

İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

**Modül IV-Farmakovijilans
Kalite Sistemi**

BÖLÜM I	2
Yapılar ve Süreçler	2
1.1. Giriş	2
1.2. Farmakovijilans sistemi	2
1.3. Kalite, kalite hedefleri, kalite gereklilikleri ve kalite sistemi	2
1.4. Kalite döngüsü	2
1.5. Farmakovijilansa yönelik genel kalite hedefleri	3
1.6. İyi farmakovijilans uygulamalarına yönelik esaslar	3
1.7. Organizasyondaki kalite sistemi sorumlulukları	3
1.8. Personelin farmakovijilans eğitimi	4
1.9. Farmakovijilansa yönelik tesisler ve donanım	5
1.10. Ruhsat sahiplerinin uyum yönetimi	5
1.11. Kayıt yönetimi	6
1.12. Kalite sisteminin dokümantasyonu	6
1.12.1. Ruhsat sahiplerinin ek kalite sistemi dokümantasyonu	7
1.12.2. Kritik farmakovijilans süreçleri ve iş sürekliliği	8
1.13. Farmakovijilans sisteminin ve ona ait kalite sisteminin performans ve etkinliğini izleme	9
1.14. Halk sağlığıyla ilgili acil durumlarda farmakovijilans için hazırlık planlaması	9
BÖLÜM II	9
Genel Sorumluluklar	9
2.1. Başvuru sahibi ve ruhsat sahibinin genel farmakovijilans sorumlulukları	9
2.1.1. Farmakovijilans yetkilisi ile ilişkili olarak ruhsat sahibinin sorumlulukları	10
2.1.1.1 Farmakovijilans yetkilisinin nitelikleri	11
2.1.1.2. Farmakovijilans yetkilisinin görevi	11
2.1.2. Ruhsat sahibinin spesifik kalite sistemi süreçleri	12
2.1.3. Ruhsat sahibi tarafından sözleşme ile devredilen farmakovijilans görevleri için kalite sistemi koşulları	13

BÖLÜM I

Yapılar ve Süreçler

1.1.Giriş

Bu Modül, ruhsat sahiplerinin farmakovijilans ile ilgili kalite güvence sistemlerinin oluşturulması ve korunmasına dair rehberlik sağlamak üzere hazırlanmıştır.

Ruhsat sahipleri, farmakovijilans faaliyetlerini gerçekleştirmek üzere uygun ve etkili kalite sistemlerini oluşturmalı ve kullanmalıdır.

Kalite sistemi uygulaması, 1.5.'te yer alan tüm kalite hedefleri ile 1.6.'da yer alan yol gösterici ilkelere uygun olarak yapılmalı ve kalite sisteminin kapsadığı her bir ilaç için kalite hedeflerinin sağlanmasının farmakovijilans ile ilgili görevlerin yerine getirilmesinde ne kadar önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

1.2. Farmakovijilans sistemi

Farmakovijilans sistemi, ruhsat sahipleri ve başvuru sahipleri, Kurum ve diğer kuruluşlar tarafından İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te belirtilen görev ve sorumlulukların yerine getirilmesi için kullanılan ve ilaçların güvenliğini izleyerek yarar/risk dengesinde olabilecek tüm değişiklikleri tespit etmek üzere tasarlanmış olan sistem olarak tanımlanmaktadır.

Diğer sistemler gibi, farmakovijilans sistemi de yapıları, süreçleri ve sonuçlarıyla tanımlanır. Gerekli yapıları dahil olmak üzere, İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzlarında her bir spesifik farmakovijilans süreci için özel bir modül bulunmaktadır.

1.3. Kalite, kalite hedefleri, kalite gereklilikleri ve kalite sistemi

Farmakovijilans sisteminin kalitesi, farmakovijilansın hedeflerine uygun sonuçlar elde etmek üzere tahmin edilen olasılıklar da göz önünde bulundurularak tasarlanmış sistemin tüm özelliklerini ifade eder.

Genel olarak, kalite derecelendirmeye tâbidir ve ölçülebilir. Hedeflenen kalite derecesine ulaşıp ulaşılmadığını ölçmek için kalite gereklilikleri önceden tanımlanmalıdır. Kalite gereklilikleri, istenen sonucu veya kalite hedeflerini sağlaması beklenen sistemin özellikleridir. Farmakovijilans sistemlerinin genel kalite hedefleri 1.5. altında sunulmaktadır.

Farmakovijilans sistemlerinin spesifik yapılarına ve süreçlerine yönelik spesifik kalite hedefleri ve kalite gereklilikleri, İFU'nun her bir modülünde uygun şekilde sunulmaktadır.

Kalite sistemi, farmakovijilans sisteminin bir parçasıdır ve kendine ait yapılar ve süreçlerden oluşur. Kalite sistemi, uygun kaynak yönetimi, uyum yönetimi ve kayıt yönetiminin yanı sıra, farmakovijilans sisteminin organizasyonel yapısı, sorumlulukları, prosedürleri, süreçleri ve kaynaklarını kapsamalıdır.

1.4. Kalite döngüsü

Kalite sistemi, aşağıdaki faaliyetlerin tümüne dayanacaktır:

- Kalite planlaması: Yapıların oluşturulması, bütünleşik ve tutarlı süreçlerin planlanması.
- Kaliteye uyum: Görev ve sorumlulukların kalite gerekliliklerine uygun olarak yürütülmesi.
- Kalite kontrol ve güvence: Yapı ve süreçlerin ne kadar etkili bir şekilde

oluşturulduğunun ve süreçlerin ne kadar etkili bir şekilde yürütüldüğünün izlenmesi ve değerlendirilmesi.

