

# neler getiriyor ?

**Uzm. Ecz. N. Demet Aydınkarahaliloğlu**  
T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü,  
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) Müdürü

“Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak “Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu” ile birlikte 30 Haziran 2005 tarihinde yürürlüğe girmiştir.

Yönetmelik ve kılavuz ruhsat sahiplerine ve sağlık mesleği mensuplarına birtakım sorumluluklar yüklemektedir. Bu yazıda, söz konusu tarafların farmakovijilans ile ilgili sorumluluklarının ayrıntıları üzerinde durulacaktır.

## ? Ruhsat/İzin Sahibinin Sorumlulukları Nelerdir?

Ruhsat/izin sahibinin asli sorumluluğu, ürünlerinin güvenliğini garanti etmektir. Bu amaçla, ruhsat/izin sahibi, farmakovijilans çalışmalarının etkili bir şekilde izlenmesi, gerekli farmakovijilans sisteminin kurulması ve sürdürülmesi için personel eğitimi dahil, gerekli her türlü tedbiri almakla yükümlüdür.

Ruhsat/izin sahibi, emrinde farmakovijilans-tan sorumlu ve bu konuda yeterli formasyo-

na sahip bir hekim veya eczacıyı, beşeri tıbbi ürün güvenliliği sorumlusu olarak sürekli şekilde istihdam eder.

Ruhsat/izin sahibi ürün güvenliliği sorumlusu olarak atadığı kişinin farmakovijilans konusunda Bakanlıkça düzenlenen veya uygun görülen eğitim programlarına katılımını temin eder.

Ruhsat/izin sahibi farmakovijilans faaliyetlerini ticari, akademik veya bilimsel bir kuruluş aracılığı ile yürütüyor olsa bile, bünyesinde sürekli olarak bir ürün güvenliliği sorumlusunu istihdam etmek zorundadır.

## ? Ruhsat/İzin Sahibi Güvenlilik ile İlgili Bildirimlerini TÜFAM’a Nasıl ve Ne Şekilde Yapmalıdır?

Ruhsat/izin sahibi;

1. Ürüne ilişkin Türkiye’de veya ürünün pazarlandığı herhangi bir ülkede vuku bulan tüm şüpheli advers etkilere dair ayrıntılı kayıtları tutar ve arşivler,

2. Türkiye’de vuku bulan ve sağlık mesleği mensupları tarafından kendisine iletilen tüm şüpheli ciddi advers etkilerin kayıtlarını tutar ve bunları derhal ve her halükârda, söz konusu bilginin alınmasını takiben en geç onbeş gün içinde TÜFAM’a bildirir,

3. Türkiye’de vuku bulan ve kılavuza göre raporlama kriterlerini karşılayan diğer bütün şüpheli ciddi advers etkileri kaydeder, derhal ve her halükârda, söz konusu bilginin alınmasını takiben en geç onbeş gün içinde TÜFAM’a bildirir,

4. Ürünün pazarlandığı diğer ülkelerden kendisine herhangi bir şekilde ulaşan bildirimler, ürünün bilinen risk/yarar profilini değiştiriyor ise, derhal ve her halükârda, söz konusu bilginin alınmasını takiben en geç onbeş gün içinde TÜFAM’a gerekli bilgi ve dokümanı gönderir,

5. Ciddi veya beklenmeyen nitelikte olmayan beşeri tıbbi ürün advers etkilerinin tamamını ise, sadece Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu (PGGR) içeriğinde ve ilgili maddenin (f) bendinde belirtilen zamanlarda veya Bakanlığın talebi üzerine toplu halde TÜFAM’a bildirir,

6. PGGR’yi, ruhsat/izin verilen bir beşeri tıbbi ürün için talep edildiği takdirde derhal veya ruhsatın alınmasından itibaren ilk iki yılda her altı ayda bir; takip eden iki yılda yıllık olarak ve ruhsatın/iznin ilk yenileme zamanında Bakanlığa sunar. Bundan sonraki PGGR’leri, ruhsat/izin yenileme başvurusu ile birlikte beş yıllık aralıklarla bildirir. Bu raporlar, ürünün yarar veya risklerine dair bilimsel bir değerlendirme raporunu da içerir. PGGR’lerin sunumlarında Avrupa Birliği Ruhsat Tarihi (ABRT) baz olarak alınmaktadır.

