WORLD TRADE ORGANIZATION

G/TBT/N/TUR/59

13 February 2015

(15-0899)

Committee on Technical Barriers to Trade

Original: English

NOTIFICATION

The following notification is being circulated in accordance with Article 10.6

1.	Notifying Member: TURKEY If applicable, name of local government involved (Article 3.2 and 7.2):
2.	Agency responsible: Ministry of Food, Agriculture and Livestock Name and address (including telephone and fax numbers, email and website addresses, if available) of agency or authority designated to handle comments regarding the notification shall be indicated if different from above: Turkey-TBT Enquiry Point Ministry of Economy DG of Product Safety and Inspection Inonu Bulv. No: 36 06100 Emek-Ankara / Turkey Tel: +(90 312) 204 8074 Fax: +(90 312) 212 6864 E-mail: tbt@ekonomi.gov.tr Website: http://www.teknikengel.gov.tr
3.	Notified under Article 2.9.2 [X], 2.10.1 [ ], 5.6.2 [ ], 5.7.1 [ ], other:
4.	Products covered (HS or CCCN where applicable, otherwise national tariff heading. ICS numbers may be provided in addition, where applicable): Veterinary medicinal products
5.	Title, number of pages and language(s) of the notified document: Guideline on Pharmacovigilance for Veterinary Medicinal Products (50 pages, in Turkish)
6.	Description of content: This Guideline covers the responsibilities of the several parties involved in pharmacovigilance activities to establish and administer a proper system for pharmacovigilance in order to collect, collate and evaluate information about suspected adverse reactions related to the veterinary medicinal products.
7.	Objective and rationale, including the nature of urgent problems where applicable: Protection of human health or safety; Protection of animal or plant life or health; Protection of the environment
8.	Relevant documents: • Law on Veterinary Services, Plant Health, Food and Feed No: 5996 (G/SPS/N/TUR/9); • Regulation on Veterinary Medicinal Products, Official Gazette of Republic of Turkey, No: 28152, 24.12.2011 (available in Turkish).
9.	Proposed date of adoption: 2 October 2014 Proposed date of entry into force: 2 October 2014
10.	Final date for comments: -

11. Texts available from: National enquiry point [X] or address, telephone and fax numbers and email and website addresses, if available, of other body:

Ministry of Food, Agriculture and Livestock
DG of Food and Control
Address: Eskisehir Yolu 9. Km. Lodumlu-Ankara/Turkey
Tel: +(90 312) 258 7601
Fax: +(90 312) 258 7677
E-mail: vsu@tarim.gov.tr

https://members.wto.org/crnattachments/2015/TBT/TUR/15_0769_00_x.pdf

VETERİNER
FARMAKOVİJİLANS KILAVUZU

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

1.Veteriner Hekim Farmakovijilans Kılavuzunun Yasal Dayanağı ve Yapısı

2.Farmakovijilans İçin Yasal Çerçeve

3.Tarafların Görev ve Sorumlulukları

3.1 Pazarlama İzni Sahibi
3.2 Bakanlık
3.2.1 Veteriner Tıbbi Ürünler Komisyonunun Görev ve Sorumluluğu
3.2.2 Veteriner Tıbbi Ürün Komisyonu Farmakovijilans Çalışma Grubunun Görev ve Sorumluluğu

PAZARLAMA İZNİ SAHİPLERİ İÇİN KILAVUZ

1.Genel İlkeler

1.1 Pazarlama İzni Sahiplerinin Farmakovijilans ile İlgili Yükümlülüklerinin Yasal Dayanağı
1.2 Pazarlama İzni Sahibi (PİS) ve Farmakovijilanstan Sorumlu Personelin (FSP) Görev ve Sorumlulukları
1.2.1 Farmakovijilanstan Sorumlu Personelin Görev ve Sorumlulukları
1.2.2 Pazarlama İzni Sahibinin Farmakovijilans Sorumlusu ile İlgili Sorumlulukları