- Kalite iyileştirmeleri: Gerekli durumlarda, yapı ve süreçlerin düzeltilmesi ve iyileştirilmesi.

1.5. Farmakovijilansa yönelik genel kalite hedefleri

Bir farmakovijilans sisteminin genel kalite hedefleri şunlardır:

- Farmakovijilans ile ilgili görev ve sorumluluklara yönelik yasal gerekliliklere uyum.
- Ruhsat koşulları dahilinde veya haricinde, ilaçların kullanımından veya mesleki maruziyetten kaynaklanan advers reaksiyonların insanlarda meydana getirebileceği zararın önlenmesi.
- Hastalara, sağlık mesleği mensuplarına ve halka, ilaçların güvenliliğine dair bilginin zamanında verilmesi yoluyla ilaçların güvenli ve etkili kullanımının sağlanması.
- Hastaların ve halk sağlığının korunmasına katkıda bulunulması.

1.6. İyi farmakovijilans uygulamalarına yönelik esaslar

Madde 1.5.'te bulunan genel kalite hedeflerinin yerine getirilmesi amacıyla, tüm görev ve sorumlulukların yürütülmesinde ve tüm yapı ve süreçlerin planlanmasında aşağıdaki prensipler dikkate alınmalıdır:

- Hastaların, sağlık mesleği mensuplarının ve halkın, ilaçların güvenliliği ile ilgili gereksinimleri karşılanmalıdır.
- Üst yönetim, kalite sisteminin uygulanması ve tüm personelin kalite hedefleriyle ilgili olarak motive edilmesinde liderlik sağlamalıdır.
- Ruhsat sahibinin tüm çalışanları, görevleri ve sorumluluklarına uygun derecede farmakovijilans sistemine dahil olmalı ve farmakovijilans sistemini desteklemelidir.
- Organizasyonla ilgili herkes, 1.4.'te bulunan kalite döngüsünü takip ederek kalitenin sürekli iyileştirilmesini sağlamalıdır.
- Kaynaklar ve görevler, farmakovijilansın proaktif, riskle orantılı, sürekli ve bütünleşik bir şekilde yürütülmesini destekleyecek yapılar ve süreçler olarak organize edilmelidir.
- İlaçların yarar/risk dengesine dair tüm mevcut kanıtlar sağlanmalı ve yarar/risk dengesini ve ilacın kullanımını etkileyebilecek ilgili tüm konular karar alma sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır.
- Ruhsat sahipleri, hastalar, sağlık mesleği mensupları ve ilgili diğer kurum ve kuruluşlar arasında geçerli yasal hükümlere uygun olarak iyi bir işbirliği geliştirilmelidir.

1.7. Organizasyondaki kalite sistemi sorumlulukları

Farmakovijilans faaliyetlerinin gerçekleştirilmesi için yeterli sayıda, yetkin, uygun vasıflara sahip ve eğitimli personel mevcut olmalıdır. Personelin sorumluluğu, 1.6'da

tanımlanan prensiplere uyulmasını içermelidir.

Kalite döngüsüne (bkz. 1.4.) uygun olarak, herhangi bir organizasyonun yönetim sorumluluklarına sahip personeli aşağıdakilerden sorumlu olmalıdır:

- Organizasyonun, kalite sisteminin 1.12.'de açıklandığı şekilde dökümanite edilmesini sağlamak.
- Kalite sistemini açıklayan belgelerin; oluşturulma, revizyon, onaylanma ve uygulanmasıyla ilgili belge kontrolüne tabî olmalarını sağlamak.
- Uygun kaynakların mevcut olmasını ve eğitim verilmesini sağlamak (bkz 1.8.).
- Uygun ve yeterli sayıda binanın, tesisin ve donanımın mevcut olmasını sağlamak (bkz. 1.9.).
- Uyum yönetimini sağlamak (bkz. 1.10.).
- Uygun kayıt yönetimini sağlamak (bkz. 1.11.).
- Etkinliğini doğrulamak için, kalite sistemi de dahil olmak üzere, farmakovijilans sistemini düzenli aralıklarla risk temelli yaklaşımla gözden geçirmek (bkz. 1.13.) ve gerekli durumlarda, düzeltici ve önleyici önlemler almak.
- Zamanında ve etkili iletişim mekanizmalarının bulunmasını sağlamak.
- Kalite ve farmakovijilans sistemlerinin gerekliliklerine uyum sağlanamadığından şüphe edilmesi durumunda organizasyon içinde ortaya çıkan endişeleri tanımlamak, araştırmak; gerekirse düzeltici, önleyici ve iyileştirici eylemleri gerçekleştirmek.
- Yoklamaların gerçekleştirilmesini sağlamak (bkz. 1.13.).

Yukarıda açıklanan yönetim sorumluluklarıyla ilgili olarak üst yönetimde yer alan kişiler, aşağıda sıralanan maddeler vasıtasıyla liderlik sağlamalıdır:

- Güven, konuşma özgürlüğü ve sorumlu davranış gibi ortak değerlere dayanarak ve personelin organizasyona yaptığı katkıları göz önünde bulundurarak tüm personeli motive etmek.
- Personele yetkinliklerine uygun görevler, sorumluluklar, yetkiler atamak ve bunları organizasyon geneline iletmek ve organizasyon genelinde uygulamak.

1.8. Personelin farmakovijilans eğitimi

Bir organizasyonun, farmakovijilans süreçlerinin ve sonuçlarının yürütülmesi için gerekli olan kaliteye ulaşması, esas olarak, yeterli sayıda yetkin, uygun vasıflara sahip ve eğitimli personele sahip olmasıyla bağlantılıdır (bkz. 1.7.).

