

## YÖNETMELİK

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan:

## İLAÇLARIN GÜVENLİLİĞİ HAKKINDA YÖNETMELİK

## BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

**Amaç**

**MADDE 1 –** (1) Bu Yönetmeliğin amacı, 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 ile ilgili usul ve esasları belirlemektir.

**Kapsam**

**MADDE 2 –** (1) Bu Yönetmelik, Türkiye’de ruhsatlı ve ruhsat müracaatı olan ilaçların güvenliliğinin sağlanması amacıyla gerçekleştirilen izleme, araştırma, kayıt, arşivleme ve değerlendirme faaliyetlerini ve bu faaliyetleri gösteren gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

**Dayanak**

**MADDE 3 –** (1) Bu Yönetmelik;

a) 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin (k) bendine ve 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnameye dayanılarak,

b) Avrupa Birliğinin ilaçlarla ilgili mevzuatının 2010/84/EC sayılı direktifine paralel olarak, hazırlanmıştır.

**Tanımlar**

**MADDE 4 –** (1) Bu Yönetmelikte geçen;

- a) Advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyon: Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı,
- b) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,
- c) Beklenmeyen advers reaksiyon: İlaça ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyonu,
- ç) Bireysel olgu güvenlilik raporu: Advers ilaç reaksiyon raporunu,
- d) Ciddi advers reaksiyon: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers reaksiyonu,
- e) Farmakovijilans: Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmaları,
- f) Farmakovijilans il sorumlusu: Görev yaptığı ildeki farmakovijilans irtibat noktalarının koordinasyonundan, eğitiminden, yürüttükleri çalışmaların kontrolünden sorumlu olan ve çalışmalarını Türkiye Halk Sağlığı Kurumu il halk sağlığı müdür yardımcısı, Kamu Hastaneleri Kurumu Genel Sekreterliği Tıbbi Hizmetler Başkanı ile koordineli olarak yürüten Bakanlık il sağlık müdür yardımcısını,

g) Farmakovijilans irtibat noktası: Görev yaptığı sağlık kuruluşunda advers reaksiyonların bildirilmesini teşvik etmekten, eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan, kendisine ulaşan advers reaksiyon bildirimlerini TÜFAM'a iletmekten sorumlu hekim, eczacı, bunların bulunmadığı yerlerde diğ hekimini,

ğ) Farmakovijilans sistemi: Ruhsat sahipleri ve başvuru sahipleri, Kurum ve diğ kuruluşlar tarafından bu Yönetmelikte belirtilen görev ve sorumlulukların yerine getirilmesi için kullanılan ve ilaçların güvenliğini izleyerek yarar/risk dengesinde olabilecek tüm değışiklikleri tespit etmek üzere tasarlanmış olan sistemi,

h) Farmakovijilans sistemi ana dosyası: Bir veya birden fazla ilaca ilişkin olarak ruhsat sahibi tarafından kullanılan farmakovijilans sisteminin detaylı tanımını içeren dosyayı,

ı) Farmakovijilans yetkilisi: Ruhsat sahibinin veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşunun bu Yönetmeliğin gereklerini yerine getirmek üzere ulusal düzeyde istihdam ettiği hekim veya eczacıyı,

i) İlaç: İnsanlarda bir hastalığı teşhis etme, tedavi etme ya da önleme özelliğine sahip olduğu belirtilerek sunulan ya da farmakolojik, immünolojik ya da metabolik bir etki yoluyla bir fizyolojik fonksiyonu eski haline döndürmek, düzeltmek, değıştirmek amacıyla insanlarda kullanılan madde veya maddeler kombinasyonunu,

j) İlaç suistimali: Zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik ettiği, sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı aşırı ilaç kullanımını,

k) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

l) MedDRA: Uluslararası Uyum Konferansı tarafından oluşturulan düzenleyici faaliyetler için tıp sözlüğünü,

m) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu: Ruhsat sahibinin, ruhsat sonrası dönemde tanımlanan zamanlarda belli bir formatta hazırladığı ve ilacın yarar/risk dengesine ilişkin değerlendirmeyi içeren raporu,

n) Risk: Hasta sağlığı veya halk sağlığı yönünden ilacın kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği ile ilgili ve ayrıca çevre açısından arzu edilmeyen her türlü riski,

o) Risk yönetim planı: Risk yönetim sisteminin ayrıntılı açıklamasını,

ö) Risk yönetim sistemi: Bir ilaçla ilgili riskleri tespit etmek, tanımlamak, önlemek ya da en aza indirmek için tasarlanmış ve bu müdahalelerin etkinliğine dair bir değerlendirmeyi de içine alan bir dizi farmakovijilans faaliyeti ve müdahalesini,

p) Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması: Ruhsatlı bir ilacın güvenliğini tehdit edebilecek risklerini tespit ederek, tanımlayarak ve risklerin boyutunu belirleyerek ilacın güvenlilik profilini teyit etmek ya da risk yönetim tedbirlerinin etkinliğini ölçmek amacıyla yürütülen çalışmaları,

r) Sağlık mesleği mensubu: Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi bağlamında; hekim, eczacı, diğ hekim, hemşire ve ebeleri,

s) 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 gerektiren bilgileri,

ş) Sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu: Ruhsat sahibinin farmakovijilansla ilgili görevlerinin tümünü veya bir kısmını yazılı olarak belirlemek kaydı ile devrettiği, en az bir kişiyi farmakovijilans yetkilisi ve bir kişiyi de onun vekili olarak tam zamanlı istihdam eden, ilgili kılavuzda belirtilen şartları haiz ve Kurumca denetlenerek onaylanmış kuruluşu,

t) Spontan bildirim: Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle 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 bilgileri,

u) TÜFAM: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezini,

ü) TÜFAM bildirim formu: Tek bir hastada belli bir zaman noktasında belli bir ilaca karşı gelişen bir veya birden fazla şüpheli advers reaksiyonu bildirirken kullanılan formu,

v) Tüketici: Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi bağlamında; hasta ya da bir hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/ebeveyni/çocuğu gibi sağlık mesleği mensubu olmayan kişileri,

y) Yarar/risk dengesi: Bir ilacın tedavi edici etkilerinin, ilacın hastaların sağlığı ya da halk sağlığı açısından oluşturduğu tüm kalite, güvenilirlik ve etkililik riskleri ile birlikte değerlendirilmesini,

ifade eder.

## İKİNCİ BÖLÜM

### Tarafların Sorumlulukları

#### **Ruhsat sahibinin sorumlulukları**

**MADDE 5 – (1)** İlaçlarının güvenliliğini garanti eder. Bu kapsamda, ilaçlarının güvenliliğini sürekli olarak izlemekten, ilacın ruhsatlı olduğu diğer ülkelerin yetkili otoriteleri tarafından getirilen yasaklama ve kısıtlamalar da dahil olmak üzere ilacın yarar/risk değerlendirmesini etkileyebilecek herhangi bir değişiklik konusunda Kurumu bilgilendirmekten ve ilaç bilgilerinin mevcut bilimsel veriler ışığında güncel tutulmasından sorumludur. Bu sorumluluk, ilacın kullanımının ruhsata dâhil olup olmadığından bağımsız olarak tüm popülasyon ve endikasyonlar için elde edilen pozitif ve negatif bulguları da kapsar.

