

# İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

Modül V-Farmakovijilans  
Sistemi Ana Dosyası

<b>BÖLÜM I</b> .....	2
1.1.Giriş .....	2
<b>BÖLÜM II</b> .....	2
Yapılar ve Süreçler .....	2
2.1. Hedefler .....	2
2.2. Kayıt ve sürekliliğin sağlanması .....	3
2.2.1. Başvuru sahibinin farmakovijilans sisteminin özeti .....	3
2.2.2. FSAD'a ilişkin sorumlulukların devri .....	3
2.3. Farmakovijilans sistemlerinin temsili .....	4
2.4. FSAD'da bulunması gereken bilgiler .....	5
2.4.1. Farmakovijilans yetkilisine ilişkin FSAD bölümü .....	5
2.4.2. Ruhsat sahibinin organizasyon yapısıyla ilgili FSAD bölümü .....	5
2.4.3. Güvenlilik verilerinin kaynaklarıyla ilgili FSAD bölümü .....	6
2.4.4. Bilgisayarlı sistemler ve veri tabanlarıyla ilgili FSAD bölümü .....	6
2.4.5. Farmakovijilans süreçleriyle ilgili FSAD bölümü.....	7
2.4.6. Farmakovijilans sistem performansı ile ilgili FSAD bölümü .....	8
2.4.7. Kalite sistemiyle ilgili FSAD bölümü.....	8
2.4.8. FSAD'ın eki .....	10
2.5 Değişiklik kontrolü, kayıt defteri, versiyonlar ve arşivleme .....	11
2.6. FSAD'ın sunumu .....	12
2.6.1. Biçim ve düzen .....	12

## BÖLÜM I

### 1.1.Giriş

Bu kılavuz, Farmakovijilans Sistem Ana Dosyası (FSAD)'na ilişkin gereklilikleri açıklamak üzere hazırlanmıştır. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'in 5 inci maddesinin beşinci fıkrasının (e) bendi gereğince, ruhsat sahiplerinin FSAD oluşturma ve Kurumun talebi halinde sunma yasal gerekliliği bulunmaktadır. FSAD'ın tanımı, söz konusu Yönetmeliğin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (h) bendinde verilmiş, içeriği ve sürekliliğinin sağlanması için asgari gereklilikler ise üçüncü bölümünde belirtilmiştir.

FSAD, Türkiye'de ruhsat sahibinin ana farmakovijilans faaliyetlerini gerçekleştirdiği merkezde bulundurulmalı ve güncel farmakovijilans sistemini açıklamalıdır. Gelecekte sisteme dahil edilmesi planlanan unsurlar FSAD'da belirtilebilir ancak bunların yürürlükte olmayıp planlanan faaliyetler olduğu açıkça ifade edilmelidir. FSAD'ın içeriği, Türkiye'deki ruhsatlı ilaçların küresel ölçekteki güvenlik bilgilerine ulaşılabilmesi sağlamalıdır.

Farmakovijilans sistemi hakkındaki özet bilgilerin Kuruma sunulması ruhsat başvurusunun bir gerekliliğidir. Başvuru sahibi, ilk ruhsat başvurusunda, ruhsat verildiği sırada yürürlükte olacak ve işleyecek bir sistemin varlığını gösterecek şekilde farmakovijilans sisteminin bir tanımını sunmalıdır. Yeni bir ruhsat başvurusu değerlendirilirken FSAD düzenli olarak talep edilmez, ancak yeni bir farmakovijilans sistemi uygulandığında veya ilaca özgün güvenlik endişeleri olduğunda farmakovijilans gerekliliklerine uyum açısından FSAD'ın sunulması talep edilebilir.

FSAD'ın içeriğindeki değişiklikler için varyasyonlara gerek yoktur, ancak farmakovijilans yetkilisi, ilgili iletişim bilgileri ve FSAD'ın konumu değiştiğinde; ruhsat sahibinin, Kuruma bildirim yapması gerekir.

## BÖLÜM II

### Yapılar ve Süreçler

#### 2.1. Hedefler

FSAD, farmakovijilans sistemini tanımlamalı ve bu sistemin gerekliliklere uygunluğunu desteklemeli ve belgelendirmelidir. FSAD'ın hazırlanması; Yönetmelik ve İFU Modüllerinde yer alan FSAD ile ilgili gerekliliklerin yerine getirilmesinin yanı sıra, başvuru/ruhsat sahipleri tarafından yapılacak olan yoklamaların uygun şekilde planlanarak yürütülmesine, farmakovijilans yetkilisinin sorumluluklarının yerine getirilmesine ve yasal gerekliliklere uyum sağlanmasına katkıda bulunmalıdır. FSAD, ruhsat başvurusu veya ruhsatlandırma sonrasında Kurum tarafından talep edilebilir ve farmakovijilans sistemiyle ilgili genel bir bakış içerir.

FSAD'ın hazırlanması ve sürekliliğinin sağlanması sırasında, ruhsat sahibinin ve farmakovijilans yetkilisinin sorumlulukları şunlardır:

- Farmakovijilans sisteminin gerekliliklere uygun olarak yürütüldüğünden emin olmak.
- Sisteme uyumun sağlandığını doğrulamak.
- Sistemdeki eksikliklerle veya gerekliliklere uyumsuzlukla ilgili bilgi toplamak.

- Farmakovijilansın özellikli konularının yürütülmesinde riskler veya fiili başarısızlıklarla ilgili bilgi toplamak.

Bu bilgilerin kullanımı, farmakovijilans sisteminin uygun şekilde yönetilmesi ve geliştirilmesine katkı sağlamalıdır.

