

# FARMAKOVİJİLAN S DENETİMLERİNİN YÜRÜTÜLMESİNE İLİŞKİN KILAVUZ

## 1. AMAÇ

Ruhsat/izin sahiplerinin üstlenmesi gereken farmakovijilans ve ilaç güvenliliği yükümlülüklerini yerine getirip getirmediğini izlemek amacıyla, Bakanlık farmakovijilans sistemlerini ilgili mevzuat gereğince doğrudan denetleyebilir.

Bu denetimlerin amacı ruhsat/izin sahibinin ve/veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşunun farmakovijilans veri yönetimi ve ilgili sistemlere yönelik uygulamasını değerlendirmektir.

Söz konusu denetimler bir ya da birden çok yerde gerçekleştirilebilecektir. Denetimler rutin olarak ya da belirli şüpheler üzerine gerçekleştirilebilir.

Rutin denetimlerde ve denetimin kapsamına bağlı olarak yapılan denetimlerde denetçiler ruhsat/izin sahibi tarafından Bakanlığa sunulan ve uygulanan farmakovijilans sisteminin doğru biçimde yansıtılıp yansıtılmadığını inceler.

Ruhsat/izin sahibi adına ya da onunla birlikte, kısmen ya da bütün olarak farmakovijilans uygulaması yapan taraflar da ruhsat/izin sahibinin farmakovijilans yükümlülüklerini yerine getirmesini desteleyecek yeterlilikte olup olmadıklarının doğrulanması amacıyla denetlenebilir.

Bu kılavuzda farmakovijilans denetimlerinin amacına ulaşabilmesi için uygulanabilecek asgari koşullar ana hatlarıyla sunulmaktadır.

## 2. SORUMLULUKLAR

Denetçiler, Bakanlık adına gerçekleştirilen tüm farmakovijilans denetimlerinin bu Kılavuza ve yürürlükte bulunan ilgili mevzuata uygun olarak yapılmasını sağlamakla yükümlüdür.

## 3. DENETİM TÜRLERİ

### 3.1. Rutin Denetim

Rutin denetimler Bakanlığın belirleyeceği zaman aralıklarında yapılabilir.

### 3.2. Hedefli Denetim

Aşağıda belirtilen hususlardan bir veya daha fazlası ortaya çıktığında hedefli denetim yapılabilir.

- Bir ürünün güvenliliği veya gerçek bir uyumsuzluk gibi belli endişeler ile ilişkili olmayan denetim tetikleyicilerinin ortaya çıkması durumlarında, örneğin:
  - Ruhsat/izin sahibinin daha önceden denetlenmemiş olması
  - Ruhsat/izin sahibinin bir ürününü ilk defa pazara vermesi
  - Ruhsat/izin sahibinin yakın zamanda başka bir firmayla birleşme veya satın alma/alınma süreci geçirmiş olması
  - Ruhsat/izin 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,
- Bakanlığa önceden ya da eş zamanlı haber vermeksizin toplumun genelini ilgilendiren farmakovijilansla ilgili sorunlar hakkında halka bilgi verilmesi,
- Bakanlığa bilgi vermeden veya Bakanlığı yeterince bilgilendirmeden bir ürünün geri çekilmesi.

### **3.3. Farmakovijilans Sistem Denetimi**

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

### **3.4. Ürüne Özel Denetim**

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

### **3.5. Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşlarının Denetimi**

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

### **3.6. Haber Vermeden Yapılan Denetim**

Denetimler önceden haber verilerek yapılabileceği gibi önceden haber verilmeden de yapılabilir.

## **4. FARMAKOVİJİLAN DENETİMİNE HAZIRLIK**

Farmakovijilans denetiminin amaçları, denetimde uygulanmasına karar verilen ölçütlere bağlı olarak değişiklik gösterir.

Denetimin kapsamı, denetimin niteliğine (rutin/tetiklenen) ve denetim talebinin koşullarına bağlıdır.