(2) Farmakovijilans faaliyetlerini yerine getirmek üzere bir farmakovijilans sistemi kurar; bu sistem vasıtasıyla elde edeceği bilgileri değerlendirmek suretiyle riski en aza indirmek ve önlemek için gereken tedbirleri alır.

(3) İlaçlarıyla ilgili olarak meydana gelen advers reaksiyonların sınıflandırılmasında MedDRA terminolojisi kullanır.

(4) Farmakovijilans sisteminde düzenli olarak yoklama yapar. Yoklama sonucunda elde edilen temel bulguları farmakovijilans sistem ana dosyasına not olarak ekler. Bu yoklamadan elde edilen bulgular ışığında uygun bir düzeltici eylem planının hazırlanmasını ve uygulanmasını sağlar. Düzeltici eylem planı tam olarak uygulandıktan sonra bu notu kaldırabilir.

(5) Farmakovijilans sisteminin bir parçası olarak aşağıdaki hususları yerine getirir:

a) En az bir kişiyi farmakovijilans yetkilisi olarak sürekli ve kesintisiz istihdam eder, farmakovijilans yetkilisinin görevinin başında bulunmadığı zamanlarda aynı nitelikleri taşıyan vekilinin farmakovijilans yetkilisinin görevlerini yerine getirmesini sağlar. Farmakovijilans yetkilisi ve vekili bu görevlerini sürdürürken pazarlama ve satış bölümlerinde görev ve sorumluluk alamaz.

b) Ana ortaklık çatısı altında faaliyet gösteren farklı ruhsat sahiplerinin ortak bir farmakovijilans sistemi yürütmeleri halinde ortak bir farmakovijilans yetkilisi ve vekili atanabilir. Ancak, bu kişi ya da kişiler farmakovijilans yetkilisi olmanın dışında başka bir görev yürütemezler.

c) Farmakovijilans yetkilisi ve vekili olarak görevlendirdiği kişilerin isimlerini, mesleki özgeçmişlerini ve 24 saat geçerli iletişim bilgilerinin atama tarihinden itibaren en geç yedi gün içinde Kuruma bildirir.

ç) Farmakovijilans yetkilisinin veya vekilinin değişmesi durumunda, bunların yerine en geç üç ay içerisinde atama yaptıktan sonra bu fıkranın (c) bendinde belirtildiği şekilde Kuruma bildirir.

d) Farmakovijilans yetkilisi ve vekili olarak görevlendirdiği kişilerin farmakovijilans konusunda Kurum tarafından düzenlenecek temel eğitim programına katılımını temin eder. Edinilen bilgilerin güncel kalmasını sağlamak üzere farmakovijilans konusundaki diğer eğitimlere katılımını destekler.

e) Farmakovijilans sistemi ana dosyasını hazırlar, saklar ve talep edilmesi halinde Kuruma sunar.

f) Risk yönetim sistemini, ilaca ait tanımlanmış ve potansiyel risklerle, ayrıca ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik verilerinin gerektirdikleriyle orantılı olarak hazırlar ve gerektiğinde günceller; yeni riskler olup olmadığını,

risklerin değişip değişmediğini veya ilacın yarar/risk dengesinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını tespit etmek üzere farmakovijilans verilerini izler ve değişiklik meydana geldiğinde Kurumu bilgilendirir.

g) Risk yönetim planı kapsamında alınan tedbirlerin sonuçlarını izler.

ğ) Personelin farmakovijilans konusunda eğitimini sağlar ve eğitim kayıtlarını tutar.

(6) Farmakovijilans ile ilgili görevlerinin tamamını sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu aracılığı ile yürütüyorsa bünyesinde farmakovijilans yetkilisi istihdam etmeyebilir. Ancak farmakovijilans ile ilgili görevlerinin bir kısmını sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu aracılığı ile yürütüyorsa, bünyesinde sürekli ve kesintisiz olarak bir farmakovijilans yetkilisi istihdam eder. Farmakovijilans sistemi ana dosyası da dahil olmak üzere farmakovijilans sisteminin noksansız ve doğru olarak işlemesine ilişkin tüm sorumluluk her zaman ruhsat sahibine aittir.

(7) Sağlık mesleği mensuplarının, şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri yönünde standart bir metni ilaçların kısa ürün bilgilerine ekler.

(8) Tüketicilerin şüpheli advers reaksiyonları sağlık mesleği mensuplarına veya doğrudan TÜFAM'a bildirmelerini isteyen standart bir metni ilacın kullanma talimatına ekler.

(9) Ek izlemeye tabi ilaç listesinde bulunan ilaçlar için kısa ürün bilgisine ters eşkenar siyah üçgen bir sembol ekler ve bu sembolü takiben "Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?" ibaresini yazar. Benzer bir cümle aynı zamanda kullanma talimatına ve tanıtım malzemelerine de eklenir. İlacın ek izlemeye tabi olduğuna dair bilgi elektronik reçete modülünde de yer alır.

(10) Güvenliliğe ilişkin endişeler esas alınarak ilacın piyasaya sürülmesine ara verilmesi veya ruhsat başvurusunun geri çekilmesi ya da bu yönde bir niyet olması halinde derhal Kuruma bildirir.

(11) Kurumun bu Yönetmelik kapsamındaki taleplerine gecikmeksizin ve tam olarak cevap verir.

(12) Kuruma sundukları farmakovijilans ile ilgili bilgi veya belgelerin doğruluğunu ve güncelliğini taahhüt eder ve sonuçlarından doğacak yasal sorumluluğu üstlenir. Sunulan bilgi ve belgelerde gerçeğe aykırılık tespit edildiğinde 26/9/2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu hükümleri uyarınca işlem yapılır.

#### **Sağlık mesleği mensuplarının sorumlulukları**

**MADDE 6 –** (1) Hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan advers reaksiyonların TÜFAM'a spontan bildirimi, advers reaksiyonları gözlemleyen sağlık mesleği mensubunun mesleki sorumluluğunda olup bu bildirimler, 21 inci maddede öngörülen şekilde gerçekleştirilir.

#### **Sağlık kurum ve kuruluşlarının sorumlulukları**

**MADDE 7 –** (1) İl sağlık müdürü farmakovijilans il sorumlusu olarak, il sağlık müdür yardımcısını görevlendirir ve bu kişinin isim ve iletişim bilgilerini Kuruma bildirir. Hastaneler, advers ilaç reaksiyonlarının en doğru şekilde ve en kısa zamanda TÜFAM'a bildirilmesini sağlamak amacıyla, kuruluş içi farmakovijilans sistemini kurar ve bu Yönetmeliğe göre faaliyet gösterirler.

(2) TÜFAM'a bilgi akışını sağlamak üzere; hastane yönetimi tarafından farmakovijilans irtibat noktası görevlendirilir ve bu kişinin ismi, mesleki özgeçmişi ile iletişim bilgileri Kuruma ve farmakovijilans il sorumlusuna bildirilir.

#### **Kurum tarafından yapılacak işler**

**MADDE 8 –** (1) İlaçlarla ilgili risklere dair bilgi toplamak üzere bir farmakovijilans sistemi kullanır. Gerektiğinde ilaç kullanımından kaynaklanabilecek riskleri azaltabilmek amacıyla sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları ile müşterek çalışmalar yürütür.