## **2.2. Kayıt ve sürekliliğin sağlanması**

### **2.2.1. Başvuru sahibinin farmakovijilans sisteminin özeti**

Başvuru sahiplerinin, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'in 9 uncu maddesi birinci fıkrası gereğince ruhsat başvurusuna aşağıdaki maddeleri içeren bir farmakovijilans sistemi özeti eklemeleri gerekir:

- Başvuru sahibinin farmakovijilans yetkilisi görevlendirdiğine dair belge.
- Farmakovijilans yetkilisinin iletişim bilgileri.
- Başvuru sahibinin farmakovijilansla ilgili görev ve sorumlulukları yerine getirmek üzere gerekli donanımına sahip olduğuna ilişkin imzalı beyanı.
- İlacın FSAD'ının bulunduğu dair beyan.

### **2.2.2. FSAD'a ilişkin sorumlulukların devri**

Farmakovijilans sistemi zaman içinde değişebilir. Ruhsat sahiplerinin sorumluluklarını yerine getirdiklerinden emin olunması için ana dosyayla ilgili sorumluluk ve faaliyetlerin devri belgelenmeli (bkz. 2.4.2. ve 2.4.8.) ve doğru yönetilmelidir. Farmakovijilans yetkilisi farmakovijilans sisteminden sorumlu olduğundan, sistemi iyileştirme yetkisini desteklemek için FSAD'daki değişiklikler farmakovijilans yetkilisine de bildirilmelidir. Farmakovijilans yetkilisine düzenli olarak ve anında bildirilmesi gereken değişiklikler şunlardır:

- FSAD'da ve konumunda yapılan ve Kuruma bildirilen güncellemeler.
- FSAD'a düzeltici ve/veya önleyici faaliyetler ile ilgili olarak yapılan ilaveler (örn; yoklama ve denetimleri takiben). Farmakovijilans yetkilisi ayrıca farmakovijilans kalite yönetim sisteminde tanımlanan süreçlerden sapmalara ilişkin bilgilere de erişebilmelidir.
- Farmakovijilans sisteminin uygun gözetimine ilişkin kriterleri (kapasite, işlev ve uyunç kapsamında) karşılayan içerik değişiklikleri.
- FSAD'ın Kuruma sunulmasına ilişkin düzenlemelerde meydana gelen değişiklikler.
- Önemli farmakovijilans hizmetlerinin sözleşmeli kuruluş devri.
- Farmakovijilans yetkilisinin sorumlu olduğu farmakovijilans sistemine ilaç ilâvesi.
- Mevcut ilaçlar için yapılan farmakovijilans faaliyetlerine ilişkin bir değişiklik veya iş yükünde bir artış gerektirebilecek değişiklikler (örn; yeni endikasyonlar, çalışmalar vb.).

Farmakovijilans yetkilisi, FSAD'da yer alan bilgilerin kendi sorumluluğundaki farmakovijilans sisteminin doğru ve güncel bir yansıması olmasını sağlayacak ve bunu doğrulayacak bir pozisyonda bulunmalıdır.

### 2.3. Farmakovijilans sistemlerinin temsili

FSAD, ruhsat sahibinin bir ya da birden fazla ilacıyla ilgili farmakovijilans sistemini açıklar. Farklı ilaç kategorileri için, uygun olduğunda, ruhsat sahibi farklı farmakovijilans sistemlerini uygulamaya koyabilir. Bu sistemlerin her biri ayrı bir FSAD'da belirtilir. Bu dosyalar, ruhsat sahibinin ruhsatına sahip tüm ilaçları kümülatif olarak kapsar.

- Tek bir ruhsat sahibinin belirli ilaç çeşitleri (aşılar, tüketici sağlığı ürünleri vb.) için birden fazla farmakovijilans sistemi oluşturabileceği veya bir farmakovijilans sisteminin birden fazla ruhsat sahibinin ilaçlarını içerebileceği durumlar öngörülmüştür. Her iki durumda da, her bir sistemi açıklayan tek ve özel bir FSAD bulunur.
- FSAD'da tanımlanan sistemin oluşturulması ve sürekliliğinin sağlanması sorumluluğu tek bir farmakovijilans yetkilisine verilir.
- Farmakovijilans sistemini birden fazla ruhsat sahibinin paylaştığı durumlarda, her ruhsat sahibi kendi ilaçlarını ilgilendiren farmakovijilans sistemini açıklayacak bir FSAD'ın bulunmasını sağlamaktan sorumludur. Belirli ilaç(lar) için, ruhsat sahibinin, kendisinin sorumlu olduğu farmakovijilans faaliyetlerinin bir bölümünü veya tamamını yazılı anlaşmayla devrettiği durumlarda, ruhsat sahibi ve Kurumun sistemdeki bilgilere erişimi konusunda bir anlaşma olması koşuluyla, ruhsat sahibinin FSAD'ında, faaliyetin devredildiği tarafça idare edilen FSAD'ın tamamına veya bir kısmına çapraz atıfta bulunulabilir. Ruhsat sahibi, kendi ilaç(lar)ını ilgilendiren farmakovijilans sistemine ilişkin atıfta bulunduğu bu dosyanın veya dosyaların içeriğine ilişkin güvence verebilmelidir. FSAD'ın güncelliğinin ve erişilebilirliğinin sürekliliğini sağlamaya ilişkin faaliyetler sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşuna (SFHK) devredilebilir.
- Varsa, aynı ruhsat sahibinin elinde bulunan FSAD'ların bir listesi ilgili ekte (bkz. 2.4.8.) [İlaçların Güvenliliği hakkında Yönetmelik Madde 12(1) d] verilir ve bu liste, sorumlu farmakovijilans yetkilisi ve ilgili ilaçları içerir.
- Kuruma sunulan özet bilgilerde, tek bir FSAD için birden fazla adres belirtilemez. Bu adres, başvuru/ruhsat sahibinin adresinden farklı olabilir (örn; ruhsat sahibinin farklı bir ofisi veya bir SFHK ana faaliyetleri üstlenmişse onun ofis adresi olabilir).
- Farmakovijilans sistemini ve ana dosyasını ilgilendiren herhangi bir faaliyeti devrederken, farmakovijilans sisteminin, FSAD adres bilgilerinin gönderilmesinin, dosyanın sürekliliğinin sağlanmasının ve talep üzerine Kuruma ulaştırılmasının nihai sorumluluğu ruhsat sahibine aittir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 5(6)]. FSAD'ın içeriği, gönderilmesi ve yönetimine ilişkin görev ve sorumlulukları açıklayan ve farmakovijilans faaliyetlerinin yasal gerekliliklere uygun yürütülmesini düzenleyen yazılı anlaşmaların bulunması gerekmektedir.
- Bir farmakovijilans sistemi birden fazla ruhsat sahibi tarafından paylaşıldığı zaman, tarafların kendi FSAD'larının ilgili bölümlerinin sürekliliğini karşılıklı olarak sağlama konusunda mutabakat sağlamaları gerekir. İlgili tüm ruhsat sahiplerinin FSAD'a erişimi ve dosyanın Kuruma sunumu yazılı anlaşmalarla belirlenmelidir. Ruhsat sahibinin, ilaçları için kullanılan farmakovijilans sisteminin uygun ve yasal uyuma sahip olduğuna ilişkin güvence alabilmesi

