdır.
- Ekler hazırlanamıyorsa bunun nedeni/nedenleri FSÖ'nün sekizinci bölümünde açıklanmalıdır.

Ek sıra numarası	Bilgi İsteği
Kilit Personel	
1	Türkiye'de farmakovijilans bölümlerinde çalışan kişilerin isimleri ve ünvanları ile birlikte organizasyon çizelgesi.
2	Ürün Güvenliği Sorumlusu ve vekilinin güncel özgeçmişi ve iş tanımı.
3	Tıbbi bilgi verme işinden sorumlu olan kişilerin, kontratla devredilmiş ise devredildiği kişilerin isimleri ve ünvanları ile birlikte organizasyon çizelgeleri.
Firmanın Tüm Ürünleri	
4	Türkiye'de ruhsatlı/izinli olan tüm ürünlerinin listesi: Her bir ürün için aşağıdaki bilgiler dahil edilecektir: <ul style="list-style-type: none">• Etkin madde(ler):• Türkiye'de pazarda olup olmadığı:• Türkiye'deki ticari ismi:• FSÖ'nün doldurulmasından önceki yılda, en fazla sayıda advers etki raporlaması yapılan beş ürün:
Kalite Kontrol Sistemi	
5	Farmakovijilans ve ilişkili diğer birimlerin (medikal departman, ruhsatlandırma departmanı ve kalite kontrol departmanı gibi) farmakovijilans konusu ile ilişkili konulardaki standart çalışma yöntemleri.
Bakanlığa Raporlama-Uyunc İstatistikleri	
6	Bakanlığa gelen spontan raporlar için hızlandırılmış raporlama gereklerine uyunc. Son iki yıllık dönemde her ay için aşağıdakileri içerecek bilgi: <ul style="list-style-type: none">• Firma tarafından ciddi ve ciddi olmayan advers etki raporlarının toplam sayısı:• Hızlandırılmış olarak Bakanlığa sunulan advers etki raporlarının toplam sayısı:• Bakanlığa geç olarak sunulan raporların toplam sayısı:• Geç olarak raporlanan vakaların sayısının hızlandırılmış olarak sunulan toplam raporlara göre yüzdesi:

7	<p>Veri kilit noktasından 60 gün sonra yapılması gereken PGGR sunum tarihlerine uyunc:</p> <p>Son iki yıl içerisinde Bakanlığa sunulan PGGR raporları için aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekmektedir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ürünün adı: • Veri kilit noktası: • Bakanlığa sunulduğu tarih: <p>Son iki yıl içerisinde Bakanlığa PGGR sunulmamışsa son beş yıla ait bilgilerin tarih sıralamasına göre girilmesi gerekmektedir.</p>
<p>Üçüncü Taraflarla Anlaşmalar Hizmet sağlayıcıları (örneğin tıbbi bilgi veya farmakovijilans hizmeti sağlayan hizmet kuruluşları):</p>	
8	<p>Direkt veya indirekt olarak farmakovijilansla ilişkili herhangi bir faaliyetin veya fonksiyonun Türkiye’de ruhsat sahibi dışında yaptırılması ile ilgili ayrıntılar:</p>
<p>Ürünle İlgili Güvenlilik Konuları</p>	
9	<p>Güvenlilik gerekçesiyle son beş yılda dünyada piyasadan çekilen ürünlerin listesi (tarih, gerçekleştiği ülke, nedeni):</p>
10	<p>Son iki yılda ruhsat sahibi veya yetkili otoriteler tarafından gerçekleştirilen acil güvenlilik kısıtlamalarının ayrıntıları:</p>
<p>FSÖ’nün yanı sıra sunulması gereken belgeler</p>	
11	<p>Aşağıdaki faaliyetlerle ilgili belgelerin sağlanması gerekmektedir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontan adverse etki raporlarının işlenmesi: • Bireysel vakaların takibi: • Hızlandırılmış raporların Bakanlığa sunulma süreci: • 15 günlük sürelerle uyuncun izlenmesi: • PGGR hazırlanması ve sunumu: • Sinyal analizi: • Sorulan tıbbi bilginin cevaplanması:

EK-2: DENETİM RAPORUNUN FORMATI

A. İDARİ BİLGİLER

- A.1 ÜRÜNLER
- A.2 RUHSAT SAHİBİ
- A.3. DENETİM

B. GENEL BİLGİLER

- B.1. DENETİMİN NEDENİ
- B.2. DENETİM TALEBİNİN KAPSAMI

C. DENETİMİN VE BULGULARININ AÇIKLANMASI

- C.1. DENETİMİN YÜRÜTÜLMESİ
- C.2. DENETİM SIRASINDA GÖRÜŞÜLEN KİŞİLER (Ayrıntıları bir ek içerisinde verilebilir)
- C.3. FARMAKOVİJİLAN SİSTEMİNE VE ÜRÜNE ÖZGÜ SORUNLARA İLİŞKİN BULGULAR
 - C.3.1. İlaç güvenliliği sorumlusunun görevi
 - C.3.1.1 İş tanımı
 - C.3.1.2 Yeterlilik belgeleri
 - C.3.1.3 Eğitim
 - C.3.1.4. Vekil atama
 - C.3.2. Organizasyonun yapısı
 - C.3.2.1 Farmakovijilans sistemi
 - C.3.2.2 Alt yüklenicilerle ilişkiler
 - C.3.2.3 Firmanın diğer departmanlarıyla ilişkiler (Klinik Araştırmalar, Tıbbi Bilgiler, Kalite Şikayetleri, Hukuk vb.)
 - C.3.3. SÇY'ler
 - C.3.4. Personel
 - C.3.4.1 İş tanım
 - C.3.4.2 Yeterlilik belgeleri
 - C.3.4.3 Eğitim
 - C.3.5 Veritabanları
 - C.3.6 Advers Olay/Etki raporları
 - C.3.6.1. Advers Etki Raporlarına İlişkin Genel Bilgi
 - C.3.6.2. Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu
 - C.3.6.3. Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik İzleme Çalışması Raporları Genel Bilgileri
 - C.3.6.4. Eğilim Analizi/Sinyal Oluşturma Prosedürleri
 - C.3.7 Kalite Kontrol ve Kalite Güvence
 - C.3.6.1. Kalite Kontrol
 - C.3.6.2. Kalite Güvence
 - C.3.8. Arşivleme

D. BULGU VE SONUÇLARIN ÖZETİ, DEĞERLENDİRİLMESİ

- D.1. BULGULARIN ÖZETİ
- D.2. SONUÇLAR
- D.3. ÖNERİLER
- D.4. DENETLENEN TARAFTAN ALINAN CEVAPLARA GÖRE SONUÇLAR

E. İMZA VE TARİH

F. EKLER

- F.1. Verilmişse, ruhsat sahibiyle ilgili cevaplar veya bu cevaplara denetçilerin yorumları.
- F.2. Referans metinleri.
- F.3. Denetim öncesi ve denetim sırasında ve sonrasında istenen belgeler.
- F.4. Gerekli görülen diğer ekler.

EK-3: DENETİM GENEL BİLGİLERİNİN FORMATI

A. İDARİ BİLGİLER

- A.1. ÜRÜNLER
- A.2. RUHSAT/İZİN SAHİBİ
- A.3. DENETİM

B. GENEL BİLGİLER

- B.1. DENETİMİN NEDENİ
- B.2. DENETİM TALEBİNİN KAPSAMI
- B.3. REFERANS METİNLERİ

C. DENETİMİN VE BULGULARININ AÇIKLANMASI (Kritik ve Önemli bulgular)

Uygun yerlerde şu başlıklar eklenir:

- C.4.1. İlaç Güvenliliği Sorumlusunun görevi
 - C.4.1.1 İş tanımı
 - C.4.1.2 Yeterlilik belgeleri
 - C.4.1.3 Eğitim
 - C.4.1.4. Vekil atama
- C.4.2 Organizasyonun yapısı
 - C.4.2.1 Farmakovijilans sistemi
 - C.4.2.2 Alt yüklenicilerle ilişkiler
 - C.4.2.3 Firmanın diğer departmanlarıyla ilişkiler (Klinik Araştırmalar, Tıbbi Bilgiler, Kalite Şikayetleri, Hukuk, vb.)
- C.4.3 SÇY'ler
- C.4.4 Personel
 - C.4.4.1 İş tanımı
 - C.4.4.2 Yeterlilik belgeleri
 - C.4.4.3 Eğitim
- C.4.5 Veritabanları
- C.4.6 Advers Olay/Etki raporları
 - C.4.6.1. Advers Etki Raporları
 - C.4.6.2. PGGR
 - C.4.6.3. Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik İzleme Çalışması Raporları Genel Bilgileri
 - C.4.6.4. Eğilim Analizi/Sinyal Oluşturma Prosedürleri
- C.4.7 Kalite Kontrol ve Kalite Güvence
 - C.4.7.1. Kalite Kontrol
 - C.4.7.2. Kalite Güvence
- C.4.8. Arşivleme

D. BULGU VE SONUÇLARIN ÖZETİ, DEĞERLENDİRİLMESİ

- D.1. BULGULARIN ÖZETİ
- D.2. SONUÇLAR
- D.3. ÖNERİLER

E. İMZA VE TARİH

F. EKLER

F.1. Denetim Raporu – Tesis 1

F.2. Denetim Raporu – Tesis 2

F.3.

EK-4: FARMAKOVİJİLAN S ÖZET RAPORUNUN FORMATI

A. İDARİ BİLGİLER

A.1 RUHSAT SAHİBİNİN ADI VE SOYADI

A.1 DENETLENEN TESİSLERİN ADI VE AÇIK ADRESİ

Denetlenen tesisin niteliği:

-Ruhsat sahibinin bünyesinde

-Alt yüklenici/Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu

-Diğer:.....

A.2. İLAÇ GÜVENİLİĞİ SORUMLUSUNUN BULUNDUĞU TESİSİN ADI VE ADRESİ

A.3. DENETİM REFERANS NUMARASI

A.5. DENETÇİNİN/ DENETÇİLERİN VE/VEYA DENETİME KATILAN UZMANLARIN ADLARI VE SOYADLARI

A.6. DENETİMİN TARİHİ/TARİHLERİ

B. GENEL BİLGİLER

B.1. DENETİM TALEBİNİN KAPSAMI

D. BULGU VE SONUÇLARIN ÖZETİ, DEĞERLENDİRİLMESİ

D.1. FARMAKOVİJİLAN SİSTEMİNE VE ÜRÜNE ÖZGÜ SORUNLARA İLİŞKİN BULGULARIN ÖZETİ

D.2. FARMAKOVİJİLAN SİSTEMİNİN KABUL EDİLEBİLİRLİĞİ İLE RUHSAT SAHİBİNİN FARMAKOVİJİLAN S YÜKÜMLÜLÜKLERİNE UYGUNLUĞU KONUSUNDA VARILAN SONUÇLAR

D.3. BUNDAN SONRA YAPILMASI GEREKENLERE İLİŞKİN ÖNERİLER

E. İMZA VE TARİH

EK-5: DENETİM BULGULARININ SINIFLANDIRILMASI

Kritik: Farmakovijilans sisteminde, uygulamalarında veya işlemlerinde hastaların güvenliğini, haklarını ve refahını olumsuz olarak etkileyecek veya halk sağlığı için olası bir risk oluşturacak eksiklikler veya yönetmelik ve kılavuzların ciddi şekilde ihlal edilmesi.

Majör: Farmakovijilans sisteminde, uygulamalarında veya işlemlerinde hastaların güvenliğini, haklarını ve refahını olumsuz olarak etkileyebilecek veya halk sağlığı için olası bir risk oluşturabilecek potansiyele sahip eksiklikler veya yönetmelik ve kılavuzların ihlal edilmesi.

Diğer: Farmakovijilans sisteminde, uygulamalarında veya işlemlerinde hastaların güvenliğini, haklarını ve refahını olumsuz olarak etkilemesi beklenilmeyen eksiklikler.