Yalnızca ülkemizde ruhsatlı olan ürünlerle ilgili, sadece ülkedeki verileri içeren bir ulusal rapor sunulması yeterlidir.

### **Bir PGGR’de Bulunması Gereken Bölümler Nelerdir?**

1. Giriş
2. Ürünün dünyadaki ruhsat durumu
3. Güvenlilik ile ilgili olarak idari otorite veya ruhsat sahibince yapılan işlemlerin güncellenmesi
4. Referans güvenlilik bilgisinde değişiklik
5. Hasta ilaç kullanımı
6. Olgu sunumları

- a. Genel konular
  - b. Sıralama Listesi olarak sunulan olaylar
  - c. Sıralama Listeleri’nin sunumu
  - d. Özet Cetvelleri
  - e. Ruhsat sahibince gerçekleştirilen bireysel olgu öykü analizleri
7. Çalışmalar
    - a. Yeni analiz edilmiş çalışmalar
    - b. Hedeflenen yeni güvenlilik çalışmaları
    - c. Yayımlanmış çalışmalar
  8. Diğer bilgiler
    - a. Etkililikle ilgili bilgiler
    - b. Son dakika bilgileri
  9. Genel güvenlilik değerlendirmesi
  10. Risk yönetimi
    - a. Risk Yönetimi Programı
    - b. Diğer risk-yarar analiz raporları
  11. Sonuç

### **Ulusal Rapor Hangi Periyotlarla Sunulmalıdır?**

Dünya Ruhsat Tarihi (DRT)’ne ya da ABRT’ye uyumlu PGGR yanında, firmalar ulusal verileri içeren bir ek rapor da sunmalıdır. Ulusal ek rapor sürelerinde, aşağıdaki yöntem izlenir:

1. İlk iki yıl her altı ayda bir ulusal rapor (veya PGGR) sunulur
2. Daha sonraki dönemde, ABRT ya da DRT baz alınarak AB ya da Dünya periyot süreleri ile senkronize olarak PGGR sunumu gerçekleştirilir. (Bu dönemdeki PGGR’nin ulusal raporda yer alabilecek bilgileri içermesi halinde, ulusal rapor sunulmayabilir.)

### **Ulusal Raporda Bulunması Gereken Bölümler Nelerdir?**

Ulusal raporun içeriğinde bulunması gereken minimum bilgiler aşağıda sıralanmıştır:

- Giriş
- Firma Çekirdek Güvenlik Bilgisi (FÇGB) (PGGR’den farklıysa, en son FÇGB belgesinin kopyası dahil)
- İlaç güvenliliği ile ilgili önemli kararlar
- Sıralama listeleri ve/veya özet tabloları
- Sonuç (yeni bilgilerin ve bilinen ilaç güvenlilik profili üzerindeki herhangi bir etkisinin kısaca gözden geçirilmesi)



### Bir Farmakovijilans Biriminde Bulunması Beklenen Asgari Şartlar Nelerdir?

1. Hekim veya eczacı kökenli farmakolog, klinik farmakolog veya toksikolog, ya da Bakanlıkça düzenlenen veya uygun görülen farmakovijilans konusundaki eğitim programını başarı ile tamamlamış hekim ya da eczacı, tam zaman görevli en az bir elemana ve görevine uygun eğitim görmüş yeterli sayıda yardımcı teknik ve destek elemanlarına sahip olmak (Ürün Güvenliliği Sorumlusu, atanmasından sonra düzenlenecek ilk eğitim programına katılmak kaydı ile görevine başlayabilir),
2. Farmakovijilans etkinliklerini yürütmeye elverişli mekâna, yeterince otomatize edilmiş bilgisayarlı iletişim sistemine, anketleme ve benzeri veri toplama ve işleme etkinliklerine, saha çalışmaları düzenlemeye, yönetmeye ve değerlendirmeye, düzgün kayıt tutmaya, arşivlemeye ve farmakovijilans konusunda hizmet veren yerli, yabancı, uluslararası kuruluşlar, veritabanları ve bilgi ağları ile iş birliğine uygun teknik donanım ve bu görevlerle ilgili standart çalışma yöntemi belgelerine sahip olmak,
3. Teknik personelin sürekli eğitimi için yazılı program bulundurmak,
4. Teknik personelin her biri için gördüğü hizmet içi eğitimi belgeleyen bir dosya tutmak,
5. Arşiv için özel yer ayırmak ve eleman görevlendirmek.