(2) Tüketicileri ve sağlık mesleği mensuplarını karşılaştıkları şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a

bildirmeleri yönünde teşvik edici faaliyetlerde bulunur, bu görevlerin yerine getirilmesi hususunda hastaları ve sağlık mesleği mensuplarını temsil eden organizasyonlara görev verebilir.

(3) Türkiye’de ortaya çıkan ve sağlık mesleği mensupları ve tüketiciler tarafından bildirilen şüpheli advers reaksiyonları kayıt altına alır ve Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme İşbirliği Merkezine gönderir.

(4) Şüpheli ciddi advers reaksiyonlara ilişkin raporu, bildirimini izleyen on beş gün içinde ruhsat sahibine iletir.

(5) İlacın güvenli kullanımını sağlamaya yönelik olarak sağlık mesleği mensuplarından belli bazı yükümlülükler talep edebilir.

(6) Ruhsat sahibini ve ilgili uluslararası kuruluşları, bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda aldığı tedbirlerden haberdar eder.

(7) Farmakovijilans konusunda temel eğitim programları düzenler.

(8) Ek izlemeye tabi ilaçların listesini uluslararası uygulamaları da göz önüne alarak hazırlar ve gerektiğinde günceller. Türkiye’de ruhsat almasından beş yıl sonra bu ilacı listeden çıkarır veya bu süreyi uzatabilir. Kurum risk yönetim sistemi ile kullanılması gereken ilaçları da bu listeye dahil edebilir.

(9) Ruhsatlı veya ruhsat başvurusu olan bir ilacın yarar/risk dengesini etkileyen bir hususun ortaya çıkması halinde, ruhsat veya başvuru sahibine risk yönetim sistemini sunma zorunluluğu getirebilir.

(10) Risk yönetim planında yapılan güncellemeleri değerlendirir, riski en aza indirmeye yönelik tedbirlerin sonuçlarını izler.

(11) Yarar/risk dengesini sürekli olarak değerlendirebilmek için, ruhsat sahibinden yarar/risk dengesinin olumluluğunu koruduğunu gösteren verileri isteyebilir.

(12) Ruhsat sahibinden farmakovijilans sistem ana dosyasını sunmasını isteyebilir. Bu durumda dosyanın bir örneği yedi gün içinde Kuruma teslim edilir.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Ruhsat Başvurusu Sırasında Sunulması Gereken Farmakovijilansla İlgili Belgeler,

Farmakovijilans Sistemi Ana Dosyası

### **Ruhsat başvurusu sırasında sunulması gereken farmakovijilansla ilgili belgeler**

**MADDE 9 –** (1) Başvuru sahibi, ruhsat başvurusu yaparken farmakovijilans sisteminin bir özetini sunar. Farmakovijilans sisteminin özeti aşağıdakilerden oluşur:

- a) Başvuru sahibinin farmakovijilans yetkilisi görevlendirdiğine dair belge.
- b) Farmakovijilans yetkilisinin iletişim bilgileri.
- c) Başvuru sahibinin farmakovijilansla ilgili görev ve sorumlulukları yerine getirmek üzere gerekli donanımına sahip olduğuna ilişkin imzalı beyanı.
- ç) İlacın farmakovijilans sistemi ana dosyasının bulunduğuna dair beyan.

(2) 22 nci maddenin yedinci fıkrasında belirtilen durumlarda başvuruyla birlikte risk yönetim planı sunulur.

### **Farmakovijilans sistemi ana dosyasının yapısı**

**MADDE 10 –** (1) Farmakovijilans sistemi ana dosyasında yer alan bilgiler uygulanmakta olan farmakovijilans sistemini eksiksiz ve doğru olarak yansıtır.

(2) Ruhsat sahibi, gereken durumlarda farklı kategorilerdeki ilaçlar için ayrı farmakovijilans sistemleri uygulayabilir. Bu sistemlerin hepsi, ayrı birer farmakovijilans sistemi ana dosyasında tanımlanır.

### **Farmakovijilans sistemi ana dosyasının içeriği**

**MADDE 11** – (1) Farmakovijilans sistemi ana dosyası, asgari olarak bu maddede sayılan unsurları kapsar. Farmakovijilans yetkilisine ait bilgiler;

a) Farmakovijilans yetkilisinin, farmakovijilansla ilgili görev ve sorumluluklara uyumu sağlamak, sürdürmek ve geliştirmek üzere farmakovijilans sistemi üzerinde yeterli yetkiye sahip olduğunu gösteren sorumluluklarının tanımı.

b) Farmakovijilans yetkilisinin mesleki özgeçmiş.

c) Farmakovijilans yetkilisinin iletişim bilgileri.

ç) Farmakovijilans yetkilisinin yokluğunda uygulanacak vekalet düzenlemesinin detayları.

(2) Ruhsat sahibinin teşkilat yapısının tanımı ve bireysel olgu güvenlilik raporlarının toplanması, değerlendirilmesi, güvenlilik veri tabanına olguların girilmesi, periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının düzenlenmesi, sinyallerin tespit edilmesi ve analizi, risk yönetim planının yönetimi, ruhsat öncesi ve sonrası çalışmaların yönetimi, güvenlilik nedeniyle yapılan değişikliklerin yönetilmesi gibi farmakovijilans faaliyetlerinin yürütüldüğü yerlerin listesi.

(3) Güvenlilik bilgilerinin alınması, derlenmesi, kaydedilmesi ve bildirilmesi için kullanılan bilgisayarlı sistemlerin ve veri tabanlarının bulunduğu yerler, işlevleri ve bunlara ilişkin sorumlulukların tanımı ile bu sistemlerin amaca uygunluklarına ilişkin değerlendirme.

(4) Veri işleme ve kayıt süreçleri ile aşağıdaki farmakovijilans faaliyetlerinde kullanılan süreçlerin tanımı;

a) İlaçların yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesi, bu izlem sürecinin sonuçları ve gerekli tedbirleri alırken izlenen karar süreci.

b) Risk yönetim sistemlerinin ve riski en aza indirmek için alınan tedbirlerin sonuçlarının izlenmesi.

c) Bireysel olgu güvenlilik raporlarının toplanması, değerlendirilmesi ve raporlanması.

ç) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının yazılması ve sunulması.

d) Güvenlilik sorunları ile kısa ürün bilgilerinde ve kullanma talimatında yapılan güvenlilikle ilgili değişiklikler hakkında sağlık mesleği mensuplarının ve kamuoyunun bilgilendirilmesi.

(5) Farmakovijilans faaliyetleri yürütülürken uygulanan kalite sisteminin, aşağıdaki tüm unsurları da içeren tanımı;

a) Farmakovijilans faaliyetlerinin gerçekleştirilmesi için oluşturulan teşkilat yapısının tanımı, personelin niteliklerine ilişkin kayıtların yeri, eğitim sisteminin özet tanımı, eğitim dosyalarının yeri ve kritik süreçlere ilişkin talimatlar da dahil olmak üzere 26 ncı maddede belirtilen insan kaynaklarının yönetim sürecinin açıklanması.

b) Farmakovijilans faaliyetlerinde kullanılan belgelerin yeri de dahil olmak üzere 28 inci maddede atıfta bulunulan kayıt yönetim sisteminin tanımı.

c) Farmakovijilans sisteminin performansını izleme ve 27 nci maddenin gereklerine uymak için uygulanan sistemin tanımı.