büyük önem taşımaktadır.

#### **2.4. FSAD’da bulunması gereken bilgiler**

FSAD, farmakovijilans sistemini tanımlayan belgeleri içermelidir. FSAD’ın içeriği, Türkiye’deki ruhsatlı ilaçların küresel ölçekteki güvenilirlik bilgilerine ulaşılabilmesi için sağlanmalıdır. Belge içeriğinin ve 2.6.1’de tanımlanan ek başlıklarının kolaylıkla takip edilebilmesi amacıyla, FSAD’ın içindekiler kısmı endeks hâlinde verilmelidir. FSAD’ın içerik yapısını oluştururken, ana başlıkların farmakovijilans sistemini tanımlamaya esas teşkil edecek bilgileri içermesi sağlanmalıdır. Sistemi tam olarak tanımlamak için ayrıntılı bilgiler gerekmekte olup, bilgiler sıklıkla değişebileceğinden, ilgili değişikliklere eklerde atıfta bulunulmalı ve yer verilmelidir. İçerik değişimiyle ilgili kontrol 2.5. bölümünde açıklanmaktadır.

##### **2.4.1. Farmakovijilans yetkilisine ilişkin FSAD bölümü**

Farmakovijilans yetkilisinin iletişim bilgileri, ruhsat başvuru dosyasında yer almalıdır [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 9(1)].

Farmakovijilans yetkilisi ile ilgili FSAD’da verilen bilgiler [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde11(1)] şunları içerir:

- Farmakovijilans yetkilisinin, farmakovijilansla ilgili görev ve sorumluluklara uyumu sağlamak, sürdürmek ve geliştirmek üzere farmakovijilans sistemi üzerinde yeterli yetkiye sahip olduğunu gösteren sorumluluklarının tanımı.
- Farmakovijilans yetkilisinin görevi ile ilgili kilit bilgileri içeren ve Risk Yönetimi Daire Başkanlığının veri tabanına kaydını da ispatlayan özgeçmiş özeti.
- Farmakovijilans yetkilisinin iletişim bilgileri (Sunulan iletişim bilgilerinde, farmakovijilans yetkilisinin adı, posta adresi, telefon ve faks numarası ve e-posta adresi bulunmalıdır).
- Farmakovijilans yetkilisinin yokluğunda uygulanacak vekâlet düzenlemesinin ayrıntıları.

##### **2.4.2. Ruhsat sahibinin organizasyon yapısıyla ilgili FSAD bölümü**

Ruhsat sahibinin farmakovijilans sistemiyle âlâkalı organizasyon yapısının tanımı yapılmalıdır. İlgili firmaya ilişkin açık ve net genel bilgiler, ana farmakovijilans departmanları ve farmakovijilans yükümlülüklerinin yerine getirilmesiyle ilgili organizasyonlar ve çalışma birimleri arasındaki ilişki(ler) tanımında yer almalıdır. Tanım üçüncü tarafları da kapsamalıdır.

FSAD özellikle aşağıdakileri tanımlamalıdır:

- Ruhsat sahibinin farmakovijilans yetkilisinin konumunu gösterecek şekilde hazırlanan organizasyon yapısı.
- Bireysel olgu güvenilirlik raporları (BOGR)’nın toplanması, değerlendirilmesi, veri tabanına girişi, periyodik yarar/risk değerlendirme raporu hazırlanması, sinyal tespiti ve analizi, risk yönetim planlarının yönetimi, ruhsatlandırma öncesi ve sonrası çalışmaların yönetimi ve güvenilirlik ile ilgili varyasyonların yönetimini kapsayan farmakovijilans faaliyetlerinin yürütüldüğü yerler.

Grafiklerle anlatım tercih edilebilir. Departman veya üçüncü tarafların adları da belirtilmelidir.

### Devredilen faaliyetler

Farmakovijilans yükümlülüklerinin yerine getirilmesine ilişkin devredilen faaliyetler varsa, FSAD bu faaliyetlerin ve/veya hizmetlerin tanımını içerir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 11 (6)].

Ortak pazarlama (co-marketing) anlaşmaları ve sözleşmeli farmakovijilans faaliyetleri gibi diğer organizasyonlarla kurulan bağlantılar belirtilmelidir. Farmakovijilans yükümlülüklerinin yerine getirilmesine ilişkin olarak, lokasyonun tanımı yapılmalı ve anlaşma ve sözleşmelerin yapısı belirtilmelidir. Bu da ilgili tarafları, üstlenilen görevleri ve ilgili ilaç(lar)la, bölgeleri gösteren bir liste ve/veya tablo şeklinde olabilir. Bu liste, hizmet sağlayıcılar (örn; tıbbî bilgiler, denetçiler, hasta destek programı sağlayıcıları, çalışma verisi yönetimi vb.), ticari düzenlemeler (distribütörler, ortak pazarlama vb.) ve diğer teknik hizmet sağlayıcıları (bilgisayar sistemlerini barındırma hizmeti vb.) şeklinde düzenlenmelidir. Kurum'un talebi üzerine veya yoklama ve denetleme esnasında sözleşmeler sunulur ve ilgili liste eklerde verilir (bkz. 2.4.8.).