Farmakovijilans faaliyetlerinin gerçekleştirilmesinde yer alan tüm personel, başlangıç eğitimi ve sürekli eğitim alacaktır. Bu eğitim personelin görevleri ve sorumluluklarıyla ilgili olacaktır [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 5 (5) d ve Madde 26 (1),(2)].

Organizasyon, personel yeterliklerini belgelendirmek, saklamak ve geliştirmek üzere eğitim planlarını ve kayıtlarını saklayacaktır [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 26 (3)]. Eğitim planları, eğitim ihtiyaç değerlendirmesine dayanmalı ve izlemeye tabi olmalıdır.

Eğitim; ilgili becerilerin, bilimsel ilerlemenin uygulanmasının ve profesyonel gelişimin sürekli iyileşmesini desteklemeli, personelin atanan görev ve sorumluluklarla ilgili deneyim

kazanmasını ve uygun vasıflara sahip olmasını, ilgili farmakovijilans gerekliliklerini anlamasını sağlamalıdır. Organizasyonun tüm personeli, bir güvenlik sorununu fark ettiğinde, ne yapılması gerektiğine dair bilgiyi edinmiş olmalıdır.

Eğitimin başarılı olup olmadığının, verilen eğitimin farmakovijilans ile ilgili görev ve sorumlulukların uygun şekilde yürütülmesini sağlayıp sağlamadığının anlaşılması ve eğitim ihtiyaçlarının tespiti için bir süreç bulunmalıdır.

Spesifik olarak bir farmakovijilans görevi ve sorumluluğu atanmamış ancak faaliyetleri farmakovijilans sistemi veya farmakovijilansın yürütülmesi üzerinde etkili olabilecek personel için de, organizasyon tarafından uygun eğitimler verilmelidir. Bu eğitimler, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte klinik araştırmalar, teknik ürün şikâyetleri, tıbbi bilgiler, satış ve pazarlama, ruhsatlandırma, resmi ilişkiler, hukuk ve yoklama ile ilgili personeli kapsamaktadır.

İş sürekliliği (bkz. 1.12.2.) dahil acil durumda kullanılacak süreçlerle ilgili uygun talimatların organizasyon tarafından personele sağlanması gerekmektedir.

1.9. Farmakovijilansa yönelik tesisler ve donanım

Farmakovijilans süreçlerinin ve bunların sonuçlarının yürütülmesi için gerekli olan kaliteye ulaşılması, esas olarak süreçlerin desteklenmesi için kullanılan uygun tesisler ve donanımlarla bağlantılıdır. Tesisler ve donanımlar, ofis alanı, bilgi teknoloji (IT) sistemleri ve (elektronik) depo alanını kapsamalıdır. Bunlar, farmakovijilansın kalite hedefleriyle (bkz. 1.5.) uyumlu olarak, amaçlanan kullanıma uygun şekilde konumlandırılmalı, tasarlanmalı, inşa edilmeli, uyarlanmalı ve korunmalıdır.

Farmakovijilansın yürütülmesi (bkz. 1.12.2.) açısından kritik olan tesisler ve donanımlar, amaçlanan kullanıma uygunluklarının kanıtlanması için, uygun kontrollere, yeterlilik testine ve/veya validasyon faaliyetlerine tabi tutulmalıdır. Geçerli terminolojilerin güncel versiyonlarının kullanılması gerektiğine dair farkındalığın sürdürülmesi ve IT sistemlerinin buna göre güncel tutulması için süreçler bulunmalıdır.

1.10. Ruhsat sahiplerinin uyum yönetimi

Ruhsat sahipleri, uyum yönetimi amacıyla, aşağıdakileri sağlayabilmek için spesifik kalite sistemi prosedürleri ve süreçlerine sahip olmalıdır:

- Farmakovijilans verilerinin sürekli izlenmesi, riski en aza indirme ve önleme seçeneklerinin ve uygun eylemlerin gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğinin incelenmesi.
- İlacın ruhsat koşulları dahilinde veya haricinde kullanımından kaynaklanan veya mesleki maruziyet ile ilişkili advers reaksiyonlar başta olmak üzere ilaçların riskleriyle ilgili tüm bilgilerin hastaların sağlığı veya halk sağlığı açısından bilimsel olarak değerlendirilmesi.
- Ciddi advers reaksiyonlarla ilgili doğru ve doğrulanabilir verilerin, yasal olarak gereken zaman sınırları içinde TÜFAM'a sunulması.
- Mükerrer sunumlardan kaçınmaya ve sinyalleri valide etmeye yönelik süreçler dahil olmak üzere ilacın riskleriyle ilgili olarak sunulan bilgilerin kalitesi, bütünlüğü ve eksiksizliği.
- Ruhsat sahibinin, yeni ve değişen riskler, farmakovijilans sistemi ana dosyası, risk yönetim sistemleri, risk minimizasyon faaliyetleri, periyodik yarar/risk değerlendirme raporları, düzeltici ve önleyici faaliyetler, ruhsatlandırma sonrası güvenlik

alışmaları dahil olmak üzere Kurumla etkili iletişimi.

- Bilimsel bilgiler ışığında ürün bilgilerinin ruhsat sahibi tarafından güncellenmesi.
- İlgili güvenlilik bilgilerinin sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara uygun şekilde iletilmesi.

1.11. Kayıt yönetimi

Organizasyon, tüm farmakovijilans bilgilerini kaydetmeli ve bu bilgilerin doğru ve eksiksiz raporlanmasına, yorumlanmasına, kontrol edilmesine ve doğrulanmasına olanak sağlayacak şekilde kullanıldığından ve saklandığından emin olmalıdır.