(6) Eğer varsa, sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu aracılığıyla yürütülen faaliyetlerin ve hizmetlerin tanımı.

### **Farmakovijilans sistemi ana dosyası ekinin içeriği**

**MADDE 12** – (1) Farmakovijilans sistemi ana dosyasının aşaşıdaki belgeleri içeren bir eki bulunur:

- a) Farmakovijilans sistemi ana dosyasının kapsadığı ilaçların listesi; ilacın adı, etkin madde veya maddelerin uluslararası ve mülkiyete konu olmayan adı (INN) ve ruhsatın geçerli olduğu devletlerin adları.
- b) 27 nci maddenin birinci fıkrasının gereklerini yerine getirmek amacıyla oluşturulan yazılı kural ve süreçlerin listesi.
- c) Sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluğu ile arasındaki sözleşmelerin ilgili ilaçlar ve belgeleri de içeren bir listesi.
- ) Planlanan ve tamamlanan tüm yoklamaların listesi.
- d) Varsa, aynı ruhsat sahibine ait diğer farmakovijilans sistemi ana dosyalarının listesi.
- e) Elektronik kayıt defteri.

#### **Ana dosyanın güncel tutulmasının sağlanması**

**MADDE 13** – (1) Ruhsat sahibi, farmakovijilans sistemi ana dosyasının güncel kalmasını sağlar ve gerektiğinde, edinilen deneyimleri, teknik ve bilimsel ilerlemeleri ve mevzuatta yapılan değişiklikleri dikkate alarak revize eder.

(2) Farmakovijilans sistemi ana dosyası ve ekinin üzerine ruhsat sahibi tarafından son güncellendiği tarih belirtilerek her güncelleme için bir numara verilir.

(3) Farmakovijilans süreçlerinden sapma meydana geldiğinde, bu sapmanın etkisi ve nasıl yönetildiği, sapma çözülene değin farmakovijilans sistemi ana dosyasında belgelenir.

#### **Farmakovijilans sistemi ana dosyasında bulunan belgelerin şekli**

**MADDE 14** – (1) Farmakovijilans sistemi ana dosyasındaki belgeler noksansız ve okunaklı şekilde olur. Gereken durumlarda, bilgiler çizelge ya da akış şeması şeklinde sunulabilir. Belgelere doğru ve hızlı bir biçimde erişilebilmesini sağlamak için tüm belgelerin dizini çıkartılır ve bunlar arşivlenir.

(2) Farmakovijilans sistemi ana dosyasının detayları ve içerdiği belgeler, ilgili kılavuzda tanımlanan sisteme uygun olarak modüller halinde sunulabilir.

(3) Saklamak için kullanılan elektronik ortamın zaman içerisinde okunabilirliğini koruması ve yoklama ile denetlemlerde açıkça düzenlenmiş yazılı bir suretinin üretilebilir olması koşuluyla, farmakovijilans sistemi ana dosyası elektronik olarak tutulabilir.

(4) Ruhsat sahibi, son beş yıl zarfında farmakovijilans sistemi ana dosyasının içeriğinde yapılan tüm değişiklikleri, 12 nci madde ve 11 inci maddenin birinci fıkrasının (b), (c), () bentlerinde belirtilen bilgiler dışında, elektronik kayıt defterine kaydeder. Ruhsat sahibi, değişikliğin tarihini, değişiklikten sorumlu olan kişinin adını ve gerekiyorsa değişiklik nedenini elektronik kayıt defterinde belirtir.

#### **Farmakovijilans sistemi ana dosyasının erişilebilirliği ve konumu**

**MADDE 15** – (1) Farmakovijilans sistemi ana dosyası farmakovijilans faaliyetlerinin yürütüldüğu yerde bulunur.

(2) Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin farmakovijilans sistemi ana dosyasına sürekli erişimi olmasını sağlar.

(3) Farmakovijilans sistemi ana dosyası, tutulduğu yerde her an denetime açıktır.

(4) Farmakovijilans sistemi ana dosyasının 14 üncü maddenin üçüncü fıkrası uyarınca elektronik olarak tutulduğu hallerde de doğrudan erişilebilir olması gerekir.

(5) Kurum, ruhsat sahibinden kayıt defterini düzenli aralıklarla sunmasını isteyebilir.

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### Şüpheli Advers Reaksiyon Raporları

#### **Şüpheli advers reaksiyon raporlarının içeriği**

**MADDE 16 – (1)** Şüpheli advers reaksiyon raporlarının TÜFAM'a bildirilmesinde TÜFAM bildirim formu kullanılır.

(2) Ruhsat sahipleri, advers reaksiyon raporlarının mümkün olduğunca noksansız olmasını sağlar, bu raporları ve bunların güncellemelerini doğru ve güvenilir bir biçimde TÜFAM'a iletir. Bildirimlerde asgari olarak tanımlanabilir bir raportör, tanımlanabilir bir hasta, şüpheli bir advers reaksiyon ve şüpheli bir ilaç yer alır.

(3) Ruhsat sahipleri, advers reaksiyon raporlarına ilişkin takip bilgilerini almak için gerekli detayları kaydeder. Raporların takipleri yeterli şekilde belgelenir.

(4) Ruhsat sahipleri, şüpheli advers reaksiyonları bildirirken her olguya ait aşağıdakileri de içeren mevcut tüm bilgileri verir:

a) Raporun türü, tarihi ve olgu referans numarası, raporun kaynaktan alındığı ilk tarih ve son bilgi alınan tarih, varsa diğer ek belgeler.

b) Raportörün adresi ve mesleki bilgilerini içeren profesyonel vasıfları.

c) Hastanın reaksiyon ortaya çıktığı tarihteki yaşı, yaş grubu, ağırlığı, boyu ya da cinsiyeti, eğer reaksiyon fetüste geliştirse, annenin son menstürasyon tarihi ve/veya maruziyet anındaki gestasyon dönemi, fetüsün gestasyon yaşını da içeren, hastayı ve ebeveyn-çocuk raporu ise ayrıca ebeveyni de tanımlayan bilgiler.

ç) İlgili tıbbi öykü ve eşlik eden tıbbi durumlar.

d) Advers reaksiyonun gelişmesiyle ilgili olduğundan şüphelenilen ilaç veya ilaçların adları ve etkileşen ilaçlar ya da adı bilinmiyorsa, etkin maddesinin adı ve ilacı tanımlamaya yardımcı olacak diğer özellikleri ve bu çerçevede ruhsat sahibinin adı, ilacın farmasötik şekli ve uygulama yolları, kullanıldığı endikasyonları, uygulanan doz, uygulamanın başlangıç ve bitiş tarihi, advers reaksiyon ortaya çıktıktan sonra ilaca ilişkin alınan tedbirler, ilacı kesme ve ilaca tekrar başlama işlemlerinin etkisi.

e) Kullanılan ilacın kalitesi ile ilgili bir sorundan şüphe ediliyor ise, şüphe edilen ilacın seri numarası ve son kullanma tarihi ile birlikte kalite sorunu.

f) Plazma kaynaklı biyolojik ürünler ve aşılardan seri numaraları.

g) Advers reaksiyonun oluşumuyla ilgili olduğu şüphesi bulunmayan eşzamanlı olarak kullanılan ilaçlar ve hastaya veya ebeveynine geçmişte uygulanmış ilgili tıbbi tedaviler.