#### **2.4.3. Güvenlilik verilerinin kaynaklarıyla ilgili FSAD bölümü**

Güvenlilik verilerinin toplanmasına ilişkin ana birimlerin tanımında, Türkiye'de ruhsatlı ürünler için spontan ve talep edilen olgulara ait verilerin toplanmasından küresel çapta sorumlu tüm taraflar yer almalıdır. Bu tanımlar, tıbbî bilgi merkezlerini, bağlı ofisleri, ilgili ülkeyi, faaliyetin yapısını ve ilgili faaliyet ilaca özgü bir faaliyetse ilacın tanımını ve iletişim bilgilerini (adres, telefon, e-posta) sağlayan bir liste formatında olabilir. Bu liste FSAD'ın eklerinde verilebilir. Sözleşme ve anlaşmaları tanımlayan kısımda (bkz. 2.4.2. ve 2.4.8.) üçüncü taraflarla ilgili bilgiler de (yerel dağıtım/pazarlama düzenlemeleri) yer almalıdır.

Temel basamakları, zaman çerçevelerini ve ilgili tarafları gösteren akış şemalarından da yararlanılabilir. Ne şekilde verilmiş olursa olsun, BOGR'lerin toplanmasından Kuruma bildirilmesine kadar olan faaliyetleri kapsayan BOGR'lere ilişkin süreçlerin tanımında ilgili departmanlar ve/veya üçüncü taraflar belirtilmelidir.

Ruhsat sahipleri, yoklamayı, denetimi ve farmakovijilans yetkilisinin gözetimini desteleyecek kaynakların (BOGR'lerin rapor edilebileceği ve ruhsat sahibinin destekleyiciliğini yaptığı her türlü çalışma, kayıt, gözetim ve destek programlarından elde edilen veriler) kapsamlı bir listesini hazırlayıp sunabilmelidir. Liste, dünya çapında, her çalışmanın/programın durumunu, ilgili ülkeyi/ülkeleri, ilaç(ları) ve ana hedefi tanımlar nitelikte olmalıdır. Girişimsel olan ve olmayan çalışmaları birbirinden ayırmalı ve her etkin maddeye özel olacak şekilde oluşturulmalıdır. Oluşturulacak liste, hâlihazırda devam eden ve son iki yılda tamamlanan çalışmaları/programları içermelidir. Bu liste bir ekte verilebileceği gibi ayrı olarak da sunulabilir.

#### **2.4.4. Bilgisayarlı sistemler ve veri tabanlarıyla ilgili FSAD bölümü**

Güvenlilik bilgilerinin alınması, düzenlenmesi, kaydedilmesi ve rapor edilmesinde kullanılan bilgisayarlı sistemlerin ve veri tabanlarının konumu, işlevselliği ve bunlara ilişkin operasyonel sorumluluklar ile bu sistem ve veri tabanlarının amaca uygunluğuna ilişkin yapılacak değerlendirme FSAD'da tanımlanır [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 11(3)].

Çoklu bilgisayar sistemlerinin/veri tabanlarının kullanılması halinde, farmakovijilans sistemi içinde kullanılan bilgisayarlı sistemlerin kapsamının anlaşılabilmesi için bu sistemlerin farmakovijilans çalışmalarında uygulanabilirliği, açık ve net bir şekilde belirtilmelidir. Bilgisayar sistemi işlevlerinin kilit noktalarının validasyon durumu da açıklanmalı, değişiklik kontrolü, yapılan testlerin yapı ve içeriği ve farmakovijilans uyumu açısından hayati öneme sahip yedekleme prosedürleri ve elektronik veri bellekleri özete eklenmeli ve mevcut belgelerin yapı ve içerikleri açıklanmalıdır. Kağıt formatında bulunan tüm belgeler için, veri yönetimi, güvenilirlik verilerinin bütünlüğünü ve ulaşılabilirliğini sağlamak için kullanılan mekanizmalar ve özellikle advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili bilgilerin derlenmesinin nasıl yapıldığı açıklanmalıdır.

#### **2.4.5. Farmakovijilans süreçleriyle ilgili FSAD bölümü**

Anlaşılır yazılı standart çalışma yöntemlerinin bulunması tüm farmakovijilans sistemleri için önemli bir unsurdur. Farmakovijilans için gerekli olan asgari yazılı yöntemler, Modül 4'te açıklanmıştır. Mevcut prosedürel belgelendirmenin bir tanımı (global ve/veya ulusal standart çalışma yöntemleri, el kitapları vb.), saklanan bilginin türü (örn; BOGR'ler için saklanan olgu verilerinin türü) ve kayıtların nasıl saklandığına ilişkin bir bilgi (örn; güvenilirlik veri tabanı, teslim alan tarafından saklanan basılı dosya) FSAD'da bulundurulmalıdır.

FSAD'da süreç tanımı, veri yönetimi ve farmakovijilans performans kayıtları, aşağıdaki konuları da kapsayacak şekilde yer almalıdır:

- Yarar/risk profil(ler)inin devamlı izlenmesi ve uygun önlemlerin alınması için karar alma süreci ve değerlendirmenin sonucu (Bu sonuç sinyal üretme, tespit ve değerlendirmeyi de içermelidir). Bunun yanında, klinik departmanlarla etkileşimler ve güvenilirlik veri tabanı çıktıları gibi konularla ilgili ayrı yazılı talimat ve çalışma yöntemlerine yer verilebilir.
- Risk yönetim sistem(ler)i ve risk minimizasyon önlemlerinin sonuçlarının izlenmesi (Birden fazla departman bu alanda katkı sağlayabilir ve bunların kendi aralarındaki etkileşimleri yazılı çalışma yöntemleri ve anlaşmalarla tanımlanmalıdır).
- BOGR toplanması, derlenmesi, takibi, değerlendirilmesi ve rapor edilmesi (Bu konularda uygulanan yöntemler; hangi faaliyetlerin yerel, hangilerinin küresel olduğuna açıklık getirmelidir).
- Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu planlanması, oluşturulması ve sunulması (bkz Modül III).
- Güvenlilik sorunlarıyla ilgili olarak tüketicilerle, sağlık mesleği mensuplarıyla ve Kurumla iletişim.
- Güvenlilik değişikliklerinin kısa ürün bilgilerine ve hasta kullanma talimatlarına uygulanması (Standart çalışma yöntemleri firma içi ve dışı bilgilendirmeleri kapsamalıdır). [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 11(4)].