Farmakovijilans faaliyetlerinde kullanılan tüm belgeler için bir kayıt yönetim sistemi devreye sokulmalıdır. Böylece, tarihleri ve karar alma süreçleri de dahil olmak üzere, güvenlilik sorunlarını incelemek için alınan tedbirlerin, bu incelemelerin zaman çizelgelerinin ve güvenlilik sorunlarıyla ilgili kararların izlenebilir olması ve bu belgelerin kurtarılabilir olması sağlanacaktır.

Kayıt yönetim sistemi aşağıdakileri desteklemelidir:

- Farmakovijilans verilerinin, eksiksizliği, doğruluğu ve bütünlüğünü de içeren kalite yönetimi.
- Tüm kayıtlara zamanında erişim.
- Etkili i ve dış iletişim.
- Farmakovijilans sistemleriyle ve her bir ilaç için yürütülen farmakovijilans faaliyetleri ile ilgili belgelerin, geçerli saklama sürelerine uygun olarak saklanması.

Ayrıca, ruhsat sahipleri, advers reaksiyon raporlarının izlenebilirliğini ve takibini sağlayan mekanizmalar oluşturmalıdır.

Tüm farmakovijilans faaliyetlerinde kişiisel verilerin korunması temel hakkı yasal hükümlere uygun olarak eksiksiz ve etkili bir şekilde garanti altına alınmalıdır. Halk sağlığının korunması önemli bir kamu yararı oluşturur ve bu nedenle kişiisel verilerin işlenmesi sürecinde kimliği saptanabilir kişiisel verilerin yalnızca gerekli olduğu durumlarda işlendiği ve bu gerekliliğin farmakovijilans sürecinin her aşamasında sadece ilgili taraflarca değerlendirildiği doğrulanmalıdır.

Bu nedenle veri güvenliliğini ve gizliliğini sağlamak amacıyla, farmakovijilans verilerinin saklanması ve işlenmesine dair her aşamada, kayıt yönetim sisteminin bir parçası olarak özel önlemler alınmalıdır. Bu nlemler kapsamında belgelere ve veri tabanlarına erişim, verilerin tıbbi ve idari gizliliğine uyan yetkili personelle sınırlandırılmalıdır.

Farmakovijilans verilerinin ve kayıtlarının, geçerli kayıt saklama süresi boyunca tahripten korunmasını sağlamak için uygun yapılar ve süreçler bulunmalıdır.

Kayıt yönetim sistemi bir kayıt yönetim politikasında açıklanmalıdır.

1.12. Kalite sisteminin dokümantasyonu

Kalite sistemi için benimsenen tüm unsurlar, gereklilikler ve hükümler; kalite planları, kalite kılavuzları ve kalite kayıtları gibi yazılı politikalar ve yöntemler halinde, sistematik ve düzenli bir şekilde belgelenmelidir.

Kalite planı, belirlenen kalite hedeflerini belgeler ve bu hedeflere ulaşmak için uygulanması gereken süreçleri belirtir. Yöntem, bir süreci yürütmek için belirlenen yoldur ve standart çalışma yöntemi ve diğer iş talimatı ya da kalite el kitabı şeklinde olabilir. Kalite el kitabı, kalite sisteminin kapsamını, kalite sisteminin süreçlerini ve ikisi arasındaki etkileşimi belgeler. Kalite kaydı, elde edilen sonuçları belirten veya gerçekleştirilen faaliyetler için kanıt

sunan bir belgedir.

Sistematik bir yaklaşıma sahip olabilmek için organizasyonun aşağıdakileri önceden tanımlaması gerekir:

- Madde 1.5. altında sunulan genel kalite hedefleri doğrultusunda belirlenen, organizasyonlarına özgü kalite hedefleri ve İFU'nun tüm modüllerine uygun olarak yapılara ve süreçlere özgü kalite hedefleri.
- Farmakovijilans sisteminin etkinliğini izlemeye yönelik yöntemler (bkz. 1.13.).

Kalite sistemi aşağıdakilerle belgelenmelidir:

- Organizasyonel yapılar ve personelin görevlendirilmesi ile ilgili belgeler (bkz. 1.12.1.).
- Eğitim planları ve kayıtları (bkz. 1.8.).
- Uyum yönetim süreçleri ile ilgili talimatlar (bkz. 1.10.).
- İş sürekliliği de dahil acil durumda kullanılacak süreçlerle ilgili uygun talimatlar (bkz. 1.12.2.).
- Farmakovijilans faaliyetlerinin iyi bir şekilde gerçekleştirildiğini sürekli olarak izlemek için kullanılan performans göstergeleri.
- Tarihleri ve sonuçları dahil olmak üzere kalite yoklamalarının ve takip yoklamalarının raporları.

Eğitim planları ve kayıtları saklanmalı ve denetim ve yoklama için hazır bulundurulmalıdır.

Kalite sisteminin dokümantasyonunun aşağıdakileri de içermesi önem taşımaktadır:

- Kalite sisteminin verimli çalışmasını ve özellikle kalite hedeflerini yerine getirebilme kapasitesini izlemeye yönelik yöntemler.
- Kayıt yönetim politikası.
- Geçerli gereklilikler, protokoller ve yöntemlerin gerektirdiği tüm adımların atıldığını gösteren işlevsellik kontrollerini, yeterlilik ve validasyon faaliyetlerini içeren, tesis ve donanım kayıtları ve raporları.
- Oluşturulan kalite sistemindeki eksiklikler ve sapmaların izlendiğini, düzeltici ve önleyici faaliyetlerin gerçekleştirildiğini, eksikliklerle veya sapmalarla ilgili çözümler uygulandığını ve gerçekleştirilen faaliyetlerin etkinliğinin doğrulandığını gösteren kayıtlar.