2. Farmakovijilans Sistemi, Uygunluğun İzlenmesi ve Farmakovijilans Denetimi Gereklilikleri

2.1 Giriş
2.2 Yasal Dayanak
2.2.1 Pazarlama İzni Sahibinin Görev ve Sorumluluğu
2.2.2 Bakanlığın Görev ve Sorumluluğu
2.2.3 Farmakovijilans Denetimleri
2.2.4 Pazarlama İzni Başvurusunda Yer Alacak Detaylı Farmakovijilans Sistem Tanımı
2.2.5 Pazarlama İzni Başvurusunda Bulunması Gerekli Olan Bir Nitelikli Farmakovijilans Sorumlusu Personel (NFSP) İstihdamına ve İstenmeyen Olay Bildirimi İçin Gerekli Vasıtalara Dair Kanıt

2.3 Detaylı Farmakovijilans Sistem Tanımı (DFST)
2.3.1 Bir Pazarlama İzni Başvurusunda Detaylı Tanımın Yeri ve Detaylı Tanımın Güncellenmesi
2.3.2 Pazarlama İzni Sahibi ve Farmakovijilans Sorumlusunun Mevcudiyeti ve İstenmeyen Olay Bildirimi İçin Vasıtalara İlişkin İmzalı Beyan
2.3.3 Bir Pazarlama İzni Başvurusunda Tarif Edilmesi Gereken DFST'nin Unsurları
a) Farmakovijilanstan Sorumlu Nitelikli Personel (NFSP)
b) Organizasyon
c) Yazılı Olarak Dokümante Edilmiş Uygulamadaki Prosedürler
d) Veri Tabanları
e) Eğitim
f) Dokümantasyon
g) Kalite Yönetim Sistemi
h) Yardımcı Dökümantasyon
2.4 Yetkili Merciler Tarafından Uyumun izlenmesi
2.4.1 Farmakovijilans İçin Nitelikli Personel
2.4.2 Farmakovijilans Verilerinin Ulaşılabilirliği
2.4.3 Bir Ürünün Yarar-Risk Dengesi Değerlendirmesinde Değişiklik
2.4.4 Hızlandırılmış İstenmeyen Olay Raporlama
2.4.5 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları
2.4.6 Güvenlik Varyasyonlarının Sunulması
2.4.7 İzin Sonrası Güvenlilik Çalışmaları
2.5 Farmakovijilans Denetimleri
2.5.1 Denetimin Yürütülmesi
2.5.2 Rutin Denetimler
2.5.3 Hedefli Denetimler
2.5.4 Farmakovijilans Sistem Denetimleri
2.5.5 Ürüne Özgü Denetimler
2.5.6 Denetim Talebi ve Raporlanması
2.5.7 Kontrat İçeren Bağlantılar Yapılan Kuruluşlar ve Lisans Ortaklarının Denetimi
2.5.8 Farmakovijilans Denetimi Prosedürleri
2.5.9 Habersiz Yapılan Denetim
2.5.10 Denetim Raporları
2.5.11 Denetim Bulgularının Takibi
2.5.12 Denetim Bilgilerinin Paylaşılması
2.6 Düzenleyici Eylem (İdari Önlemler)

3.Risk Yönetim Sistemi Gereklilikleri

4.İstenmeyen Olay Raporlama

4.1 Giriş
4.2 İstenmeyen Olayların Raporlanması
4.2.1 İnsanlardaki İstenmeyen Reaksiyonlar Dahil Tüm Ciddi İstenmeyen Olayların Raporlanması
4.2.2 Türkiye Dışında Meydana Gelen İnsanlardaki İstenmeyen Reaksiyonlar ve İnfeksiyöz Ajan Bulaşması Dahil Ciddi ve Beklenmedik İstenmeyen Olayların Raporlanması
4.2.3 Beklenen Etkililik Eksikliğinin Raporlanması
4.2.4 Endikasyon Dışı (Prospektüs Dışı) Kullanım Sonrası İstenmeyen Olay Raporlanması