Farmakovijilans denetimine hazırlık çalışması, farmakovijilans denetimini yapmak üzere görevlendirilen denetçiler ve gerektiğinde ilgili bölümlerin işbirliğiyle yapılmalıdır. Hazırlık çalışmasına belirli bir ürün üzerinde değerlendirme çalışması yapan ekip ya da diğer uzmanlar da (denetimin kapsamına bağlı olarak “Bilgi Teknolojisi Uzmanı” gibi) katılmalıdır. Denetim ekibi oluşturulurken bu tür uzmanlar da ekibe dahil edilebilir.

Denetimin kapsam ve amaçları doğrultusunda bir denetim planı hazırlanmalıdır.

Ruhsat/izin sahipleri ve/veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu farmakovijilans ve güvenilirlik değerlendirme görevlerinin bir kısmını veya tümünü dışarıdan hizmet satın alma şeklinde gerçekleştiriyor olabilir. Farmakovijilans ile ilgili yerine getirilmesi gereken sorumluluklara ait görevlendirmelerin hem firma içinde hem de diğer paydaşlar arasında nasıl paylaştırıldığına ilişkin anlaşılması için “Farmakovijilans Sistem Özeti (FSÖ)”nin ya da organizasyon şemalarının, sözleşmelerin, taahhütlerin ve standart çalışma yöntemlerinin (SÇY’lerin) incelenmesi büyük önem taşır.

Farmakovijilans denetiminin planlanmasında, gereken bilgilerin nerede olduğunun bilinmesi de aynı ölçüde önemlidir. Ruhsat/izin sahibinin farmakovijilans çalışmalarına ilişkin eksiksiz bir bakış açısı oluşturabilmek için birden çok yere/bölüme gidilmesi gerekebilir.

Denetimden önce, küresel farmakovijilans veritabanına erişim ve bu veritabanında araştırma yapmak üzere gereken kaynakların sağlanması konularında ruhsat/izin sahibi ile uzlaşma sağlanmalıdır.

Denetimden önce, sistemde denetim planını etkileyebilecek önemli değişiklikler yapıp yapılmadığı kontrol edilmelidir.

Farmakovijilans denetimi kapsamında yapılması gereken veri ve belgelerin genel örneklem ya da belirli bir ürün ya da terapötik alan açısından gözden geçirilmesi işlemi denetimden önce kararlaştırılmalı, bu işlem denetimin kapsam ve amaçlarına uygun olmalıdır. Gözden geçirilecek ek veri ve belgeler denetim sırasında da saptanabilecektir. Gözden geçirme işleminin konusu olan, yeterli düzeyde veri ve belge örnekleme oluşturulmalıdır; bunların hazırlık çalışması kapsamında denetçiye/denetçilere verilmesi talep edilebilir.

Örneklemin büyüklüğüne karar verilirken aşağıdaki unsurlar göz önüne alınabilir:

- Ruhsat/izin sahibinin organizasyonu ile farmakovijilans ve güvenilirlik değerlendirme görevlerinin nasıl paylaştırıldığı,
- Ruhsat/izin verilmiş ürün sayısı,
- Ürün ve terapötik alan türleri,
- Denetim sırasında ele alınması gereken özel sorular,
- Ruhsat/izin sahibinin yürüttüğü klinik araştırmalar ve farmakoepidemiolojik çalışmalar,
- Olası farklı rapor kaynakları,
- Önceki denetimlerde uygun olmadığı saptanan durumlar.

Örnekleme, ruhsat/izin sahibinin farmakovijilans çalışmasını yeterli düzeyde temsil etmelidir.

Bakanlık gerekirse, planlama ve hazırlık çalışmalarını kolaylaştırmak için ruhsat/izin sahibinden farmakovijilans sistemini özetleyen ve ekte taslağı yer alan “Farmakovijilans Sistem Özeti (FSÖ)” hazırlayıp sunmasını talep edebilir. FSÖ kısa ve öz olmalı ve mümkünse ekler dışında yirmi beş sayfayı aşmamalıdır. FSÖ hem basılı olarak hem de elektronik ortamda sunulmalıdır. FSÖ’de yer alan bazı bölümlerin ruhsat/izin sahibine uygulanmadığı durumlarda ilgili bölüme “uygulanamaz” yazılmalıdır. 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.

Denetlenen taraf(lar)ın denetim ekibi tarafından incelenmesi için talep edilen tüm belgeleri hazırlamalarına olanak sağlamak üzere, veri ve belge talebi zamanında yapılmalıdır.