1.12.1. Ruhsat sahiplerinin ek kalite sistemi dokümantasyonu

Ruhsat sahipleri 1.12'ye uygun kalite sistemi dokümantasyonuna ilave olarak aşağıdakileri de belgelemelidir:

- Farmakovijilans sistemi ana dosyasındaki (FSAD) insan kaynakları yönetimi.
- Yönetimde ve denetimde görev alan personelin görevlerini tanımlayan iş tanımları.
- Yönetim ve denetimde yer alan personelin hiyerarşik ilişkilerini tanımlayan bir organizasyon şeması.
- Farmakovijilans sistemi ana dosyasındaki kritik süreçlerle ilgili talimatlar (bkz.

1.12.2.).

- Farmakovijilans sistemi ana dosyasındaki kayıt yönetim sistemleri.

Kalite sisteminin dokümantasyonu bunlara ek olarak organizasyon yapılarını ve görev atamalarını, farmakovijilans görevlerinde doğrudan yer alan tüm personelin sorumluluklarını ve yetkilerini de içermelidir.

Kalite sisteminin farmakovijilans sistemi ana dosyası veya eklerinde nasıl belgelendirileceği ile ilgili gereklilikler farmakovijilans sistem ana dosyası modülünde açıklanacaktır.

1.12.2. Kritik farmakovijilans süreçleri ve iş sürekliliği

Kritik olarak kabul edilmesi gereken farmakovijilans süreçleri aşağıdakileri içerir:

- İlaçların güvenliklik profilinin sürekli izlenmesi ve yarar/risk değerlendirilmesi.
- Risk yönetim sistemlerinin oluşturulması, değerlendirilmesi, uygulanması ve risk minimizasyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi.
- Tüm kaynaklardan gelen bireysel olgu güvenliklik raporlarının (BOGR) toplanması, işlenmesi, yönetimi, kalite kontrolü, eksik bilgilerin takibi, kodlanması, sınıflandırılması, mükerrer bildirimlerin saptanması, değerlendirilmesi ve zamanında Kuruma iletilmesi.
- Sinyal yönetimi.
- Periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının zamanlamalarının belirlenmesi, hazırlanması (veri değerlendirmesi ve kalite kontrol dahil), sunumu ve değerlendirilmesi.
- Kurumdan gelen taleplere doğru ve eksiksiz bilgiyle cevap verilmesi ve taahhütlerin yerine getirilmesi.
- Farmakovijilans ve ilaç kalite kusuru sistemleri arasındaki etkileşim.
- İlaçların yarar/risk dengesindeki değişikliklerin bildirilmesi başta olmak üzere ruhsat sahipleri ve Kurum arasında güvenliklik sorunlarıyla ilgili iletişim.
- İlaçların güvenli ve etkili kullanımı amacıyla hastalara ve sağlık mesleği mensuplarına ilaçların yarar/risk dengesindeki değişikliklere dair bilginin iletilmesi.
- Değerlendirmelerden çıkarılan sonuçlar ve Kurumun talepleri de dahil olmak üzere ürün bilgilerinin mevcut bilimsel veriler ışığında güncel tutulması.
- Aciliyet durumunda ruhsatta güvenliklik nedenleriyle yapılan değişiklikler.

İş sürekliliği planları risk bazlı olarak oluşturulmalı ve aşağıdakileri içermelidir:

- Genel olarak organizasyonda yer alan personeli ve altyapıyı ya da özellikle farmakovijilans yapılarını ve süreçlerini ciddi derecede etkileyebilecek olaylarla ilgili hükümler.
- Organizasyonun kendi içinde, farmakovijilans görevlerini paylaşan organizasyonlar arasında ve ayrıca ruhsat sahipleri ve Kurum arasında acil bilgi alışverişi için yedekleme sistemleri.

1.13. Farmakovijilans sisteminin ve ona ait kalite sisteminin performans ve etkinliğini izleme

Farmakovijilans sisteminin ve ona ait kalite sisteminin performans ve etkinliğini izlemeye yönelik süreçler aşağıdakileri içermelidir:

- Sistemlerin yönetimden sorumlu kişiler tarafından incelenmesi.
- Yoklamalar.
- Uyum izleme.
- Denetimler.
- İlaçların risklerini en aza indirmek ve hastalarda güvenli ve etkili kullanımını desteklemek amacıyla gerçekleştirilen faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi.

Organizasyon, farmakovijilans faaliyetlerinin iyi bir şekilde gerçekleştirildiğini sürekli olarak izlemek için kalite gereklilikleriyle ilişkili olarak performans göstergelerini kullanabilir. Her bir farmakovijilans sürecine yönelik kalite gereklilikleri İFU'nun her bir Modülü'nde uygun şekilde sunulmaktadır.

Kalite sisteminin kendisiyle ilgili gereklilikler bu Modül'de sunulmaktadır. Sistemin etkinliği yönetim personeli tarafından izlenmeli, kalite sistemi dokümantasyonu (bkz. 1.12.) düzenli aralıklarla incelenmelidir. İncelemelerin sıklığı ve derecesi risk bazlı olarak belirlenmelidir. Bu nedenle sistemin incelenmesi için önceden tanımlı programlar bulunmalıdır. Kalite sisteminin incelemeleri, standart çalışma yöntemleri ve iş talimatlarının, oluşturulan kalite sisteminden gerçekleşen sapmaların, yoklama ve denetim raporlarının yanı sıra yukarıda belirtilen göstergelerin kullanımının da incelenmesini kapsamalıdır.