### Sorumluluk Hangi Koşullarda Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşu (SFHK)'na Devredilebilir?

Ruhsat sahibi, kılavuz ve yönetmelikten doğan farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerini aşağıda açıklanan esaslar dahilinde bir SFHK aracılığı ile yerine getirebilir. Bu durumda, noterce onaylanmış sorumluluk paylaşım belgesinin Bakanlığa sunulması zorunludur.

SFHK'nın, bir farmakovijilans merkezinde bulunması gereken beş maddeye ilaveten taşınması beklenen asgari teknik personel ve teknik donanımı ile ilgili ek koşullar aşağıda ana hatları ile belirtilmiştir:

1. Yükümlülüğü paylaştığı firmaların ve sorumluluğu altındaki tıbbi ürünlerin sayısının artması durumunda, personel sayısı ve donanım büyüklüğünü iş hacmi ile orantılı şekilde arttırmak,
2. Farklı firmaların ürünlerini farklı arşiv alanlarında dosyalamak ve firma sorumlularını belirtmek.

SFHK faaliyete başlayabilmek için yukarıda sıralanan personel, mekân, donanım ve diğer hususlara sahip olduğunu kanıtlayan ve iletişim bilgilerini içeren bir dosya ile Bakanlığa başvurur. Bakanlığın dosya üzerinde yaptığı inceleme sonucu ya da gerek görürse bizzat yerinde denetleyerek onaylamasından sonra, SFHK çalışmalarına başlayabilir.



### Ürün Güvenliliği Sorumlusunun Görevleri Nelerdir?

Ürün güvenliliği sorumlusu;

1. Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi için gerekli sistemin kurulması ve işletilmesinden, tıbbi satış temsilcisi dahil olmak üzere firma personeline ulaşan tüm şüpheli advers etkilerin izlenmesi ve değerlendirilmesi için gerekli standart farmakovijilans çalışma yöntemlerinin hazırlanmasından, güncelleştirilmesinden ve uygulamaya geçirilmesinden,
2. Tıbbi ürünlerin riskleri ve güvenliliği ile ilgili bilgileri toplamak, kaydetmek, arşivlemek, değerlendirmek ve bu kapsamda tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma dosyalarında güncel bilgilerin bulundurulmasını sağlamak,
3. Bakanlığın talep etmesi durumunda, ilgili ürünün taşıdığı yararların veya risklerin değerlendirilmesi için, söz konusu ürüne ait satış veya reçete hacmini içeren bilgiler de dahil olmak üzere istenen bilgilerin derhal ve tam olarak cevaplanmasından,
4. Bakanlık ile gerekli iş birliği ve koordinasyonun sağlanmasından,
5. PGGR, ulusal rapor ve ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dahil olmak üzere Bakanlık tarafından istenen gerekli diğer bilgi ve belgeleri zamanında sağlamak,
6. Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarını planlamak, yürütmek, gerekli bilgileri toplamak, elde edilen verileri kaydetmek ve değerlendirmekten,

7. Firma farmakovijilans mekanizmasının işletilmesi ile ilgili diğer etkinliklerden, bu amaçla tıbbi satış temsilcileri dahil tüm ilgili personelin advers etkilerin izlenmesi ve sorumlulukları konusunda bilgilendirilmesi ve eğitiminden, Bakanlıkça düzenlenecek ya da onaylanacak eğitimlere ilgili personelin katılımının sağlanmasından,

8. Literatür taramasının yapılmasından sorumludur.

Ürün güvenliliği sorumlusu, çalışmalarının tamamını ilgili yönetmelik ve kılavuz hükümleri doğrultusunda yürütür.