## **5. FARMAKOVİJİLAN DENETİMİNİN YÜRÜTÜLMESİ**

### **5.1. Açılış Toplantısı**

Denetim başlatılmadan önce, denetçiler ve denetlenen taraf(lar)da görev alan özellikle kilit personelin katılacağı bir açılış toplantısı yapılarak denetim planı hakkında kısa bilgi verilmelidir. Açılış toplantısında özellikle aşağıda belirtilen konular ele alınmalıdır:

- Baş denetçi, denetimin amacını ve kapsamını açıklamalıdır.
- Baş denetçi denetimin gerekçesi olan Yönetmelik ve Kılavuzlar gibi referansları ana hatlarıyla anlatmalı ve denetimin yürütülmesinde kullanılacak yöntemleri kısaca açıklamalıdır.
- Farmakovijilans Denetim Planı'nda belirtilen konu başlıklarında karşılıklı olarak uzlaşmalı ve denetimin lojistiği tartışılmalıdır.
- Baş denetçi denetçilerce istenen kaynak, belge ve araçların sağlandığını bir kez daha doğrulamalıdır.
- Kapanış toplantısının ve ara toplantıların tarih ve saati onaylanmalıdır.
- İlgili personel, ruhsat/izin sahibi ve/veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşuna ait genel bilgiler vermelidir. İstenilen genel bilgiler, ilaç güvenliliği açısından organizasyon ve diğer paydaşlara ilişkin genel bilgiler, advers ilaç etkilerinin toplanması, derlenmesi, değerlendirilmesi ve bildirilmesi; varsa, bir önceki denetimden bu yana yapılan önemli değişikliklerin özeti ve ileride yapılması planlanan önemli değişikliklerin özeti gibi bilgileri de içerir.

### **5.2. Denetimin Yürütülmesi/Bilgi Toplama ve Gözlemlerin Kaydedilmesi**

Denetim planında denetim süresince yapılması planlanan tüm faaliyetler ayrıntılarıyla açıklanmalıdır. Ancak denetçi(ler) denetimin amaçlarına ulaşılabilmesi için denetim sırasında planda değişiklik yapabilir.

Denetimin amacına/amaçlarına ulaşabilmesi için, ilgili belgelerin ve bilgisayar sisteminin incelenmesi ve bu doğrultuda ilgili personelle görüşmeler yapılması yoluyla yeterli düzeyde bilgi toplanmalıdır.

Hangi nedenle olursa olsun, kayıtlara erişimin ya da belge kopyalamanın kabul edilmemesi ya da denetçinin girmeye yasal hakkı olan yerlere girmesine izin verilmemesi durumunda, söz konusu engellemeler belgelendirilmeli ve denetim gözlemlerine dahil edilmelidir.

Farmakovijilans denetimi kapsamında en azından aşağıda belirtilen hususlar gözden geçirilmelidir:

#### **5.2.1 Yasal ve İdari Konular**

- Farmakovijilans/ilaç güvenliliği çalışmalarından sorumlu taraflara ilişkin belgeler,
- Ruhsat/izin sahibinin ürün güvenliliği sorumlusunun belirlenmesi ve görevlendirilmesine ait belgeler,

- Tüm şüpheli advers etkilere ilişkin bilgilere ait kayıtlar,
- Ruhsat/izin sahibi tarafından dışarıdan sağlanan hizmetlere ait sözleşmeler,
- Advers etki raporlarının ilgili mevzuat hükümlerine uygun olarak zamanında sunulup sunulmadığı,
- Ruhsat dışı kullanım/pediyatrik kullanım tartışmaları dahil, yıllık güvenilirlik raporlarının/kısa ürün bilgilerinin (revizyonları dahil), klinik araştırma broşürlerinin (revizyonları dahil) periyodik güvenilirlik güncelleme raporlarının hazırlanması ve sunulması,
- Klinik araştırmalardaki ciddi advers olayların toplanması ve bildirilmesi,
- Spontan advers etkilerin toplanması ve bildirilmesi,
- Gebelikte ilaç maruziyetinin toplanması, izlenmesi ve bildirilmesi,
- Pediyatrik nüfustaki etkilenmelerin toplanması, izlenmesi ve bildirilmesi,
- Bir tıbbi ürünün risk ve yarar değerlendirmesine ilişkin diğer bilgilerin, özellikle de ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışmalarıyla ilgili bilgilerin (risk yönetim planlarında ve pediyatrik araştırma planlarındaki çalışmalar dahil) bakanlığa sunulması.