Kalite sisteminin insan kaynakları yönetimi, uyum yönetimi, kayıt yönetimi ve veri saklama ile ilgili gerekliliklerle uyumlu olmasını ve etkin olmasını sağlamak için kalite sistemi üzerinde düzenli aralıklarla risk bazlı yoklamalar yapılmalıdır. Kalite sisteminin yoklamaları, farmakovijilans sisteminin yoklamasını kapsamalıdır. Yoklamalarla ilgili yöntemler ve süreçler ilgili modülde açıklanacaktır. Farmakovijilans sistemiyle ilişkili olarak yapılan her kalite yoklamasının ve tüm takip yoklamalarının sonuçlarına dair rapor düzenlenerek denetlenen konulardan sorumlu yönetime gönderilmelidir. Rapor, farmakovijilans sisteminin parçası olan tüm tarafların yoklama sonuçlarını içermelidir.

Farmakovijilans sisteminin ve ona ait kalite sisteminin performans ve etkinliğinin izlenmesinin bir sonucu olarak (yoklama yapılması da dahil olmak üzere), gerekli görüldüğünde düzeltici ve önleyici eylemler uygulanmalıdır. Özellikle yoklamaların bir sonucu olarak, gerekli durumlarda, eksiklikler için yapılan takip yoklamaları dahil, düzeltici eylemler gerçekleştirilmelidir. Ayrıca Kurum, ruhsat sahiplerinin yasal gerekliliklerle uyumlu olduğundan emin olmak üzere denetimler gerçekleştirecektir.

1.14. Halk sağlığıyla ilgili acil durumlarda farmakovijilans için hazırlık planlaması

Tüm farmakovijilans sistemleri, halk sağlığını ilgilendiren acil durumlara uyarlanabilir olmalıdır ve uygun şekilde hazırlık planları geliştirilmelidir.

BÖLÜM II

Genel Sorumluluklar

2.1. Ruhsat sahibinin genel farmakovijilans sorumlulukları

Ruhsat sahibi bir farmakovijilans sistemi işletmeli, farmakovijilans faaliyetlerini uygulamaya yeterli ve etkin bir kalite sistemi oluşturmalı ve kullanmalıdır.

Ruhsat sahibinin belirli ürün tipleri için birden fazla farmakovijilans sistemi oluşturması gerekebilir (örn; aşılar, reçetesiz ürünler).

Farmakovijilans sisteminin bir tanımı başvuru sahibi tarafından farmakovijilans sistemi ana dosyası formatında oluşturulmalı ve ruhsat sahibi tarafından tüm ruhsatlı ilaçlar için devamlılığı sağlanmalıdır. Başvuru sahibi veya ruhsat sahibi aynı zamanda ilaca-özü risk yönetim sistemlerinin geliştirilmesi ve sürdürülmesinden de sorumludur.

Ruhsat sahibinin farmakovijilans görevlerini ve sorumluluklarını nasıl gerçekleştireceğine ilişkin yapı ve süreçlere dair kılavuz farklı İFU modüllerinde sunulmaktadır.

2.1.1. Farmakovijilans yetkilisi ile ilişkili olarak ruhsat sahibinin sorumlulukları

Farmakovijilans sisteminin bir parçası olarak, Türkiye’de farmakovijilanstı sorumlu olmak üzere, uygun özelliklere sahip, daima ve sürekli olarak bir farmakovijilans yetkilisi ve farmakovijilans yetkilisinin vekili bulundurulmalıdır.

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.

Ruhsat sahibi 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 etmelidir. [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde (5), (6)].

Farmakovijilans yetkilisinin görevleri bir iş tanımı ile tanımlanmalıdır. Farmakovijilans yetkilisinin hiyerarşik ilişkisi diğer yönetim ve denetim çalışanlarınınki ile birlikte bir organizasyon şemasında tanımlanmalıdır.

Farmakovijilans yetkilisi ile ilişkili bilgiler farmakovijilans sistemi ana dosyasına eklenmelidir.

Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin kalite sistemini ve farmakovijilans faaliyetlerini etkileyecek yeterli otoriteye sahip olmasını sağlamalıdır.

Ruhsat sahibi, farmakovijilans yetkilisinin 2.1.12’de sıralanan sorumlulukları tam olarak yerine getirebilmesi için gerekli yapı ve süreçlerin yürürlükte olmasını sağlamalıdır. Bunu gerçekleştirmek için ruhsat sahibi özellikle aşağıdakilerle ilgili olmak üzere farmakovijilans yetkilisinin ilgili ve ilgili olduğunu düşündüğü tüm bilgilere erişebilmesini sağlamalıdır:

- Farmakovijilans sisteminin kapsamı içinde olan ilaçlarla ilişkili ortaya çıkan güvenlik endişeleri ve yarar/risk incelemeleri ile ilişkili tüm diğer bilgiler.
- Ruhsat sahibinin bilgisi dahilinde olan ve ilaçların güvenliliği ile ilişkili olabilecek devam eden veya sonuçlanmış klinik araştırmalar ve diğer çalışmalar.
- Ruhsat sahibi dışındaki kaynaklardan gelen bilgiler.
- Organizasyonun bütününde tutarlılık ve uyumu sağlamak için yürürlükte olan farmakovijilans sistemi ile ilişkili her düzeyde işlemler.

1.7. ve 1.13.’te yer alan kalite sistemi ile ilgili düzenli inceleme sonuçları ve kullanılan ölçütler yöneticiler tarafından farmakovijilans yetkilisi ile paylaşılmalıdır.

Uyum bilgileri periyodik olarak farmakovijilans yetkilisine verilmelidir.