4.3 Diğer Farmakovijilans Hususlarının Raporlanması İçin Gereklilikler
4.3.1 İlaç Atılım Süresinin Geçerliliğinin İncelenmesine İlişkin Raporlama
4.3.2 Potansiyel Çevre Sorunlarının Raporlanması
4.4 Özel Durumları Raporlama
4.4.1 Birden Fazla Türün Dahil Olduğu İstenmeyen Olaylar
4.4.2. Tedavide Olmayan Bir Hayvanın Tedavi Edilen Bir Hayvan Kanalıyla VTÜ'ye Maruz Kalmasını İçeren İstenmeyen Olaylar
4.4.3 Ebeveynin Maruziyeti Yoluyla Yavrularda İstenmeyen Olaylar
4.4.3.1 Spontan Düşük veya Ölü Doğum
4.4.3.2 Sadece Yavruda İstenmeyen Olay
4.4.3.3 Anaç ve Yavruda İstenmeyen Olaylar
4.5 İstenmeyen Olay Raporları için Gereken Bilgiler
4.5.1. İstenmeyen Olay Raporları İçin Gereken Asgari Bilgi
4.5.2 Pazarlama İzni Sahibi ve İlk Bildirimi Yapanın Bilgileri
4.5.3 Hayvan Bilgileri
4.5.4 Şüpheli Veteriner Tıbbi Ürün Bilgileri
4.5.5 Tedavi Bilgileri
4.5.6 Eşzamanlı Olarak Kullanılan Diğer Ürünler
4.5.7 Hayvanlardaki İstenmeyen Olay(lar) Bilgisi
4.5.8 Diğer Bilgiler
4.5.9 İnceleme / Soruşturma
4.5.10 Nedensellik Değerlendirmesi
4.5.11 İnsanlarda İstenmeyen Reaksiyonlar
4.6 Raporlama Zaman Çerçeveleri
4.7 Diğer Kaynaklardan Bildirimler
4.8 Raporlama Yöntemi
4.9 Sinyal Tespiti

5. Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları (PGGR) İçin Gereklilikler

5.1 Giriş
5.2 Genel İlkeler
5.2.1 Genel Kapsamlı Bilgiler
5.2.2 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının Zamanı ve Sıklığı (Frekansı)
5.2.2.1 PGGR lerin Sunumu
5.2.2.2 PGGR Raporlama Periyodu
5.3 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği
5.3.1 Pazarlanan Ürünler İçin Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği
5.3.1.1 Pazarlama İzni Sahibi ve Ürün Bilgileri
5.3.1.2 Güvenlik Nedenleriyle İlgili İdari Otorite veya Ruhsat Sahibince Gerçekleştirilen Eylemlerin Güncellenmesi
5.3.1.3 Ürün Üzellikleri Özeti (SPC)
5.3.1.4 Maruziyet Tahminleri
5.3.1.5 İstenmeyen Olayların Sıklığı (İnsidansı)
5.3.1.6 Veri İncelemesi
5.3.1.7 Spontan Olmayan Bildirimler
5.3.1.8 Diğer Bilgiler
5.3.1.9 Genel Güvenlik Değerlendirmesi
5.3.1.10 Veri Kilit Noktasından Sonra Alınan Önemli Bilgiler

5.3.1.11 PGGR Sıralama Listeleri İçin Şablonlar
5.3.1.12 PGGR Sıralama Listeleri
5.3.2 Pazarlanmayan Ürünler İçin Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları İçeriği
5.4 Özel Durumlarda Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği ve Sunumu Konusunda Daha Fazla Rehberlik
5.4.1 Pazarlama İzninin Yenilenmesinde Güvenlikle İlgili Belgelerin Sunumu
5.4.1.1 PGGR Köprü Özeti Raporu
5.4.1.2 Yenilemelerde PGGR Ek Raporu
5.4.2 PGGR Sunumu Senkronizasyonu
5.4.3 Referans Güvenlilik Bilgileri

6. Firma Destekli İzin-Sonrası Güvenlilik Çalışmaları

6.1 Giriş
6.2 İzin Sonrası Güvenlilik Çalışmalarının Tanımı
6.3 İzin Sonrası Güvenlik Çalışmalarının Kapsamı ve Amaçları
6.4 Çalışma Biçimleri
6.5 Çalışmaların Yürütülmesi
6.6 Bakanlık ile İlişkiler ve Raporlama