Ruhsat sahibi; her alanda, uygun ve zamanında karar alma ve harekete geçmeyi destekleyen bir sistemin varlığına dair kanıt sağlayabilmelidir.

Tanımlamalara, diğer görevlerle kesişenlerin yanı sıra İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmeliğin 27 inci maddesinin birinci fıkrasına atıfta bulunulan süreçlerin listesi eşlik



etmelidir. Burada belirtilenlerle sınırlı olmamakla birlikte diğer görevlerle kesişen konular şunlardır: Farmakovijilans yetkilisinin görev ve sorumlulukları, Kurumun bilgi taleplerine cevap verilmesi, literatür taranması, güvenilirlik veri tabanında yapılan değişikliklerin kontrolü, güvenilirlik verilerinin değişim anlaşmaları, güvenilirlik verilerinin arşivlenmesi, farmakovijilans yoklamaları, kalite kontrol ve eğitim. Eklerde yer alan liste, prosedürel belge referans numarası, başlık, geçerlilik tarihi ve belge türü (tüm standart çalışma yöntemleri, çalışma talimatları, el kitapları vb. için) bilgilerini kapsamalıdır. Hizmet sağlayıcılara ve diğer üçüncü taraflara ilişkin çalışma yöntemleri açıkça tanımlanmalıdır. Özel yerel/ülke çalışma yöntemlerine ilişkin belgelerin listelenmesi gerekmez, ancak her ülkeye özel bir liste sunulması istenebilir. Hiçbir ülke özel yerel prosedür kullanmıyorsa veya bazı ülkeler için kullanıyorsa, bu durum belirtilmelidir (ve başvuru sahibi ülkelerin isimleri sağlanmalıdır).

#### **2.4.6. Farmakovijilans sistem performansı ile ilgili FSAD bölümü**

FSAD, farmakovijilansın temel çıktılarının uyumluluğu da dahil olmak üzere farmakovijilans sistem performansının sürekli izlendiğine dair kanıt içermelidir. FSAD, uygulanan izleme yöntemlerinin bir tanımını ve asgarî olarak aşağıdakileri içermelidir:

- BOGR'lerin nasıl doğru bir şekilde raporlanacağına ilişkin açıklama belirtilmelidir. Ekte, son bir yıl boyunca 15 günlük raporların zamanlamalarını gösteren şekiller/grafikler sağlanmalıdır.
- Farmakovijilans başvurularının kalitesini ve farmakovijilans performansını izlemek için kullanılan kontrol ölçütlerinin bir tanımını. Bu, BOGR raporlamasının, periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının ve diğer başvuruların kalitesine ilişkin Kurum tarafından sağlanan bilgileri içermelidir.
- Kuruma raporlanan periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının zaman çizelgesinin özeti (Ek, ruhsat sahibi tarafından uyumluluğun değerlendirilmesi için kullanılan en güncel şekilleri yansıtmalıdır).
- Güvenlilik varyasyon başvurularının zamanında yapıldığından emin olmak üzere kullanılan yöntemlerin gözden geçirilmesi (Tanımlanmış fakat henüz sunulmamış olan talep edilen güvenilirlik varyasyonlarının izlenmesini de içermelidir).
- Uygulanabildiği durumlarda, risk yönetimi planı taahhütlerine ve farmakovijilans ile ilgili diğer sorumluluk ve koşullarına bağlılığın gözden geçirilmesi.

Farmakovijilans sistem performansının hedefleri tanımlanmalı ve açıklanmalıdır. Gerçekleşen performans ölçümlerinin sonuçlarının yanı sıra performans göstergelerinin bir listesi, FSAD'nın ekinde sağlanmalıdır.

#### **2.4.7. Kalite sistemi ile ilgili FSAD bölümü**

FSAD'da organizasyonun yapısı ve farmakovijilans kalite kriterlerinin uygulanması açısından kalite yönetim sisteminin bir tanımını yapılmalıdır. Tanımda şunlar yer almalıdır:

#### **Belge ve Kayıt Kontrolü**

Diğer kalite sistemlerine, farmakovijilans kayıtlarına ve belgelerine uygulanan standart çalışma yöntemlerinin genel bir özetinin (bkz. Modül IV) yanı sıra FSAD'ın elektronik

ve/veya basılı versiyonları için gerçekleştirilen arşiv düzenlemelerinin bir tanımı.

### Prosedürel belgeler

- Farmakovijilansta kullanılan belge türlerinin (standartlar, çalışma yöntemleri, çalışma talimatları vb.), organizasyon dahilinde küresel, bölgesel ve yerel belgelerin uygulanabilirliğinin ve bunların ulaşılabilirliğine, uygulanmasına ve sürdürülmesine ilişkin kontrollerin genel bir tanımı.
- Üçüncü tarafların kontrolü altındaki ilgili prosedürel belgelere uygulanan belgeleme sistemlerine ilişkin bilgiler.

Yöntemlere nasıl ulaşabileceği ile ilgili ayrıntılar da dahil olmak üzere diğer görevlerle etkileşim ve farmakovijilans faaliyetleri ile ilgili spesifik yöntemler ve süreçlerin bir listesi sağlanmalıdır (Bkz. bölüm 2.4.5) [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 11(5) (a)].