### **Sağlık Mesleği Mensuplarının Sorumlulukları Nelerdir?**

Hastalarda beşeri tıbbi ürün kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ürün advers etkilerinin Bakanlıkça spontan bildirim, advers etkileri gözlemleyen sağlık mesleği mensubunun mesleki sorumluluğundadır.

Sağlık mesleği mensupları, ürün kullanımı ile ortaya çıkan ve ürüne bağlı olabileceği düşünülen ciddi ve beklenmeyen advers etkileri, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile onbeş gün içinde TÜFAM'a bildirirler.

### **Sağlık Kurum ve Kuruluşlarının Sorumlulukları Nelerdir?**

Üniversite hastaneleri, diğer eğitim ve araştırma hastaneleri ile 27.3.2002 tarihli ve 24708 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Özel Hastaneler Yönetmeliği'nde belirtilen A-1 Grubu Özel Hastaneler, ürün advers etkilerinin en doğru şekilde ve en kısa zamanda Bakanlıkça bildirilmesini sağlamak amacıyla, kuruluş içi farmakovijilans sistemini kurar ve bu yönetmeliğe göre faaliyet gösterirler; bunun ile ilgili standart farmakovijilans çalışma yöntemlerini hazırlarlar ve uygulamaya koyarlar.

TÜFAM'a bilgi akışını sağlamak üzere; hastane yönetimi tarafından, farmakovijilans çalışmalarını yürütecek bir eczacı veya hekim, farmakovijilans irtibat noktası sorumlusu olarak görevlendirilir ve bu kişinin ismi, mesleki özgeçmişi ile iletişim bilgileri Bakanlıkça bildirilir.

### **Farmakovijilans İrtibat Noktası Kimi İfade Eder?**

Sağlık kuruluşunda advers etkilerin bildirilmesini teşvik etmekten, farmakovijilans verilerini toplamaktan ve TÜFAM'a iletmekten, gerektiğinde eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan sorumlu şahsı veya konu ile ilgili birimi ifade eder.

### **Sağlık Kurum ve Kuruluşları Hangi Tarihe Kadar Yönetmeliğe Uygunluklarını Sağlamak Zorundaydı?**

Üniversite hastaneleri, diğer eğitim ve araştırma hastaneleri ile A-1 Grubu Özel Hastaneler 22 Mart 2006 tarihine kadar Yönetmeliğe uygunluklarını sağlamak zorundaydı. Bugün itibarıyla ilgili birçok hastaneye farmakovijilans irtibat noktaları atanmış durumdadır.

### **Bakanlığın Sorumluluğu Nedir?**

Bakanlık;

1. Farmakovijilans sisteminin en iyi şekilde yürütülebilmesi için sağlık mesleği mensuplarının spontan bildirimini teşvik edici gerekli tedbirleri alır,
2. Kendisine ulaşan her türlü ürün güvenliliği bilgisini ve beşeri tıbbi ürünlerin yararlarının veya risklerinin değerlendirilmesi üzerine etkisi olabilecek ürünün suistimali, yanlış kullanımı gibi bilgileri de göz önüne alarak, bilimsel olarak değerlendirir,
3. Ürünlerin tüketimine ait bilgileri talep edebilir,
4. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda aldığı tedbirlerden, ruhsat/izin sahibini ve ilgili uluslararası kuruluşları haberdar eder,
5. Farmakovijilans konusunda eğitim programları düzenler.

### **Gizlilik Prensipleri Nedir ve Nasıl Uygulanır?**

Bakanlıkça yapılan bildirimlerde, hastanın ve bildirimde bulunan sağlık mesleği mensubunun kimliği, adresi Bakanlıkça gizli tutulur. Bu kişilerin rızası olmaksızın bu bilgiler hiçbir amaçla TÜFAM personeli dışındaki kişilere

re açıklanamaz. Ruhsat/izin sahipleri, sağlık kurum ve kuruluşları ile sağlık mesleği mensupları da aynı gizlilik esaslarına uyar.