## 5.2.2 Organizasyonun Yapısı

### 5.2.2.1 Farmakovijilans Çalışmalarında Kalite Sistemi ve Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY)

- SÇY'lerin, farmakovijilans/ilâç güvenliliği konusunu her yönüyle kapsayacak biçimde belgelendirilmesi gerekmektedir.

Bu SÇY'ler en azından aşağıda belirtilen hususları içermelidir:

- Tüm farmakovijilans verilerinin (sağlık mesleği mensuplarından, kalite şikayet departmanlarından, ruhsatlandırma departmanlarından, üretim tesislerinden vb yollardan elde edilen) ve ciddi advers olay verilerinin bir araya getirilmesi ve yönetimi:
  - ❖ Nedensellik değerlendirmesi,
  - ❖ Ciddiyet ölçüsünün ve listelenme/beklenirlik durumları ile advers etki raporlarının hızlandırılmış nitelikte olup olmadığının belirlenmesi,
  - ❖ Kodlama,
  - ❖ Çifte raporlamanın önlenmesi,
  - ❖ Raporlama koşullarına uyulmasını sağlamak,
  - ❖ İlk rapor ve takip raporlarının bulunup izlenmesi,
  - ❖ Yeterli düzeyde ve eksiksiz takip yapılmasının sağlanması,
  - ❖ Organizasyonlar arası 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 zamanında bildirilmesi, gizlilik ilkesine uyulmasının sağlanması),
- Bakanlığa ve gerekli olduğu durumlarda ilgili tüm birimlere hızlandırılmış rapor sunulması,
- Dünya çapında bilimsel literatürün izlenmesi,
- Periyodik güvenilirlik güncelleme raporlarının/yıllık güvenilirlik raporlarının derlenmesi ve sunulması,
- Bakanlığın bilgi taleplerinin yönetimi,
- Acil güvenilirlik kısıtlamalarının ve tip II varyasyonlarının yönetimi,

- Çekirdek güvenlilik bilgileri/gelişmekte olan güvenlilik bilgileri/kısa ürün bilgilerinin (pediyatrik çalışmaların ilgili sonuçları dahil) güncellenmesi,
- Sinyal saptama/eğilim analizi çalışmaları,
- Bakanlıkla gereken iletişimin yönetilmesi,
- Risk yönetim planlarının oluşturulması.
- Kilit personelin tanımlanmasını sağlayan organizasyon şemaları,
- SÇY'lerin ve yazı, inceleme, onay, güncelleme, dağıtım ve uygulama belgeleri dahil tüm belgelerin kontrolü,
- Kalite kontrol süreç ve belgelerinin gözden geçirilmesi,
- Önleyici eylem süreç ve belgelerinin gözden geçirilmesi,
- Farmakovijilans sisteminin kontrolü:
  - Farmakovijilans/ilaç güvenliliği çalışmalarının kontrol edilip edilmediğinin ve bu işle görevli organizasyonun belirlenmesi,
  - Kontrol bulgularının bildirilmesi ve ele alınması süreçleri,
  - Varsa dışarıdan hizmet alınan kurum/kuruluşların kontrolü,
  - Kontrolörlerin yeterlikleri ve eğitimleri.

#### **5.2.2.2 Ürün Güvenliliği Sorumlusu**

- Yeterlilik belgeleri ve aldığı eğitimlerle birlikte ürün güvenliliği sorumlusunu tanımlayan belgeler,
- Ürün güvenliliği sorumlusunun belgeleri ve kalite sistemi içindeki bağlantı bilgilerini gösteren belgeler,
- Ürün güvenliliği sorumlusunun ilgili tüm farmakovijilans/ilaç güvenliliği bilgilerine yeterli düzeyde (doğrudan, zamanında) erişebilirliğinin doğrulanması,
- İlgili tüm yetkili makamlara hep aynı ürün güvenliliği sorumlusunun tanıtıldığının doğrulanması,
- Ürün güvenliliği sorumlusunun, koşullara uyulmasını sağlamak üzere farmakovijilans sisteminde gerekli değişiklikleri yapabilecek yetki düzeyinde olduğunun doğrulanması,
- Görevlendirme belgeleri,
- Ürün güvenliliği sorumlusunun yokluğunda yerine vekalet etmiş olan kişinin vekaleten atıldığını ve Bakanlığa bildirildiğini gösteren belge ve bu sürecin işletileceğinin doğrulanması.