### Eğitim

- Farmakovijilans faaliyetlerinin performansı için kaynak yönetiminin tanımı: Farmakovijilans faaliyetlerinde görev alan kişi sayısını (tam zamanlı istihdam edilenler) gösteren organizasyon şeması (Organizasyonel yapıyı açıklayan bölümde sağlanabilir (bkz 2.4.3).
- Spesifik farmakovijilans faaliyetlerinin organizasyonuna ilişkin FSAD'da yer alan tesisler vasıtasıyla personelin bulunduğu tesislerin bilgileri (bölüm 2.4.2 ve 2.4.3'de açıklanmıştır) ile güvenlik verilerinin kaynakları için tesis iletişim bilgilerinin listesinin sağlandığı ekler (Ayrıca, personel ve tesis bilgileri ile ilişkili eğitim organizasyonunu açıklayıcı bir tanım yapılmalıdır).
- Eğitim konseptinin özet tanımı: Personel, farmakovijilansla ilgili faaliyetleri gerçekleştirmek üzere uygun bir şekilde eğitilmeli ve bu eğitimler, sadece farmakovijilans departmanlarında çalışan personeli değil, güvenlik raporlarının ulaşabileceği her personeli kapsamalıdır.

### Yoklama

Farmakovijilans sisteminin kalite güvence yoklamalarına ilişkin bilgiler, FSAD'da yer almalıdır. Farmakovijilans sisteminin yoklamalarını planlamak amacıyla kullanılan yaklaşımın bir tanımı, raporlama mekanizması ve zaman çizelgeleri; farmakovijilans sistemine ilişkin planlanmış ve tamamlanmış yoklamaların güncel bir listesi ile birlikte 2.4.8'de atıfta bulunulan ekte sağlanmalıdır [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 12 (1) ç]. Bu liste, spesifik farmakovijilans faaliyetlerine veya farmakovijilansın gerçekleştirildiği tesislere yapılacak yoklamalar da dahil olmak üzere hizmet sağlayıcılara ve İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te yer alan yükümlülüklerin karşılanmasıyla ilgili operasyonel ara birimlere yapılacak yoklamaların tarihlerini (devam eden ve sonuçlanan), kapsamını ve tamamlanma durumunu içermeli ve beş yıllık bir periyodu kapsamalıdır.

Ayrıca, FSAD'da önemli bulgulara rastlanan her bir yoklamayla ilgili bir not yer almalıdır. Bunun anlamı, majör ve kritik bulgu kriterlerini taşıyan bulguların mevcut olduğunun belirtilmesidir. Yoklama raporu, kalite sistemi bünyesinde belgelendirilmelidir;

önemli bir bulgu ile ilgili olarak yürütülen düzeltici ve/veya önleyici faaliyet(ler)in, bu bulguların tarihlerinin ve öngörülen çözümleme tarih(ler)inin FSAD'da kısa bir tanımının yer alması yeterlidir. Bu tanımda; yoklama raporları ve belgelenen düzeltici ve önleyici faaliyet planlarına çapraz atıfta bulunulmalıdır. Ekte yer alan yoklamaların listesi incelendiğinde FSAD'da çözümlenmemiş bulgulara dair notları olanlar belirlenebilmelidir. Not ve ilgili düzeltici ve önleyici faaliyet(ler), düzeltici ve önleyici faaliyet(ler) sonuçlanıncaya kadar FSAD'da belgelendirilmelidir. Yani, notlar ancak düzeltici faaliyet tamamlanınca ve/veya yeterli iyileştirme sağlanınca ve bunlar ayrı ayrı onaylanınca silinebilir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik 5 (4)]. Bu nedenle, notların eklenmesi, değişikliği veya çıkarılması kayıt defterine yazılmalıdır.

Farmakovijilans sistemin uygulanması ve yoklama veya denetimler için temel oluşturması sebebiyle FSAD aynı zamanda; kayıt, yönetim ve kalite sisteminden sapmaların çözümlenmesi için süreçleri de tanımlamalıdır. Ana dosya, farmakovijilans standart çalışma yöntemlerinden sapmaları, bu sapmaların çözümleninceye kadar olan etkilerini ve yönetimini de belgelemelidir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 13(3)]. Bu durum, sapma raporuna, tarihine ve ilgili çalışma yöntemine atıfta bulunulan bir liste halinde belgelenebilir.

#### **2.4.8. FSAD'ın eki**

FSAD'ın eki aşağıdaki belgeleri içermelidir:

- Etkin maddeleriyle birlikte FSAD'ın kapsadığı ilaçların listesi [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 12 (1) a]. Bu listede; Ülkemizde ruhsatlı ilaçların piyasada var olma durumu ile ilacın ruhsatlandırıldığı veya piyasaya verildiği diğer ülke bilgileri de yer almalıdır.

Liste, etkin maddeye göre düzenlenmeli ve uygulanabildiği yerde, mevcut ilaca özgü güvenlik izleme gerekliliklerinin türleri belirtmelidir (örn; risk yönetim planında yer alan veya ruhsatın gereklilikleri olarak öne sürülen risk minimizasyon önlemleri, standart dışı periyodik yarar/risk değerlendirme raporu periyotları). İzleme bilgisi ikinci bir liste olarak sunulabilir.

Farklı farmakovijilans sistemine dahil olan ruhsatlar için, örneğin, birden fazla farmakovijilans sistemine sahip ruhsat sahiplerinin veya sistemi paylaşan üçüncü tarafların bulunduğu durumlarda, eklerde, ilâve farmakovijilans sistemi ana dosyası/dosyalarına ilişkin ayrı bir liste sağlanmalıdır. Bu şekilde, ruhsat sahibinin tüm ilaç portföyü bir dizi FSAD ile ilişkilendirilebilir.