ğ) Şüpheli advers reaksiyonların başlangıç ve bitiş tarihleri ya da şüpheli advers reaksiyonların süresi, ciddiyeti ve en son gözlem tarihindeki sonucu, şüpheli ilacın uygulanması ile advers reaksiyonun gelişmesi arasında geçen süre, ilk raportörün reaksiyonu/reaksiyonları tanımlamak için kullandığı kendi sözleri ya da kısa ifadeler.

h) Advers reaksiyon ile ilişkili test ve işlemlerin sonuçları.

ı) Eğer hasta ölmüşse, ölüm tarihi ve varsa otopsi sonucu ile birlikte ölüm nedeni.

i) Ciddi advers reaksiyonlar için, hastanın klinik seyrini de içine alan deneyimlerin, tedavi tedbirlerinin, sonlanımın ve edinilen takip bilgilerinin kronolojisine uygun olarak mantıklı bir zaman sıralamasıyla anlatımı.

j) Advers reaksiyon raporunu iptal etme ya da değişiklik yapma nedenleri.

#### **Literatür bildirimleri**



**MADDE 17 – (1)** Ruhsat sahibi, ülkemizde meydana gelen advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin yayımlanan ulusal ya da uluslararası makalelerin bir suretini ve Türkçe dışında bir dilde yayımlananlar için Türkçe özetlerini TÜFAM'a sunar. TÜFAM'ın talepte bulunması halinde makalenin Türkçeye tam çevirisini sunar.

## BEŞİNCİ BÖLÜM

Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu

### Periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun içeriği

**MADDE 18 – (1)** Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu ilacın endikasyon dışı kullanımı ile ilgili veriler ve klinik araştırmalardan elde edilen veriler de dahil olmak üzere yararlarına ve risklerine ilişkin mevcut tüm verileri temel alır ve son periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun veri kilitleme noktasından bu yana ortaya çıkan yeni bilgilere odaklanarak yarar/risk dengesinin bilimsel değerlendirmesini içerir.

(2) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporunda, satış hacmi ve reçete sayısına ilişkin eldeki tüm verileri içerecek şekilde, ilaca maruz kalan popülasyona ilişkin doğru bir tahmin sunulur. Maruziyet tahminiyle birlikte gerçek kullanıma ilişkin olarak nitel ve nicel bir analiz de sunulur ve bu analizde, uygun olduğu hallerde gerçek kullanımın belirtilen kullanımdan ne ölçüde farklı olduğu ruhsat sahibinin elinde bulunan veriler ışığında tartışılır ve gözlemsel çalışmaların ya da ilaç kullanım çalışmalarının bulguları paylaşılır.

(3) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu, yarar/risk değerlendirmesi ile ilişkili olarak riski en aza indirme faaliyetlerinin etkililik değerlendirme sonuçlarını içerir.

(4) Ruhsat sahiplerinin, bireysel olguların sistemli bir biçimde detaylandırılmış listelerine ve olgu anlatımlarına periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarında yer vermesi gerekli değildir. Ancak bir sinyal ya da güvenlilik sorununa ilişkin olarak gerçekleştirilecek bilimsel analiz için gerekli olduğunda, ilgili risk değerlendirme bölümünde olgu anlatımlarına yer verilir.

(5) Ruhsat sahibi, kümülatif güvenlilik verilerine ilişkin değerlendirmeyi ve yarar/risk analizini temel olarak periyodik yarar/risk değerlendirme raporuna konu olan ilaçların onaylı kısa ürün bilgileri üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere herhangi bir değişikliğe ve/veya aksiyona gerek olup olmadığına ilişkin sonuçları periyodik yarar/risk değerlendirme raporunda belirtir.

(6) Kurum tarafından aksi bildirilmedikçe, aynı etkin maddeyi içeren ve tek ruhsat sahibi adına ruhsatlandırılmış tüm ilaçlar için tek bir periyodik yarar/risk değerlendirme raporu hazırlar. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu, farklı bir isim altında ve ayrı süreçlerle ruhsatlandırılmış olup olmadığına bakılmaksızın, tüm endikasyonları, uygulama yollarını, dozaj şekillerini ve doz rejimlerini kapsar. İlgili olduğunda, belli bir endikasyon, dozaj şekli, uygulama yolu ya da doz rejimine ait veriler periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun ayrı bir bölümünde sunulur ve tüm güvenlilik sorunları buna uygun olarak ele alınır.

(7) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporuna konu olan madde, sabit doz kombinasyonu olan bir ilacın bileşeni olarak da ruhsatlandırılmışsa, aynı ruhsat sahibi adına ruhsatlandırılmış etkin madde kombinasyonları için, kombinasyonda yer alan diğer maddelere çapraz atıfta bulunularak her etkin maddeye özgü ayrı ayrı periyodik yarar/risk değerlendirme raporu sunulur ya da kombinasyona ait veriler tek maddeye ait periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarından birinde sunulur.

(8) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu Ek 1'de verilen formata uygun olarak hazırlanır.

## ALTINCI BÖLÜM

Risk Yönetim Planları

### Risk yönetim planının formatı ve içeriği

**MADDE 19 – (1)** Ruhsat sahibi tarafından oluşturulan risk yönetim planı aşağıdaki hususları içerir:

- İlgili ilaçların güvenlilik profillerinin tanımı.
- İlgili ilaçların güvenlilik profilinin daha detaylı tanımlanmasını sağlayacak göstergelerin belirlenmesi.

c) İlaçla ilişkilendirilen riskleri önlemeye ya da en aza indirmeye yönelik tedbirlerin, söz konusu tedbirlerin etkililik değerlendirmesini de içerecek şekilde belgelenmesi.

(2) Aynı etkin maddeyi içeren ve aynı ruhsat sahibine ait ilaçlar, uygun olduğunda, aynı risk yönetim planına tabi olabilir.

(3) Risk yönetim planında ruhsat sonrası çalışmalara atıfta bulunuluyorsa, bu çalışmaların ruhsat sahibi tarafından gönüllü olarak mı yoksa yetkili otoritelerin kendisine yüklediği yükümlülükler gereği mi başlatıldığı, yönetildiği ya da finanse edildiği belirtilir. Ruhsat sonrası tüm yükümlülükler, risk yönetim planının özetinde bu yükümlülükleri yerine getirme takvimiyle birlikte liste halinde belirtilir.

(4) Risk yönetim planı Ek 2’de verilen formata uygun olarak hazırlanır.

#### **Risk yönetim planının güncellenmesi**

**MADDE 20** – (1) Ruhsat sahibi, risk yönetim planını güncellediğinde, risk yönetim planının güncellenmiş haline ayrı bir versiyon numarası ve tarih vererek Kuruma sunar.