Özellikle advers reaksiyon veri tabanı (veya advers reaksiyon raporlarını karşılaştıran diğer sistemler) bağlamında, ruhsat sahibi farmakovijilans yetkilisinin, örneğin Kurum'dan herhangi bir zamanda gelen acil bilgi taleplerine yanıt vermek için, veri tabanından bilgi elde edebilmesini sağlayan bir prosedürü uygulamaya geçirmelidir. Eğer bu prosedür veri tabanı uzmanları gibi başka çalışanların katılımını gerektiriyorsa, bu durumda farmakovijilans yetkilisinin mesai saatleri dışında desteklenmesi için ruhsat sahibi tarafından gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Ruhsat sahibi, ürün portföyünü genişletmek istediğinde (örn; bir başka şirketi devir alarak veya bir başka ruhsat sahibinin farklı bir ürününü satın alarak) bu işlemin farmakovijilans sistemi üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilebilmesi ve sistemin uygun şekilde adapte edilebilmesi için mümkün olan en kısa sürede farmakovijilans yetkilisinin haberdar edilmesi gerekmektedir. Farmakovijilans yetkilisi, şirketin devir alınmasından önce veya sonra, diğer şirketten hangi farmakovijilans verilerinin isteneceğinin belirlenmesinde de rol almalıdır. Bu durumda, farmakovijilans faaliyetlerindeki sorumluluklar ve güvenlik verilerinin takası ile ilişkili sözleşme düzenlemelerinden haberdar olmalı ve düzeltme isteme yetkisine sahip olmalıdır.

Bir ruhsat sahibi başka bir ruhsat sahibi, organizasyon veya kişi ile bir ortaklık kurmak istediğinde, farmakovijilans yetkilisi yeterince erken bilgilendirilmeli ve farmakovijilans sistemi ile ilişkili tüm gerekli koşulların dahil edilebilmesi için sözleşmelerin hazırlanma aşamasına dahil olmalıdır (bkz .2.1.3.).

2.1.1.1 Farmakovijilans yetkilisinin nitelikleri

Ruhsat sahibi farmakovijilans yetkilisinin ve vekilinin farmakovijilans faaliyetlerini yürütmek için yeterli teorik ve pratik bilgiye sahip olmasını sağlamalıdır.

Kurum tarafından verilen temel eğitimi almamış olan farmakovijilans yetkililerinin, yapılacak ilk eğitim programına katılmak üzere müracaat etmesi zorunludur. Atamaları yapılan farmakovijilans yetkilileri, Kurum tarafından yapılan ilk eğitime geçerli mazeretleri olmadan katılmazlarsa farmakovijilans yetkilisi olarak görevlerine devam edemezler.

2.1.1.2. Farmakovijilans yetkilisinin görevi

Farmakovijilans yetkilisi ruhsat sahibinin farmakovijilans sistemini kurmasından ve sürdürmesinden sorumludur. Dolayısıyla kalite sisteminin performansı ve farmakovijilans faaliyetlerin yürütülmesini etkileme ve yasal gerekliliklere uyumun sağlanması, sürdürülmesi ve geliştirilmesi konusunda yetkisi olmalıdır. Bu yüzden, farmakovijilans yetkilisinin farmakovijilans sistemi ana dosyasına erişimi olmalıdır. Farmakovijilans yetkilisi kendi sorumluluğundaki farmakovijilans sisteminin doğru ve güncel olmasını sağlayacak ve doğrulayacak şekilde farmakovijilans sistemi ana dosyasının içerdiği bilgiler üzerinde yetki içeren bir pozisyonunda olmalıdır.

Farmakovijilans sisteminin kapsadığı ilaçlarla ilgili olarak, farmakovijilans yetkilisinin spesifik ilave sorumlulukları aşağıdakileri içermelidir:

- İlaçların güvenlik profilleri ve ortaya çıkan güvenlik endişelerine ilişkin bilgi sahibi olmak.
- İlaçların güvenliliği ve güvenli kullanımı ile ilişkili tüm koşul veya yükümlülükler hakkında bilgi sahibi olmak.
- Riskleri en aza indirmek için alınan önlemlere ilişkin bilgi sahibi olmak.

- Risk yönetim planlarının içeriğini bilmek ve üzerinde yeterli yetkiye sahip olmak.
- Risk yönetim planlarına uygun olarak gerçekleştirilen ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarının incelenmesine ve protokollerin sonlandırılmasına katılmak.
- Çalışmaların sonuçları dahil Kurum tarafından istenen ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarından bilgi sahibi olmak.
- Yasal gereklilikler ve İFU'ya uygun olarak farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesini ve farmakovijilans ile ilişkili tüm belgelerin teslimini sağlamak.
- Kuruma sunulan belgelerde doğruluk ve eksiksizlik başta olmak üzere gerekli kaliteyi sağlamak.
- İlaçların yarar/risk değerlendirmesinde kullanılmak üzere gereken ek bilgilerin temini için Kurum tarafından yapılacak herhangi bir talebe tam ve hemen cevap verilmesini sağlamak.
- Kuruma yarar/risk değerlendirmesi ile ilişkili diğer tüm bilgileri temin etmek.
- Ortaya çıkan güvenlik sorunları üzerine mevzuattaki eylemlerin hazırlanması için girdi sağlamak (örn; varyasyonlar, acil güvenlik kısıtlamaları, hastalar ve sağlık çalışanları ile iletişim).