#### **5.2.2.3 Kaynaklar ve Personel Eğitimi**

- Her türlü farmakovijilans çalışmasında yer alan personelle görüşmeler,
- Farmakovijilans/güvenlilik değerlendirmesi sürecinin tüm aşamalarında yer alan kişilerin iş tanımları, yeterlilik belgeleri ve aldıkları eğitimi gösterir belgeler,
- Personel eğitimine ilişkin politika ve yöntemlere ilişkin belgeler,
- Kilit personel için vekil tayini.

#### **5.2.3 Donanım ve Bilgisayar Sistemleri**

- Kullanılmakta olan bilgisayar sistemleri (idare, kullanım ve donanım/yazılım spesifikasyonları ile geçerlilik onayları).
- İlgili yerlerde veri geçişi ve eski verilere ulaşma sistemi
- Belge arşivi ve erişimi sistemi

- Dokümanların toplanması, arşivlenmesi, dosyalanması ve kurtarma yöntemi
- Kontrollü arşiv erişimi

#### **5.2.4 Klinik Araştırmalardan Elde Edilen Güvenlilik Bilgileri**

Ruhsat/izin sahibinin üstlendiği klinik araştırmalarla ilgili elde edilen güvenlilik bilgileri ve farmakovijilans veritabanlarının uyumlulaştırılması ile ilgili konular ilgili Kılavuzlar doğrultusunda denetlenebilir.

#### **5.2.5 Diğer Departmanlardan Elde Edilen Güvenlilik Bilgileri**

Kalite ile ilgili hatalar, tıbbi ve yasal bilgiler gibi diğer departmanlardan elde edilen güvenlilik bilgileri değerlendirilirken dikkate alınması gereken asgari konular aşağıda belirtilmiştir.

- Advers etkilere yol açabilecek kalite hatalarının bulunup bulunmadığını ya da fiili ya da olası bir advers etkinin nedeni olabilecek raporlanmış bir kalite hatasının (ya da tersinin) bulunup bulunmadığını belirlemek üzere, kalite hataları ve şikayetler incelenmelidir. Bu verilerin uyumlu hale getirilmesi için çalışma yapılmalıdır.
- Tıbbi ve hukuksal bilgilerin yönetiminde, olası advers etkilerin saptanması da dikkate alınmalıdır.
- Pazarlama ve ruhsatlandırma departmanlarının topladığı bilgiler.

#### **5.2.6 Veriler / Belgelerin Gözden Geçirilmesi**

Denetleme sırasında uygulanacak stratejiler denetimin amaç/amaçlarına bağlı olup, verilerin/belgelerin gözden geçirilmesine ilişkin asgari hususlar aşağıda yer almaktadır:

- Herhangi bir kaynaktan, gelen olası advers etki bilgilerinin gereğince işlendiğinin doğrulanması,
- Ciddiyet ölçüsünün saptanması,
- Beklenirlik durumlarının saptanması,
- Nedensellik değerlendirmesi,
- Kodlamanın doğruluğu ve kullanılan terminolojilerle/dahili yöntemlerle 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 raporlar ve periyodik raporların yetkililere zamanında sunulması,
- İlgili tüm vakalar (tüm ciddi advers etkiler, tüm ciddi olmayan, listelenmemiş spontan raporla bildirilmiş advers etkiler) incelenmiş mi ya da ilgili zaman diliminde periyodik güvenlilik güncelleme raporunun sıralama listelerine dahil edilmiş mi?
- Klinik çalışmalardan alınan ve yeterli bulunan ciddi raporlar, hızlandırılmış yöntemle bildirilip periyodik güvenlilik güncelleme raporlarına ve yıllık güvenlilik raporlarına dahil edilmiş mi?
- Değerlendirme raporlarındaki özel talepler (örneğin veri sunumuna ve teslim edilmesine yönelik) gereğince ele alınmış mı?
- Ciddi olmayan advers etkilerin/advers olayların 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 güvenilirlik sorunları hemen yetkili makamlara bildirilmiş mi?
- Kalite kontrol sürecinin ve alınan takip önlemlerinin (düzeltici eylem süreci) yeterlilik düzeyi.