### **YEDİNCİ BÖLÜM**

Kuruma Yapılacak Bildirimler ve Bildirimlerin Değerlendirilmesi

#### **Sağlık mesleği mensuplarının yapacağı bildirimler**

**MADDE 21** – (1) Sağlık mesleği mensupları, ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve ilaca bağlı olabileceği düşünülen advers reaksiyonları, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde TÜFAM’a bildirirler.

#### **Ruhsat sahibinin bildiri**

**MADDE 22** – (1) İlaça ilişkin Türkiye’de veya ilacın pazarlandığı herhangi bir ülkede hastalar veya sağlık mesleği mensupları tarafından spontan olarak bildirilmiş veya ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması sırasında meydana gelmiş olan tüm şüpheli advers reaksiyonlara dair ayrıntılı kayıtları tutar ve arşivler.

(2) Türkiye’de meydana gelen tüm şüpheli ciddi advers reaksiyonları söz konusu bilginin alınmasını takiben on beş gün içerisinde TÜFAM’a bildirir. Ayrıca bu raporlara ilişkin takip bilgilerini toplar ve on beş gün içerisinde TÜFAM’a iletir.

(3) İlacın pazarlandığı diğer ülkelerden kendisine ulaşan bildirimler, ilacın bilinen yarar/risk dengesini değiştiriyor ise söz konusu bilginin alınmasını takiben derhal TÜFAM’a bildirir.

(4) Ülkemize ait verileri de içeren tüm bilimsel ve tıbbi literatürü, şüpheli advers reaksiyon olgu raporları açısından önemli bir bilgi kaynağı olması nedeniyle izler ve Türkiye’de meydana gelen tüm ciddi advers reaksiyonları on beş gün içerisinde TÜFAM’a bildirir.

(5) Şüpheli advers reaksiyon raporlarının bilimsel değerlendirmesi için gerçek ve doğrulanabilir veriler elde etmek üzere yöntemler geliştirir.

(6) Enfeksiyon ajanının ilaç aracılığı ile bulaştığı şüphesi varsa söz konusu bilginin alınmasını takiben derhal Kuruma bildirir.

(7) Ruhsat sahibi;

a) Yeni bir etkin madde içeren ilaçlar, biyoteknolojik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar ve orijinal ilaç için ilave risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş jenerik ilaçların ruhsat başvurusu sırasında,

b) Biyoteknolojik kaynaklı veya biyobenzer ruhsatlı ilaçlar için yeni üretim işlemi kullanılması durumunda,

c) Ruhsat öncesi veya ruhsat sonrası Kurum tarafından istenmesi halinde,

ç) Bir ilacın yaşam döngüsünün herhangi bir evresinde tespit edilen bir güvenilirlik sorunu olduğunda, başvuru/ruhsat sahibinin girişimiyle,

risk yönetim planı sunar.

(8) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarını Türkiye’de ruhsat almasını takiben iki yıl boyunca altı ayda bir, sonraki iki yıl için yılda bir kez, ayrıca ruhsat geçerlilik süresinin uzatılmasından sonra üç yılda bir hazırlar ve Kurumun talebi halinde derhal sunar.

(9) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarını ilaç piyasaya çıktıktan 18 ay sonra veya ilacı kullanan hasta sayısı 10.000’e ulaştığı zaman ve ayrıca ruhsat geçerlilik süresinin uzatılması sırasında Kuruma sunar.

(10) Kurum tarafından daha önce ruhsatlandırılan bir ilaç için ruhsat sahibi değişikliği yapıldığında farmakovijilans verilerinin sunum periyotları ilk ruhsat tarihi esas alınarak devam eder.

(11) Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarını hazırlamak suretiyle ilaçlarının güvenliğini düzenli olarak değerlendirmeye devam eder ve yarar/risk profili ya da kısa ürün bilgisi/kullanma talimatını etkileyen yeni güvenilirlik bilgileri için Kuruma varyasyon başvurusunda bulunur.

(12) İlaçlarının kullanımıyla ilgili farmakovijilans endişelerine dair bilgileri kamuoyuna açıklayacağı zaman Kurumu önceden veya eş zamanlı olarak bilgilendirir. Ruhsat sahibi, bu bilgilerin doğruluğunu ve yanıtıcı olmamasını garanti eder.

#### **Kurum tarafından yapılacak değerlendirme**

**MADDE 23** – (1) Kurum, ruhsat sahibinden aşağıdaki yükümlülükleri yerine getirmesini isteyebilir. Bu durumda 13/4/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik hükümleri esas alınır.

a) Ruhsatlı bir ilacın risklerine ilişkin endişeler olması halinde ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışmasının yapılması, birden çok ilaç hakkında benzer endişeler duyulması halinde ruhsat sahipleri tarafından bu çalışmanın ortaklaşa yapılması.

b) Hastalığa ilişkin anlayışın veya klinik metodolojinin daha önceki etkililik değerlendirmelerinin anlamlı şekilde tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermesi halinde ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmasının yapılması.

(2) Kurum farmakovijilans sistemi vasıtasıyla tüm verileri bilimsel olarak değerlendirir, riski en aza indirme ve önleme seçeneklerini dikkate alır.

(3) Kurum, ruhsatlı ilaçlarla ilgili olarak aşağıdaki hususları dikkate alır:

a) Risk yönetim planı kapsamında, riski en aza indirmeye yönelik tedbirlerin sonuçlarını izlemek.

b) Risk yönetim sisteminde yapılan güncellemeleri değerlendirmek.

c) Yeni risklerin olup olmadığını veya bu risklerin değişip değişmediğini ya da bu risklerin yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olup olmadığını tespit etmek üzere periyodik yarar/risk değerlendirme raporu da dahil gerekli değerlendirmeleri yapmak.

(4) Kurum ve ruhsat sahibi, yeni risklerin meydana gelmesi halinde veya yarar/risk dengesinde değişiklik olması durumunda birbirlerini bilgilendirir.

#### **Değerlendirme sonrası yapılacak işlemler**

**MADDE 24** – (1) Yapılan değerlendirmenin ardından Kurum farmakovijilansla ilgili durumlarda aşağıdaki işlemlerden uygun olanları başlatır ve bunu ruhsat sahibine bildirir:

a) Ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışması yapılması.

- b) Riski en aza indirecek tedbirlerin uygulanması.
- c) Ruhsatın askıya alınması, iptali veya ruhsatın geçerlilik süresinin uzatılmasının reddi.
- ç) İlaç tedarikinin yasaklanması.

d) Yeni kontrendikasyon ilavesi, önerilen dozun azaltılması ve endikasyon kısıtlaması gibi ilaç bilgilerinde değişiklik.

## SEKİZİNCİ BÖLÜM

Farmakovijilans Faaliyetlerinin Yürütülmesi için Kullanılacak

Kalite Sistemlerine İlişkin Gereklilikler

### **Kalite sistemine ilişkin genel esaslar**

**MADDE 25** – (1) Ruhsat sahipleri, kendi farmakovijilans faaliyetlerinin ifasına yönelik olarak yeterli ve etkili bir kalite sistemi kullanır.

(2) Kalite sistemi; teşkilat yapısını, sorumlulukları, işlemleri, süreç ve kaynakları, kaynakların uygun yönetimini, uyum yönetimini ve kayıt yönetimini kapsar.