Farmakovijilans yetkilisinin farmakovijilans sisteminden sorumlu olması demek, kalite sistemi de dahil sistemin işlerliği üzerinde tüm yönleri ile gözetime sahip olması demektir (örn; standart çalışma yöntemleri, sözleşmeli düzenlemeler, veri tabanı operasyonları, kalite bağlamında uyum verileri, hızlandırılmış raporlama ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının zamanında ve eksiksiz yapılması, denetim raporları ve çalışanların farmakovijilans eğitimi). Özellikle advers reaksiyon veri tabanı için, eğer uygulanabilir ise, farmakovijilans yetkilisi, validasyon ve düzeltme faaliyetleri sırasında oluşan hatalar da dahil olmak üzere, veri tabanının validasyon durumuna ilişkin bilgi sahibi olmalıdır. Farmakovijilans yetkilisi veri tabanında yapılan önemli değişikliklerden (örn; farmakovijilans faaliyetleri üzerinde etkisi olabilecek değişiklikler) haberdar edilmelidir.

2.1.2. Ruhsat sahibinin spesifik kalite sistemi süreçleri

Madde 1.10.'da sınırları belirlenen koşulları uygularken, ruhsat sahibi aşağıda yer alan ilave spesifik kalite sistemi süreçlerini yürürlüğe koymalıdır:

- Farmakovijilans ve ilaç bilgilerinin sınıflandırılması, sunumu, erişilebilirliği, yarar/risk tespit ve değerlendirmeleri, elektronik yollarla bilgi değişimi ve iletişimde İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 5 (3)'de atıfta bulunulan MedDRA terminolojisinin kullanımının sistematik veya düzenli rastgele incelemeler ile izlenmesi.
- Farmakovijilans sistemi ana dosyasındaki minimum öğelerin, ana dosyada tanımlanan sistem var olduğu sürece ve ruhsat sahibi tarafından resmi olarak sonlandırılmasından sonra en az beş yıl süreyle saklanması.
- İlaçlarla ilgili farmakovijilans verilerinin ve belgelerinin ilacın ruhsatı var olduğu sürece ve ruhsatın varlığına son verildikten sonra en az 10 yıl süreyle saklanması.
- Ruhsat sahibi tarafından ilaç güvenliliği ile ilgili olarak yayımlanan bilgilerin sürekli izlenerek ürün bilgisinin bilimsel veriler ışığında güncel tutulması.

Saklama süresi sırasında belgelere erişilebilirlik sağlanmalıdır. Elektronik sistemin uygun şekilde valide edilmesi ve sistem güvenliği, erişim ve yedekleme açısından uygun düzenlemelere sahip olması şartıyla, belgeler elektronik formatta saklanabilir. Eğer belgeler kağıt formatından elektronik formata aktarılırsa, aktarma süreci orijinal formatta mevcut tüm bilgilerin okunaklı bir şekilde korunmasını sağlamalı ve depolama için kullanılan ortamın zaman içinde okunabilir kalması sağlanmalıdır.

Ruhsat sahibinin işinin bir başka organizasyon tarafından devir alındığı durumlarda transfer edilen belgeler tam olmalıdır.

2.1.3. Ruhsat sahibi tarafından sözleşme ile devredilen farmakovijilans görevleri için kalite sistemi koşulları

Ruhsat sahibi farmakovijilans sisteminin belirli faaliyetleri için sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşu (SFHK) ile ya da bir servis sağlayıcısı ile sözleşme yapabilir. Her koşulda, ruhsat sahibi farmakovijilans sistemi ana dosyasının eksiksiz ve doğru olmasının sorumluluğunu taşır.

Farmakovijilans görev ve sorumluluklarının ve farmakovijilans sisteminin nitelikleri ve bütünlüğünün tam olarak sürdürülmesinin nihai sorumluluğu her zaman ruhsat sahibindedir.

Bir ruhsat sahibi farmakovijilans görevlerinden bazılarını ya da tamamını sözleşme ile devrettiğinde, bu görevlerle ilişkili olarak etkin kalite sisteminin uygulanmasının sorumluluğu ruhsat sahibinde olacaktır. İFU’da açıklanan tüm koşullar, sözleşmeli taraflar için de geçerlidir. Ayrıca sözleşmeli taraflar Kurum tarafından yapılacak denetime de tabidirler.

Görevler bir SFHK’ya verildiğinde, ruhsat sahibi sözleşmeleri düzenlemeli, bunları detaylandırmalı ve güncellemelidir. Ruhsat sahibi ile diğer organizasyon arasında her bir tarafın yetki ve sorumluluklarına ilişkin düzenlemeleri tanımlayan sözleşme açık bir şekilde belgelenmelidir. Sözleşmeye bağlanan faaliyetler ve/veya hizmetlerin bir tanımı farmakovijilans sistemi ana dosyasına dahil edilmeli ve farmakovijilans ana dosyasının bir ekinde sözleşme konusu ürün(ler)i içeren sözleşmelerin bir listesi bulunmalıdır.

Sözleşmeler iki tarafın da tâbi olduğu yasal koşullara uyum sağlama hedefi ile hazırlanmalıdır. Ruhsat sahibi, yetki verdiği görevleri, sözleşmeli firmayla olası etkileşimleri, zaman çizelgeleri ile birlikte veri değişimini detaylı olarak sözleşmeye dahil etmelidir. Sözleşme aynı zamanda farmakovijilans veri tabanının devamlılığı için gerekli olanlar da dahil olmak üzere ilişkili süreçler ve farmakovijilansın uygulamalı yönetimine ilişkin açık bilgiler içermelidir. Ayrıca, kabul edilen düzenlemelere sürekli olarak uyulup uyulmadığının kontrolü için hangi süreçlerin yürürlükte olacağını da göstermelidir. Bu bağlamda, ruhsat sahibi tarafından düzenli olarak diğer organizasyonun riske dayalı yoklamalarının yapılması veya başka kontrol ve değerlendirme yöntemlerinin kullanımı önerilmektedir.