- Farmakovijilans sistemlerinin paylaşıldığı durumlarda, farmakovijilans sistemini kullanan tüm ilaçlar dahil edilmelidir; böylece tam bir ürün listesi ana dosyada mevcut olur. İlaç listeleri her bir ruhsat sahibi için ayrı ayrı düzenlenerek de sunulabilir. Alternatif olarak her bir ilaç için ruhsat sahibinin adı eklenerek ya da ilacı ve ruhsat sahibini tanımlayan ayrı bir not eklenerek tek bir liste kullanılabilir.
- İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 27 (1)'e uyulması amacıyla yazılı politika ve yöntemlerin bir listesi.
- İlaçların isimleriyle birlikte üçüncü taraflara devredilmiş faaliyetleri kapsayan sözleşmelerin bir listesi.
- Farmakovijilans yetkilisinin devrettiği görevlerin bir listesi.

- Beş yıllık periyoda ait tamamlanmış tüm yoklamaların ve yoklama programlarının birer listesi.
- Uygulanabildiği durumlarda, performans göstergelerinin bir listesi.
- Uygulanabildiği durumlarda, aynı ruhsat sahibinin muhafaza ettiği diğer FSAD'ların bir listesi. Bu liste, FSAD'ların numaralarını ve kullanılan farmakovijilans sisteminden sorumlu farmakovijilans yetkilisinin bağlı olduğu ruhsat sahibinin adını içermelidir. Eğer farmakovijilans sistemi, SFHK tarafından yürütülüyorsa; kuruluşun adını içermelidir.

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 14(4)'e uygunluk gösterecek şekilde bir kayıt defteri ve diğer değişiklik kontrol belgesi bulunmalıdır. Belgelendirilmiş değişiklikler, en azından tarih, değişiklikten sorumlu kişi ve değişikliğin türünü içermelidir.

### **2.5 Değişiklik kontrolü, kayıt defteri, versiyonlar ve arşivleme**

Ruhsat sahiplerinin, değişiklik kontrol sistemlerini uygulamaları ve FSAD'ın sürekliliğinin sağlanması için ilgili değişikliklerden sürekli haberdar olmaları amacıyla süreçlerin düzgün ilerlediğinden emin olmalarını sağlayan güçlü yöntemlerinin olması gerekir. Kurum, farmakovijilans sistemindeki önemli değişikliklerle ilgili (yalnızca bu konuyla sınırlı kalmamak şartıyla) bilgi talebinde bulunabilir. Bu bilgiler yalnızca buradakilerle sınırlı olmamakla birlikte aşağıdaki gibidir:

- Veri tabanının kendisinde veya ilişkili veri tabanlarındaki değişiklikler, aktarılan veya taşınan verilerin yanı sıra, veri tabanının validasyon durumunu da içeren farmakovijilans güvenlik veri taban(lar)ında yapılan değişiklikler.
- Farmakovijilans açısından önemli hizmetlerin şartlarında; özellikle de güvenlik bilgisi verilerinin raporlanması ile ilgili sözleşmeye dayalı anlaşmalarda yapılan değişiklikler.
- Devralmalar, birleşmeler, farmakovijilansın gerçekleştirildiği tesisler veya FSAD'ın yönetimi için yetki verme/aktarma gibi organizasyonel değişiklikler.

Değişiklik kontrolü (kayıt defterinde) amacıyla FSAD'da belgelenen değişikliklere ek olarak, farmakovijilans yetkilisi her zaman bu değişikliklerden haberdar edilmelidir.

FSAD'da yapılan değişiklikler uygun şekilde bir kayıt defterine kaydedilmelidir, böylece yapılan değişikliklerin geçmişi (tarih ve değişikliğin tipi belirtilerek) izlenebilir. Ana dosyanın içeriğindeki tanımlayıcı değişiklikler de kayıt defterine kaydedilmelidir.

Eklerde yer alan bilgiler için değişiklik geçmişi "talebe bağlı" olabilir. Bu durumda FSAD içeriğinin revizyon tarihi ve/veya ek'in güncellenmesi kayıt defterinde belirtilmelidir. Ek'in içeriğinde yapılan değişikliklerin geçmişi de güncellenmelidir. İlaç ve standart çalışma yöntemleri listesi veya uyum şemaları gibi düzenli olarak güncellenen ve eklerde yer alan bilgiler, kontrollü sistemlerden elde edilen sonuçları (elektronik belge yönetimi sistemleri veya düzenleyici veri tabanları) içerebilir. Yürürlükten kaldırılan versiyonlar, bir değişiklik geçmişi oluşturulması ve bu değişiklik geçmişinin talep üzerine Kuruma sunumunun sağlanması şartıyla, FSAD'ın dışında tutulabilir. FSAD talep edilmemiş veya bir süre boyunca değişmeden aynı kalmışsa (örn; eklerdeki içerik FSAD'dan bağımsız olarak değiştirilmişse), periyodik olarak inceleme önerilir. Ruhsat sahipleri, FSAD şartlarıyla ilgili yükümlülüklerin zamanında yerine getirildiğinden emin olmalıdır. Ayrıca farmakovijilans yetkilisinin,

(FSAD'ın kendisi ya da ek içeriği oluşturulurken kullanılan sistemlere ulaşım yoluyla) eklerdeki bilgiler de dâhil olmak üzere, farmakovijilans sistemindeki güncel ve doğru bilgilere ulaşabilmesi sağlanmalıdır.

Ruhsat sahipleri, yaklaşımlarını doğrulamalı ve FSAD'ın sürekliliğinin sağlanması için belge kontrol yöntemlerine sahip olmalıdır. Yoklama ve denetimlerin temeli olarak, FSAD güncel farmakovijilans sistemini tanımlamalıdır; ancak geçmişte kullanılan sistemin işleyişi ve kapsamı da anlaşılmalıdır.

FSAD'daki değişiklikler paylaşılan farmakovijilans sistemleri ve devredilen faaliyetler için de geçerli olmalıdır. Değişiklik kontrolünün tamamen uygulandığından emin olmak için, Kuruma, farmakovijilans yetkilisine ve ilgili üçüncü taraflara bildirilen değişikliklerin tarihi ve bildirim türünün kaydı tutulmalıdır.