7. Genel Farmakovijilans Değerlendirmesi ve Güvenlilikle İlgili Düzenleyici Eylem

7.1 Giriş
7.2 Genel Değerlendirme
7.3 Yarar-risk Değerlendirmesi Esasları
7.4 Yarar-risk Dengesinin Geliştirilmesi
7.5 İletişim

KISALTMALAR

EKLER

1-Pazarlama İzni Sahipleri İçin Veteriner Tıbbi Ürün İstenmeyen Etki Bildirim Formu
2-Sağlık Çalışanları İçin Veteriner Tıbbi Ürün İstenmeyen Etki Bildirim Formu
3-Pazarlama İzni Sahibi İçin Hayvanlarda İstenmeyen Olay Raporları Formu
4-Pazarlama İzni Sahibi İçin İkincil Ülkede Hayvanlarda İstenmeyen Olay Raporları Formu
5-Pazarlama İzni Sahibi İçin İnsanlarda İstenmeyen Olay Raporları Formu

GİRİŞ

1.Veteriner Hekim Farmakovijilans Kılavuzunun Yasal Dayanağı ve Yapısı

Farmakovijilans, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tıbbi ürünlerden kaynaklı istenmeyen etkilerin ve diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel faaliyetler olarak tanımlanmıştır. Farmakovijilans ilkeleri *Beşeri Tıbbi Ürünlerin* (BTÜ) yanı sıra *Veteriner Tıbbi Ürünler* (VTÜ) için de geçerli olarak kabul edilmiştir.

11.01.2013 tarih ve 28525 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ile değiştirilen 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan *Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliğin* (VTÜHY) II. Bölümünün Pazarlama İzni İşlemleri başlığı altındaki (madde 8/f), Satış İzin Belgesi ve Farmakovijilans Sorumlusu başlığı altındaki (madde 17), Veteriner Biyolojik Ürünlere Satış İzni Belgesi Verilmesi başlığı altındaki (madde 18/b) maddeler ile VTÜHY'in VI. Bölümünde yer alan maddelerde (madde 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65) farmakovijilans konusunda esaslar belirtilmiş olmakla birlikte; özellikle 58'inci maddenin 2'nci fıkrasında bu Yönetmeliğe (VTÜHY) göre Farmakovijilans Kılavuzunun yayınlanması gerektiğine atıfta bulunularak, *Farmakovijilans Sorumlusu Personelin* (FSP) çalışmalarını bu Kılavuz hükümlerine göre yürüteceği belirtilmektedir.

Bu Kılavuz, Türkiye Cumhuriyeti sınırları içerisinde üretilmiş VTÜ'ler ile yurtdışında üretilerek ülkeye ithal edilen ve yurtiçinde satışına izin verilen VTÜ'lerin yurtiçinde ya da ikincil ülkelerdeki veya Türkiye'de izinli olmayan, ancak VTÜHY'nin 5'inci maddesi kapsamında ithali, üretimi veya kullanımına izin verilen ürünler ile otovaksinlerin yurtiçindeki veteriner farmakovijilansını konu almaktadır. Böylece bu Kılavuz, *Pazarlama İzni Sahipleri* (PİS) ve Bakanlık için bu alandaki gereklilikleri, prosedürleri, roller ve faaliyetleri biraraya getirmektedir.

Kılavuzda yer alacak olan 'İstenmeyen Reaksiyon', 'Ciddi İstenmeyen Reaksiyon', 'İnsanlarda İstenmeyen Reaksiyon' ve 'Beklenmedik İstenmeyen Reaksiyon' gibi kavramlar Tanımlar ve Kısaltmalar bölümünde açıklanmıştır. Kılavuz boyunca 'İstenmeyen Olay' terimi genel olarak eğer yasal çereçeveye atıfta bulunulmuyorsa 'Şüpheli İstenmeyen Reaksiyon' ifadesi yerine kullanılmaktadır.

Bu Kılavuzun terminolojisinin uluslararası kabul görmüş *Avrupa Komisyonu'nun* (EC) tıbbi terminolojisine uyumlu olmasına özen gösterilmiştir.