### 5.2.7 Denetim Gözlemlerinin 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 geçirmelidirler. Denetçi(ler) bu gözlemlerin anlaşılır ve özlü biçimde belgelendirilmesini ve nesnel kanıtlarla desteklenmesini sağlamalıdır. Bildirilen tüm gözlemler (bulgular), denetimin yapılmasına gerekçe olan ilgili mevzuatın ya da ilgili diğer belgelerin özel koşulları dikkate alınarak belirtilmelidir. Denetim toplantıları sırasında görüşülen ya da bu toplantılarda bulunan kişilerin adları ve unvanları ile denetlenen organizasyona ilişkin bilgiler belgelendirilmelidir.

### 5.2.8. Kapanış Toplantısı

Denetimin sonunda, denetçi(ler), denetlenen tarafla bir kapanış toplantısı yapmalıdır. Bu toplantıya ürün güvenliliği sorumlusu, vekili ya da farmakovijilans çalışmalarından sorumlu diğer kişiler 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,
- Denetim raporunun dağıtımına, denetim raporuna yanıt verilmesine ve takip eden denetimlere (gerekliyorsa) ilişkin yöntemlerin açıklığa kavuşturulması,
- Denetçinin gerekli görebileceği belgelerin (örneğin, denetimle ilgili diğer çalışmalar için hazırlık yapılmasına destek olmak üzere) suretlerinin istenmesi.

Bir denetimde birden çok yere denetim ziyareti yapılması gerekebilir. Mümkünse, denetim geçiren her yerde birer kapanış toplantısı yapılabilir.

## 6. DENETİM RAPORU HAZIRLIĞI

Baş denetçi, denetim ekibinde yer alan denetçi(ler)nin onayıyla, ilgili kılavuza uygun olarak denetim raporu hazırlanmasını organize etmelidir.

## 7. DENETİM BULGULARININ SINIFLANDIRILMASI

1. **Kritik:** Farmakovijilans sisteminde, uygulamalarında veya işlemlerinde hasta haklarını, güvenliğini ya da esenliğini olumsuz biçimde etkileyen ya da toplum sağlığı için olası bir risk oluşturma potansiyeli taşıyan ya da yürürlükte bulunan ilgili mevzuatın ciddi biçimde ihlal edilmesi durumudur.
2. **Major:** Farmakovijilans sisteminde, uygulamalarında veya işlemlerinde hasta haklarını, güvenliğini ya da esenliğini olumsuz biçimde etkileyen ya da toplum sağlığı için olası bir risk oluşturma potansiyeli taşıyan ya da yürürlükte bulunan ilgili mevzuatın ihlal edilmesi durumudur.



3. **Minör:** Farmakovijilans sisteminde, uygulamalarında veya işlemlerinde hasta haklarını, güvenliğini ya da esenliğini ve toplum sağlığını olumsuz biçimde etkilemesi beklenmeyen durumlardır.

## 8. DENETİM BULGULARININ TAKİBİ

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

## 9. İDARİ ÖNLEMLER VE YAPTIRIMLAR

Denetim sonucunda farmakovijilansla ilgili mevzuata uyumsuzluk tespit edildiğinde aşağıda belirtilen idari önlemler alınabilir:

- Eğitim ve kolaylaştırma: Ruhsat/izin sahibi uyumsuzluk hususunda bilgilendirilir ve bunun giderilebilmesi hususunda tavsiyede bulunulur.
- Denetleme: Uyumsuzluk tespit edilen ruhsat/izin sahipleri, söz konusu uyumsuzluğun giderildiğinin belirlenmesi amacıyla yeniden denetlenebilir.
- Uyarı: Bakanlık ruhsat/izin sahibine farmakovijilansla ilgili düzenleyici yükümlülüklerini hatırlatacak şekilde resmi bir uyarı verebilir.
- Ruhsat/izin sahiplerinin yayımlanması: Bakanlık ciddi veya ısrarla uyumsuzluk gösteren ruhsat/izin sahiplerinin listesini yayımlayabilir.
- Acil güvenlik kısıtlaması: Bakanlık konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapacaktır.
- Ruhsat varyasyonu: Bakanlık, konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapacaktır.
- Ruhsatın askıya alınması: Bakanlık, konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapacaktır.
- Ruhsatın iptali: Bakanlık, konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapacaktır.