(3) Kalite sistemi, aşağıdaki faaliyetlerin tümünü temel alır:

- a) Yapıların oluşturulması, bütünleşik ve tutarlı süreçlerin planlanmasını içeren kalite planlaması.
- b) Görev ve sorumlulukların kalite gerekliliklerine uygun olarak yürütülmesini içeren kaliteye uyum.
- c) Yapı ve süreçlerin ne kadar etkili bir biçimde oluşturulduğunun ve süreçlerin ne kadar etkili bir biçimde yürütüldüğünün izlenmesi ve değerlendirilmesini içeren kalite kontrol ve güvence.
- ç) Gerekliğinde yapı ve süreçlerin düzeltilmesi ve iyileştirilmesini içeren kalite iyileştirmeleri.

(4) Kalite sistemi için benimsenen tüm unsurlar, gereklilikler ve hükümler, kaliteye ilişkin kalite planı, kalite el kitabı ve kalite kayıtları gibi yazılı politika ve usuller halinde sistemli ve düzenli bir biçimde belgelenir.

### **İnsan kaynakları yönetimi**

**MADDE 26** – (1) Ruhsat sahibi, farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi için, uygun niteliklere ve eğitime sahip yetkin bir kadro oluşturur. Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi için yeterli teorik ve pratik bilgiye sahip olmasını sağlar.

(2) Farmakovijilans yetkilisi de dahil olmak üzere, yönetim ve kontrol kadrosunun iş tanımları yapılır. Bu kişiler arasındaki hiyerarşi ilişkisi teşkilat şemasında belirtilir. Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin kalite sisteminin performansını ve farmakovijilans faaliyetlerini yönlendirmesi için yeterli yetkiye sahip olmasını sağlar.

(3) Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesinde rol oynayan tüm personele rol ve sorumluluklarıyla ilgili olarak göreve başlarken ve sonrasında sürekli olarak eğitim verilir. Ruhsat sahibi, personelinin yetkinliklerini belgelemek, sürdürmek ve geliştirmek için eğitim planlarını ve kayıtları muhafaza eder ve yoklama ve denetlemeler sırasında hazır bulundurur.

(4) Ruhsat sahibi, iş sürekliliği de dahil olmak üzere acil durumlarda kullanılacak süreçlere uygun talimatlar hazırlar.

### **Uyum yönetimi**

**MADDE 27** – (1) Ruhsat sahibi, aşağıdaki hedeflerin tümüne ulaşılmasını sağlamak amacıyla özgün kalite sistemi süreçleri uygular.

a) Farmakovijilans verilerinin sürekli izlenmesi, riski en aza indirme ve önleme seçeneklerinin incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması.

b) İlaçların riskleriyle ilgili tüm bilgilerin bilimsel değerlendirmeye tabi tutulması.

c) Ciddi advers reaksiyonlara ilişkin doğru ve doğrulanabilir verilerin 22 nci maddenin ikinci, üçüncü ve dördüncü fıkralarında belirtilen sürelerde TÜFAM'a sunulması.

ç) Mükerrer sunumların önlenmesine ve sinyallerin doğrulanmasına yönelik süreçler de dahil olmak üzere ilaçların risklerine ilişkin sunulan bilgilerin kalitesinin, bütünlüğünün ve noksansızlığının sağlanması.

d) Kurum ile etkili iletişim içerisinde olması ve bu kapsamda yeni riskler ve risklerdeki değişiklikler, farmakovijilans sistemi ana dosyası, risk yönetim sistemleri, riski en aza indirmeye yönelik tedbirler, periyodik yarar/risk değerlendirme raporları, düzeltici ve önleyici tedbirler ve ruhsatlandırma sonrası çalışmalar hakkında iletişimde bulunması.

e) Bilimsel verilerin ve Kurumun internet sayfasında yayımlanan bilgilerin sürekli takip edilerek ilaç bilgilerinin güncellenmesi.

f) İlgili güvenlik bilgilerinin sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara uygun yollarla duyurulması.

(2) Farmakovijilans yükümlükleri için ruhsat sahibi tarafından sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşunun görevlendirilmesi durumunda da, söz konusu görevler için etkili bir kalite sisteminin uygulanmasını sağlama sorumluluğu ruhsat sahibine aittir.

#### **Kayıt yönetimi ve verilerin saklanması**

**MADDE 28** – (1) Ruhsat sahipleri tüm farmakovijilans faaliyetlerinin kaydını tutar ve kayıtların, söz konusu bilgilerin doğru bildirilmesini, yorumlanmasını ve doğrulanmalarını mümkün kılacak şekilde saklanmasını sağlar.

(2) Ruhsat sahipleri, farmakovijilans faaliyetlerinde kullanılan tüm belgeler için, gerektiğinde bu belgelere tekrar erişebilmeyi garanti eden ve bununla birlikte güvenlik sorunlarının incelenmesi için alınan tedbirlerin izlenmesini, bu incelemelere ilişkin zamanlamaların ve güvenlik sorunlarıyla ilgili alınan kararların, tarihleri ve karar verme süreciyle birlikte takibini sağlayan bir kayıt yönetim sistemi uygular.

(3) Ruhsat sahipleri, advers reaksiyon raporlarının geriye dönük izlenebilirliğini ve takibini mümkün kılan mekanizmalar oluşturur.

(4) Ruhsat sahibi, farmakovijilans sistemi ana dosyasında tanımlanan sisteme resmen son verilmesinin ardından 11 inci maddede belirtilen unsurların en az beş yıl süreyle muhafaza edilmesi için gerekli düzenlemeleri yapar. İlaçlarla ilgili farmakovijilans verileri ve belgeleri, ilacın ruhsatı geçerliliğini koruduğu sürece ve ruhsat geçerliliği sona erdikten sonra en az 10 yıl süreyle muhafaza edilir.

#### **Yoklama**

**MADDE 29** – (1) Kalite sisteminin, 25, 26, 27 ve 28 inci maddelerin gereklerine uygunluğundan emin olmak ve etkinliğini tespit etmek amacıyla, düzenli aralıklarla riske dayalı yoklamalardan geçirilir. Bu yoklamalar, yoklamaya konu olan iş ve süreçlerle doğrudan bağlantısı ve sorumluluğu olmayan kişiler tarafından gerçekleştirilir.

(2) Tespit edilen noksanlıklara ilişkin takip yoklaması da dahil olmak üzere gerektiğinde düzeltici aksiyonlar gerçekleştirilir. Yoklama raporu, ilgili konulardan sorumlu yönetim birimine iletilir. Yoklama ve takip yoklamalarının tarihleri ve sonuçları belgelenir.

### **DOKUZUNCU BÖLÜM**

#### **Çeşitli ve Son Hükümler**

#### **Endikasyon dışı kullanım ve mesleki maruziyet**

**MADDE 30** – (1) Kurum tarafından endikasyon dışı kullanımına izin verilen ve şahsi tedavi amacıyla

kullanılan ilaçların advers reaksiyonlarının ve mesleki maruziyetle ilişkilendirilen advers ilaç reaksiyonların bildirimini bu Yönetmelik hükümlerine göre yapılır. Gerekli durumlarda Kurum tarafından risk yönetimi uygulanması istenir.