Bu Kılavuzun değişen ve gelişen tüm bilimsel veriler ile her türlü yasal düzenlemeler ışığı altında düzenli olarak gözden geçirilerek güncellenmesi ve Bakanlık web sitesinde http://www.tarim.gov.tr/Sayfalar/Mevzuat yayınlanması amaçlanmaktadır.

2.Farmakovijilans için Yasal Çerçeve

Türkiye Cumhuriyeti sınırları içerisinde veteriner tıbbi ürünlerin farmakovijilansı için yasal çerçeve; 13.06.2010 tarih ve 27610 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu, 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik ve 11.01.2013 tarih ve 28525 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ile belirlenmiştir.

Farmakovijilansla ilgili zorunluluk 24.12.2011 tarihinden önce ruhsatlandırılmış olanlar dahil olmak üzere yurtiçinde üretilmiş VTÜ'ler ile yurtdışında üretilerek ülkeye ithal edilen ve yurtiçinde satışına izin verilen tüm VTÜ'ler ile Türkiye'de izinli olmayan, ancak VTÜHY'nin 5'inci maddesi kapsamında ithali, üretimi veya kullanımına izin verilen ürünler ile otovaksinler için de geçerlidir.

VTÜ'ler ile ilgili tarafların şüpheli istenmeyen reaksiyon bildirimlerinin toplanması, derlenmesi ve değerlendirilmesi ile pazarlama izin sahibinin gerekli olan bir farmakovijilans sistemi oluşturması ve yönetimine ilişkin yükümlülükler VTÜHY'nin VI. Bölümünde yer alan Farmakovijilans başlığı altında tanımlanmaktadır. Farmakovijilans faaliyetleri içinde bulunan tüm tarafların yükümlülük ve sorumluluklarını üstlenmesini sağlamak için ilgili tüm bilgilerin Bakanlık ve PİS arasında paylaşılması gereklidir.

Bakanlık, ülke içerisindeki mevcut kaynakların kullanımını en üst seviyeye çıkarmak ve kamu sağlığının korumak amacıyla, tüm VTÜ'ler için yüksek standartlarda başarı sağlayacak bir farmakovijilans sisteminin geliştirilmesi konusunda tarafların sürekli işbirliği yapmalarını sağlayacaktır. Bu durum, Bakanlık ve PİS arasında yoğun bir bilgi değişimini gerektirdiği gibi, tekrardan kaçınma, gizliliğin korunması ve sistemin ve verilerin kalitesinin sağlanması bakımından bir takım prosedürleri de gerektirmektedir.

3. Tarafların Görev ve Sorumlulukları

3.1 Pazarlama İzni Sahibi

PİS piyasadaki ürünlerinin sorumluluğunu ve yükümlülüğünü üstlendiğini ve gerektiğinde uygun tedbirlerin alınacağını garanti edecek uygun bir farmakovijilans sistemi ile risk yönetimi sistemine sahip olduğunu temin etmek zorundadır.

3.2 Bakanlık

Bakanlığın sorumluluğu, VTÜ'lerin değerlendirilmesi ve denetlenmesi yoluyla hayvan sağlığının korunması ve desteklenmesinin yanısıra üstlendiği bu sorumlulukla VTÜ'lerin kullanımından kaynaklı insan sağlığı üzerinde oluşabilecek olumsuzlukların önlenmesidir. Bakanlık VTÜ'lerin Türkiye'de pazarlanma izni başvurularının bilimsel değerlendirmesinden sorumludur. Bakanlık VTÜ'lerin yarar-risk dengesi ile ilgili bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi için bir farmakovijilans izleme sistemi oluşturur, ürünlerin güvenliğini her türlü denetim mekanizması ile izler, ihtiyaç halinde gerekli işlemleri yapar ve PİS'lerin farmakovijilans ile ilgili yükümlülüklerine uyumlarını takip eder. PİS'ler gerektiğinde ürünlerinin güvenilirliği ile ilgili etkin bir risk kontrolü ve izlemi için risk yönetim sistemi uygulamaya koyduklarından emin olur. Bakanlığın temel bilimsel çalışmaları *Veteriner Tıbbi Ürün Komisyonu* (VTÜK) tarafından yürütülür. Eğer istenmeyen olay raporları bir VTÜ'nün yarar-risk dengesinde değişiklikler belirtiyorsa Bakanlık gerekli tedbirleri alır.