### ? İlaçlarla Meydana Gelen Advers Etkiler TÜFAM'a Nasıl Bildirilmelidir?

Ruhsatlı/izinli beşeri tıbbi ürünlerin advers etkilerinin TÜFAM'a spontan bildiriminde, 41. sayfada yer alan "Advers Etki Bildirim Formu" kullanılır. Bu formun bulunmadığı durumlarda yazılı olarak bildirimde bulunulur.

### ? Aşılar ile Meydana Gelen Advers Etkilerin Bildiriminde Hangi Formlar Kullanılır?

Aşılar için T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 03.11.2003 tarih ve 2003/127-16513 sayılı ile yayımlanarak yürürlüğe giren "Aşı Sonrası İstenmeyen Etki İzlem Sistemi" dâimi genelgesinin ekinde yer alan ve gerek görüldükçe güncellenen "Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim ve İnceleme Formu" kullanılmalıdır.

### ? Advers Etki Bildiriminin Yapılabilmesi için Gerekli Asgari Raporlanabilirlik Kriterleri Nelerdir?

Bir ilaç advers etkisinin "raporlanabilir" kabul edilmesi için aşağıdaki asgari bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır:

- raporlamayı yapan kimliği tespit edilebilir bir sağlık mesleği mensubu,
- kimliği tespit edilebilir bir hasta,
- en az bir şüpheli madde/tıbbi ürün,
- en az bir şüpheli advers etki.

### ? Şahsi Tedavi İlaçlarının Kullanımı Sırasında Ortaya Çıkan Advers Etkiler Nasıl Bildirilir?

Türkiye'de ruhsatlı/izinli olmayan, ancak şahsi tedavi için Bakanlıkça ithal edilmesine izin verilen beşeri tıbbi ürünlerin advers etkileri ile ilgili olarak sağlık mesleği mensuplarından gelen bildirimlerin izlenmesi de "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve

Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" hükümlerine göre yapılır.

### ? Ruhsat/İzin Sahibine, Sağlık Kurum ve Kuruluşlarına, ve İlgili Diğer Kuruluşlara Bu Yönetmelik Kapsamındaki Faaliyetleri Açısından Bakanlık Tarafından Herhangi Bir Denetim Yapılacak Mıdır?

Ruhsat/izin sahibi, sağlık kurum ve kuruluşları ve ilgili diğer kuruluşlar, bu Yönetmelik kapsamındaki faaliyetleri açısından Bakanlık tarafından denetlenir, ve denetim sırasında konu ile ilgili her türlü bilgi ve belgeyi temin etmek ve sunmak zorundadır.

### ? Bakanlık Tarafından Yapılacak Denetimler Sonucu Ne Gibi İdari Tedbirler Alınacaktır?

Bakanlık tarafından yapılan incelemeler ve denetimler sonucunda; farmakovijilans izleme sisteminin bulunmadığının, ürün güvenliği sorumlusunun atanmadığının ve ilgili yönetmelik hükümlerine uyumsuzluğun veya aykırılığın tespit edilmesi halinde Bakanlık, ruhsat/izin sahibinden üç ay içerisinde tespit edilen eksikliğin, uyumsuzluğun veya aykırılığın tamamlanmasını ister. Bu süre sonunda eksikliğin, uyumsuzluğun veya aykırılığın giderilmesi zorunludur.

Sağlık kurum ve kuruluşları da denetimler sonunda tespit edilen eksikliği, bu yönetmeliğe uyumsuzluğu veya aykırılığı Bakanlığın talimatları doğrultusunda gidermek zorundadır.

**Sonuç olarak,** sağlık mesleği mensuplarının özellikle piyasaya yeni çıkan ilaçların şüpheli advers etkilerinin raporlanması konusunda iş birliği içinde olmaları ve aktif olarak katılımları, ruhsat sahiplerinin yönetmelik hükümlerine uygun olarak davranma konusunda hassasiyet göstermeleri, TÜFAM'ın alt yapısının güçlendirilmesi konusunda Bakanlığın desteğinin sağlanması, farmakovijilans konusunda mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim verilmesi gibi konular başta olmak üzere ilgili bütün tarafların üzerlerine düşen sorumluluğu yerine getirmesi ve iletişim içinde olmalarına ihtiyaç vardır.