## EK-1: FARMAKOVİJİLANS SİSTEM ÖZETİ

### 1. İRTİBAT BİLGİLERİ

- 1.1. Ruhsat/İzin Sahibinin
  - 1.1.1 Adı
  - 1.1.2 Adresi
  - 1.1.3 Telefon numaraları
  - 1.1.4 Ağ adresi
- 1.2. Ürün Güvenliliği Sorumlusunun
  - 1.2.1 Adı ve diğer görevleri
  - 1.2.2 Görev yaptığı yerin adresi
- 1.3. Farmakovijilans Faaliyetlerinin Yürütüldüğü Yer
- 1.4. Ülkemizde Ruhsatına/İznine Sahip Olduğu Ürün Sayısı  
Ruhsat/izin sayısı

### 2. FİRMANIN YAPISI VE FARMAKOVİJİLANS ÇALIŞMA MODELİ

- 2.1 Aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde firmanın kısa bir profili:
  - 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 satın almalar (farmakovijilans üzerine olan etkisi ve ilişkisi ile birlikte).
- 2.2. Firma içerisinde farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi hususuna dair kısa bir özet.

### 3. FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİ

- 3.1. 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.
- Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu (PGGR)/Ulusal Rapor nasıl hazırlanıyor ve Bakanlığa sunulma işlemi nasıl yapılıyor?
- Ürün güvenliliği sorumlusunun rutin yaptığı işlemlerin listesi.
- Sinyal üretimi ve kısa ürün bilgisi ( KÜB) değişiklikleri işlemlerinin nasıl yapıldığının açıklanması.
- Risk yönetimi planları (RYP) (Firmanın herhangi bir ürünü için ürettiği bir RYP var mı?).

4. FARMAKOVİJİLANS TA KULLANILAN BİLGİSAYAR SİSTEMLERİ
  - 4.1. Şüpheli advers etkilerin toplanması, karşılaştırılması, değerlendirilmesi için kullanılan bilgi-işlem sistemlerinin/veri tabanlarının ayrıntılı olarak açıklanması (örneğin spontan raporlar).
  - 4.2. Advers etki raporlarının toplanması/izlenmesi için ülkemizde kullanılan bilgisayara sistemlerinin tıbbi bilgi danışmanlığı için kullanılan veri tabanları da dahil olmak üzere ayrıntılı olarak açıklanması (sistemler arasındaki etkileşimin açıklanması için şemalar kullanılabilir).
  - 4.3. Son beş yıl içerisinde bildirilmiş şüpheli advers etkilerin toplanması, karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için kullanılan veri tabanları hakkında özet bilgi (varsa).
5. KALİTE KONTROL SİSTEMİ
  - 5.1 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.
  - 5.2 Firmanın farmakovijilans sisteminin yoklamasından sorumlu kimdir? Yoklama raporları ne kadar süre ile ve nerede saklanmaktadır?
6. EĞİTİM KAYITLARI
  - 6.1. Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesinde görev alan kilit personelin iş tanımları, özgeçmişleri ve eğitim kayıtlarının yeri de dahil olmak üzere eğitim kayıt sisteminin tanımlanması.
7. ARŞİVLEME
  - 7.1 Farmakovijilans belgelerinin arşivlenmesi faaliyetlerinin kısa tanımı.
  - 7.2 Farmakovijilans belgelerinin saklanması için bir firma ile sözleşme yapılmış ise arşiv ile ilgili yerin adı ve adresi.
8. BAKANLIK TARAFINDAN İSTENİLEN VE/VEYA FİRMA TARAFINDAN SUNULAN BİLGİLER İLE İLİŞKİLİ SORULAR VE/VEYA YORUMLAR
9. EKLER
  - 9.1. Tüm eklere numara verilmelidir.
  - 9.2. Her sayfanın altında/üstünde firmanın adı, ek sayısı, ek başlığı ve sayfa numarasını içeren bir bölüm olmalıdır.
  - 9.3. Ekler hazırlanamıyorsa bunun nedeni/nedenleri 8 inci maddede açıklanmalıdır.
  - 9.4. Aşağıda belirtilen noktalar ek olarak FSÖ'ye ilave edilmelidir:
    - 9.4.1. Kilit Personel
      - 9.4.1.1. Türkiye'de farmakovijilans bölümlerinde çalışan kişilerin isimleri ve ünvanları ile birlikte organizasyon şeması.
      - 9.4.1.2. Ürün güvenliliği sorumlusu ve vekilinin güncel özgeçmiş ve iş tanımı.
      - 9.4.1.3. Tıbbi bilgi verme işinden sorumlu olan kişilerin, kontratla devredilmiş ise devredildiği kişilerin isimleri ve ünvanları ile birlikte organizasyon şemaları
    - 9.4.2. Firmanın Tüm Ürünleri
      - 9.4.2.1. İlgili firmanın Türkiye'de ruhsatlı/izinli olan tüm ürünlerinin listesi (her bir ürün için etkin madde(ler), ülkemizde pazarda olup olmadığı ve ülkemizdeki ticari ismi belirtilmelidir).