3.2.1. Veteriner Tıbbi Ürün Komisyonunun Görev ve Sorumluluğu

VTÜK kendi bünyesindeki *Farmakovijilans Çalışma Grubu* (FÇG) yardımıyla ve düzenlenen değerlendirme raporuna dayanarak VTÜ'ler ile ilgili ortaya çıkan güvenlik kaygılarına ait kanıtların değerlendirilmesinden ve görüşler oluşturulmasından sorumludur. VTÜK uygulamaya yönelik şartları göz önünde bulundurarak, izinli VTÜ'lerin gözetiminin koordinasyonu ve özellikle farmakovijilans konusundaki yükümlülüklerinin uygulanmasının koordinasyonu ve değerlendirilmesi ile sözü geçen uygulamaların gözlemlenmesi yoluyla VTÜ'lerin güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilmeleri için gerekli tedbirler konusunda tavsiyeler hazırlar. VTÜK kendisine intikal eden meselelerde bünyesindeki FÇG'nun desteğinde kanıtları değerlendirmekten ve görüşler formüle etmekten sorumludur.

3.2.2 Veteriner Tıbbi Ürün Komisyonu Farmakovijilans Çalışma Grubunun Görev ve Sorumluluğu

VTÜK bünyesindeki FÇG veteriner tıbbi ürünlerin güvenlirliği konusunda tavsiyelerde bulunmak, bu ürünlerle ilgili özellikle izin sonrasında etkili ve uyumlulaştırılmış bir risk tanımlama, değerlendirme ve yönetimi sağlamak için istenmeyen reaksiyonları araştırmak, bu çerçevede VTÜK'nin kendisine verdiği görevleri yerine getirmek, çalışmalar sonucunda elde edilen verileri raporlayarak VTÜK'ye sunmakla görevlidir. FÇG acil durumlarda VTÜK'yi olağan üstü olarak toplantıya çağırmak yetkisine sahiptir.

Pazarlama İzni Sahipleri İçin Kılavuz

1. Genel İlkeler

1.1 Pazarlama İzni Sahiplerinin Farmakovijilans ile İlgili Yükümlülüklerinin Yasal Dayanağı

Pazarlama izni sahiplerinin veteriner tıbbi ürünlerin (VTÜ) farmakovijilansı ile ilgili yükümlülüklerinin yasal dayanağı Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte (VTÜHY) yer almaktadır.

1.2 Pazarlama İzni Sahibi ve Farmakovijilanstan Sorumlu Personelin Görev ve Sorumlulukları

Piyasadaki ürünlerinin sorumluluğu PİS'e ait olup, PİS bu husustaki yükümlülüğünü üstlenmek ve gerektiğinde uygun şekilde eyleme geçilebilmesini sağlamak için uygun bir farmakovijilans sistemine sahip olmak zorundadır. Ayrıca pazarlama izni sahibi VTÜ'nün yarar-risk dengesine ilişkin yeni bilgilerin mevzuata uygun şekilde derhal ve tam olarak Bakanlığa rapor edilmesini sağlamalıdır.

Bir pazarlama izni başvurusunda bulunulurken başvuru sahibi VTÜ'nün kullanılacağı her bir hayvan türü için dozajı, tekrarlanma sıklığı ve süresi, farmasötik formu, uygulama metodu ve yolu ile önerilen raf ömrü, varsa farmakovijilans bilgileri ve önlemlerini (VTÜHY Pazarlama İzni İşlemleri 8-f) içeren bilgileri bir farmakovijilans sistemi ile birlikte gerekiyorsa ayrıntılı şekilde tanımlanmış bir risk yönetim sistemi ile bildirmelidir. Bunun dışında, PİS satış izin belgesi alabilmek için, ürünlerle ilgili farmakovijilans çalışmalarını yürütmek üzere bir veteriner hekimi farmakovijilans sorumlusu olarak istihdam ettiğine dair belgeyi (VTÜHK. Madde 17, 18 gereğince) Bakanlığa sunmak zorundadır.