### **Gizlilik**

**MADDE 31** – (1) Kuruma yapılan bildirimlerde, hastanın ve bildirimde bulunan sağlık mesleği mensubunun kimliği, adresi Kurum tarafından gizli tutulur. Bu kişilerin rızası olmaksızın bu bilgiler hiçbir amaçla TÜFAM personeli dışındaki kişilere açıklanamaz. Ruhsat sahipleri, sağlık kurum ve kuruluşları ile sağlık mesleği mensupları da aynı gizlilik esaslarına uyar.

### **Denetim**

**MADDE 32** – (1) Ruhsat sahibi, sağlık kurum ve kuruluşları, sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları ve ilgili diğer kuruluşlar bu Yönetmelik kapsamındaki faaliyetleri yönünden Kurum tarafından denetlenir.

(2) Kurum, başvuru sahibinin farmakovijilans sistemini doğru ve başarıyla uyguladığını teyit etmek amacıyla ruhsatlandırma öncesi denetim yapabilir.

(3) Bu maddede belirtilen kurum ve kuruluşlar, denetim faaliyetlerinin uygun bir şekilde yürütülmesini sağlamak için gerekli tedbirleri alır. Denetim sırasında konu ile ilgili her türlü bilgi ve belgeyi temin eder ve sunar.

(4) Denetim, ilgili kılavuz hükümlerine göre yürütülür.

### **İdari yaptırım**

**MADDE 33** – (1) Kurum tarafından yapılan incelemeler ve denetimler sonucunda; bu Yönetmelik hükümlerine aykırılığın tespit edilmesi durumunda Kurum, ruhsat sahibine aykırılığın niteliğine göre on beş gün ile üç ay arasında bir süre verir. Verilen bu süre içerisinde aykırılığın giderilmemesi halinde bu durum giderilinceye kadar ruhsat askıya alınır ve gerekçesiyle birlikte Kurumun internet sitesinde ilan edilir.

(2) Sağlık kurum ve kuruluşlarında denetimler sonucunda tespit edilen eksiklikler, Kurum talimatları doğrultusunda giderilir.

### **Kılavuz**

**MADDE 34** – (1) Bu Yönetmeliğin uygulanması için açıklayıcı ve yol gösterici kılavuzlar Kurum tarafından yayımlanır.

### **Yürürlükten kaldırılan yönetmelik**

**MADDE 35** – (1) 22/3/2005 tarihli ve 25763 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik yürürlükten kaldırılmıştır.

### **Ek izleme listesine alınacak ruhsatlı ilaçların geçiş süreci**

**GEÇİCİ MADDE 1** – (1) Bu Yönetmeliğin 8 inci maddesinin sekizinci fıkrası gereği ek izleme listesine alınan ruhsatlı ilaçlar, listenin Kurum tarafından ilan edildiği tarihten itibaren altı ay içerisinde 5 inci maddenin dokuzuncu fıkrası hükümlerine uygun hale getirilir.

### **Yürürlük**

**MADDE 36** – (1) Bu Yönetmeliğin;

a) 5 inci maddesinin beşinci fıkrasının (e) bendi yayımı tarihinden bir yıl sonra,

b) 8 inci maddesinin sekizinci fıkrası yayımı tarihinden üç ay sonra,

c) Diğer maddeleri yayımı tarihinde,

yürürlüğe girer.

**Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu**

Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu aşağıdaki modüllerden oluşur:

- I. Bölüm: İmzalı başlık sayfası.  
II. Bölüm: İdari Özet.  
III. Bölüm: İçindekiler tablosu.
1. Giriş.
  2. Dünyadaki ruhsat durumu.
  3. Güvenlilik nedeniyle bildirim döneminde alınan tedbirler.
  4. Referans güvenlik bilgilerindeki değişiklikler.
  5. Tahmin edilen maruziyet miktarı ve kullanım kısıpları.
    - 5.1 Klinik çalışmalardaki kümülatif maruziyet.
    - 5.2 Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti.
  6. Özet cetvel verileri.
    - 6.1 Referans bilgiler.
    - 6.2 Klinik çalışma kaynaklı ciddi advers olaylara ait kümülatif özet cetveller.
    - 6.3 Pazarlama sonrası veri kaynaklarına ait kümülatif ve bildirim dönemine ait özet cetveller.
  7. Bildirim dönemi içinde klinik çalışmalardan elde edilen önemli bulguların özetleri.
    - 7.1 Tamamlanan klinik çalışmalar.
    - 7.2 Devam eden klinik çalışmalar.
    - 7.3 Uzun süreli takip.
    - 7.4 İlacın farklı terapötik alanda kullanımı
    - 7.5 Sabit kombinasyon tedavilerine ilişkin yeni güvenlik verileri.
  8. Girişimsel olmayan çalışmalara ait bulgular.
  9. Diğer klinik çalışmalardan ve kaynaklardan edinilen bilgiler.
  10. Klinik dışı veriler.
  11. Literatür.
  12. Diğer periyodik raporlar.
  13. Kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilen etkisizlik durumları.
  14. Son dakika bilgileri.
  15. Yeni, devam eden ve kapanışı yapılmış sinyallerin genel özeti.
  16. Sinyal ve risk değerlendirmesi.
    - 16.1 Güvenlilik sorunlarının özeti.
    - 16.2 Sinyal değerlendirmesi.
    - 16.3 Risklerin ve yeni bilgilerin değerlendirmesi.
    - 16.4 Risklerin tanımlanması.
    - 16.5 Riski en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (ilgili olduğunda).
  17. Yarar değerlendirmesi.
    - 17.1 Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde tespit edilen önemli temel etkililik bilgileri.
    - 17.2 Klinik araştırmalar sırasında ve pazarlama sonrası dönemde yeni tespit edilen etkililik bilgileri.
    - 17.3 Yararların tanımlanması.
  18. Ruhsatlı endikasyonlara yönelik bütünlük yarar/risk analizi.
    - 18.1 Yarar/risk bağlamı (Tıbbi ihtiyaç ve önemli alternatifler).
    - 18.2 Yarar/risk analizi değerlendirmesi.
  19. Varılan sonuç ve tedbirler.
  20. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporunun ekleri.

Risk yönetim planı aşağıdaki modüllerden oluşur:

- I. Bölüm: İlaç(lar) hakkında genel bilgi.
- II. Bölüm: Güvenlilik spesifikasyonu.  
Modül I: Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi.  
Modül II: Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü.  
Modül III: Klinik araştırmalarda maruziyet.  
Modül IV: Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon.  
Modül V: Ruhsatlandırma sonrası deneyim.  
Modül VI: Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilave gereklilikler.  
Modül VII: Tanımlanan ve potansiyel riskler.  
Modül VIII: Güvenlilik sorunlarının özeti.
- III. Bölüm: Farmakovijilans planı (ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarını da içerir).
- IV. Bölüm: Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışması planları.
- V. Bölüm: Riski en aza indirmek için alınan tedbirler (riski en aza indirme faaliyetlerinin etkililik değerlendirmesini de içerir).
- VI. Bölüm: Risk yönetim planının özeti.
- VII. Bölüm: Ekler.