9.4.2.2. FSÖ'nün doldurulmasından önceki yılda, en fazla sayıda advers etki raporlaması yapılan beş ürün

9.4.3. Kalite Kontrol Sistemi

9.4.3.1. Farmakovijilans ve konu ile ilgili diğer birimlerin (medikal departman, ruhsatlandırma departmanı ve kalite kontrol departmanı gibi) farmakovijilans konusu ile ilgili konulardaki standart çalışma yöntemleri

9.4.4. Bakanlığa Raporlama ve İstatistikler.

9.4.4.1. Bakanlığa gelen spontan raporlar için hızlandırılmış raporlama gereklerinin yerine getirilip getirilmediği.

9.4.4.1.1. Son iki yıllık dönemde her ay için aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekmektedir:

- 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.

9.4.4.2. Veri kilit noktasından altmış gün sonra yapılması gereken PGGR/ulusal rapor sunum tarihlerine uyum,

9.4.4.2.1. Son iki yıl içerisinde Bakanlığa sunulan PGGR/ulusal raporlar için aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekmektedir:

- Ürünün adı,
- Veri kilit noktası,
- Bakanlığa sunulduğu tarih (son iki yıl içerisinde Bakanlığa PGGR sunulmamışsa son beş yıla ait bilgilerin tarih sıralamasına göre girilmesi gerekmektedir).

9.4.5. Üçüncü Taraflarla Anlaşmalar (örneğin tıbbi bilgi veya farmakovijilans hizmeti sağlayan hizmet kuruluşları):

9.4.5.1. Direkt veya indirekt olarak farmakovijilansla ilişkili herhangi bir faaliyetin veya fonksiyonun ülkemizde ruhsat/izin sahibi dışında yapılması ile ilgili ayrıntılar

9.4.6. Ürünle İlgili Güvenlilik Konuları

9.4.6.1. Güvenlilik gerekçesiyle son beş yılda dünyada piyasadan çekilen ürünlerinin listesi (tarih, gerçekleştiği ülke, nedeni)

9.4.6.2. Son iki yılda ruhsat/izin sahibi veya yetkili otoriteler tarafından gerçekleştirilen acil güvenlilik kısıtlamalarının ayrıntıları

9.4.7. Diğer,

9.4.7.1. Aşağıdaki faaliyetlerle ilgili belgelerin sağlanması gerekmektedir:

- Spontan advers etki raporlarının işlenmesi,
- Bireysel vakaların takibi,
- Hızlandırılmış raporların Bakanlığa sunulma süreci,
- 15 günlük sürelerle uyumun izlenmesi,
- PGGR/ulusal rapor hazırlanması ve sunumu,
- Sinyal analizi,
- Sorulan tıbbi bilginin cevaplanması.