FSAD, okunabilirliği ve erişilebilirliği korunacak şekilde saklanmalıdır.

## **2.6. FSAD'ın sunumu**

FSAD, sürekli olarak farmakovijilans yetkilisinin ve talep üzerine Kurum'un erişimine açık olmalıdır. Bilgiler, kısa ve doğru olmalıdır ve yürürlükteki mevcut sistemi yansıtmalıdır; bunun anlamı hangi formatta olursa olsun, bilgilerin güncel olarak tutulmasının, gerektiğinde, kazanılan tecrübenin, teknik ve bilimsel ilerlemenin ve yasal gerekliliklerdeki değişikliklerin dikkate alınarak revize edilmesinin mümkün olması gerektiğidir.

Kurum'un talebinin ardından yedi gün içinde belgenin sağlanması gerekmekte birlikte [İlaçların Güvenliliği hakkında Yönetmelik Madde 8(12)]; dosyanın tutulduğu yerde FSAD'a hızlı erişim Kurum tarafından talep edilebilir.

### **2.6.1. Biçim ve düzen**

FSAD, Kurum'un talebi halinde basılı bir kopyasının kolayca oluşturulabilmesi koşuluyla elektronik olarak saklanabilir. Hangi biçimde olursa olsun, FSAD okunaklı ve tam olmalı, belgenin tamamına erişime ve belgede yapılan değişikliklerin tamamen izlenebilir olmasına olanak sağlanmalıdır. Bu sebeple değişiklik kontrolü ve arşivleme açısından FSAD'ın yönetilmesi amacıyla spesifik sorumlulukların tayin edilmesi ve içeriğin uygun kontrolünün sağlanması için FSAD'a erişimin sınırlandırılması uygun olabilir.

FSAD Türkçe olarak yazılmalıdır. Ancak, küresel olarak hazırlanmış FSAD'lar Ülkemize ait bir bölüm içermesi koşuluyla İngilizce olarak tutulabilir. FSAD, bu modülde tanımlanan başlıklarla tutarlı şekilde indekslenmeli ve içerikte gezinmeyi kolay kılmalıdır. Genellikle gömülü dosyalar tavsiye edilmez. Elektronik kitap işaretleri ve incelenenbilir metinler önerilir. İmzalı bildirimlerin veya anlaşmaların kopyaları gibi belgeler ek olarak yer almalı ve indekste tanımlanmalıdır.

FSAD belgeleri ve ayrıntıları aşağıdaki başlıklar altında ve eğer basılı kopya şeklindeyse, aşağıdaki düzen çerçevesinde sunulmalıdır:

Kapak sayfası aşağıdakileri içermelidir:

- Tanımlanan farmakovijilans sisteminden sorumlu ruhsat sahibinin ve farmakovijilans yetkilisinin adı ve uygulanabildiği durumlarda SFHK ile bu kuruluştaki ilgili ruhsat sahibi adına çalışan farmakovijilans yetkilisinin adı.
- Aynı farmakovijilans sistemini paylaşan ilgili diğer ruhsat sahiplerinin adları.
- Farklı farmakovijilans sistemleri bulunan ilaçlar söz konusu olduğunda FSAD'ların

listesi.

- Hazırlanma/son güncelleme tarihi.

2.4’de kullanılan başlıklar, FSAD’ın ana konuları için kullanılacaktır. 2.4.8’de ek’in minimum içeriği verilerek ana hatları belirlenmiştir. Ana bölümlerin içeriğindeki gerekliliklere göre ek’lerde ilave bilgiler yer alabilir. Eklerdeki içeriğin konumlandırılması aşağıdaki gibi olup, içerikte yer alması muhtemel konular madde imli listededir.

Farmakovijilans yetkilisi, Ek A:

- Farmakovijilans yetkilisi tarafından devredilen görevlerin listesi veya uygulanabilir prosedürel belgeler.
- Farmakovijilans yetkilisinin özgeçmişi ve ilgili belgeler.
- İletişim bilgileri.

Ruhsat sahibinin organizasyonel yapısı, Ek B:

- Kontratların ve sözleşmelerin listeleri.

Güvenlilik verilerinin kaynakları, Ek C:

- Güvenlilik verilerinin kaynaklarının tanımıyla ilgili listeler (örn; bağlı şirketler ve üçüncü taraflar).

Bilgisayarlı sistemler ve veri tabanları, Ek D:

Farmakovijilans süreci ve yazılı yöntemler, Ek E:

- Prosedürel belgelerin listeleri.

Farmakovijilans sistemi performansı, Ek F:

- Performans göstergeleri listeleri.
- Göstergelerle ilgili olarak performans değerlendirmesinin güncel sonuçları.

Kalite sistemi, Ek G:

- Yoklama programları.
- Yürütülen ve tamamlanan yoklamaların listesi.

İlaçlar, Ek H:

- Farmakovijilans sistemi kapsamındaki ilaçların listesi/listeleri.
- İlaç bazında ruhsat sahibinin belirtmek istediği konulara ilişkin notlar.

Belge ve kayıt kontrol, Ek I:

- Kayıt defteri.
- Ek A’dan H’ye kadar indekslenmiş eklerin içeriğindeki değişiklik geçmişinin belgelendirilmesi ve ilgili ekte yer almıyorsa eklerin içerikleri.
- FSAD’a ilişkin bildiri ve imzaları destekleyen, gerekli şekilde hazırlanmış belgeler.

Herhangi bir ek için içerik gösterilmemişse, başlık içeren boş sayfaların sağlanmasına gerek yoktur; ancak, yine de sağlanan ekler tanımlanan biçime uygun şekilde isimlendirilmelidir. Örn; bilgisayar sisteminin ve veri tabanının kullanıldığı bir ek mevcut değilse, Ek E, Ek D olarak yeniden isimlendirilmemelidir. Ek D için indekste “kullanılmıyor” ibaresi eklemek yeterlidir. Böylece dosyada boş içerik bulunduğu anlaşılır.