PİS farmakovijilanstan sorumlu nitelikli bir personeli sürekli olarak istihdam etmek zorundadır. *Farmakovijilans Sorumlusunun* (FS) rolü oldukça önemli olduğundan bu kısımda rol ve sorumlulukları tanımlanarak pazarlama izni sahibinin FS'e gerekli desteği sağlamasında yol gösterici olunması öngörülmektedir.

Bir kişi, firmanın her yönüyle tüm farmakovijilans sistemi için, nihai sorumlu olmalıdır. Bu sebeple FS'in firmada başka bir görev üstlenmemesi uygun olacaktır. FS'ler, pazarlama izni sorumlusu ile üretim yerlerindeki üretim ve kalite kontrol sorumlularından ayrı kişiler olmalıdır. Gıda değeri olmayan hayvanlarda kullanılan ürünlerin, Farmakovijilans ve Pazarlama İzni Sorumlusu aynı kişi olabilir. PİS, farklı ürünleri için, farklı FS'ler atayabilir. Bunun yanında Bakanlık, satış izni talep edilen izinli ürün sayısına orantılı olarak PİS'in birden fazla sorumlu atamasını zorunlu tutabilir (VTÜHY. Madde 17/4) .

FS bulunduğu pozisyonun tüm görev ve sorumluluklarını yerine getirebilmek için her yönüyle farmakovijilans konusunda belgelenmiş tecrübesi olan uygun nitelikli bir personel olmalıdır. Eğer, FS başlangıçta yeterli niteliğe sahip değil ise, en kısa sürede görevi ile ilgili eğitim programlarına katılımı sağlanmalıdır. PİS görevlendirdiği FS'in nitelikli hale gelmesinden ve bu amaçla Bakanlığın talep ettiği eğitim programlarına katılımından sorumludur.

FS'in ismi ve mesai saatleri dahil olmak üzere, tüm irtibat bilgileri ile iş sürekliliği ve farmakovijilans yükümlülüklerinin kesintisiz yerine getirilmesi için vekâlet etme prosedürleri Bakanlığa bildirilmelidir. FS'in görevden ayrılması halinde, durum ayrılış tarihinden itibaren en geç bir ay içerisinde Bakanlığa bildirilmeli ve PİS'ler bir ay içerisinde yeni bir sorumlu atamalıdır. Aksi halde, tüm ürünlere ait satış izin belgelerinin askıya alınacağı ve yeni bir sorumlu atanana kadar ürünlerin piyasaya arzına izin verilmeyeceği bilinmelidir. PİS Farmakovijilans Sorumlusunun görevine devam ettiğini her takvim yılı başında Bakanlığa belgeleri ile beyan etmek zorundadır(VTÜHY madde 17/6, 7, 8).

1.2.1 Farmakovijilanstan Sorumlu Personelin Görev ve Sorumlulukları

Farmakovijilans sorumlusu aşağıdaki hususlardan sorumludur:

a) PİS'in temsilcileri dahil olmak üzere, her hangi bir personeline rapor edilen tüm şüpheli istenmeyen olay bilgilerini toplayıp etkilerinin izlenmesi ve değerlendirilmesi için gerekli standartta bir farmakovijilans sistemini kurmak ve sürdürmek,
b) VTÜ'nün yarar ve risk değerlendirmesi ile ilişkili diğer tüm bilgilerin, özellikle izin sonrası güvenlik çalışmaları ile ilgili olan bilgiler, atılma süresinin geçerliliği, beklenen etkinliğin olmaması ya da VTÜ'nün kullanımından doğan potansiyel çevre sorunları bilgileri de dahil olmak üzere tüm bilgilerin, Bakanlığa bildirimi için farmakovijilans sistemini yapı ve performans açısından gözetimi altında bulundurmak ve özellikle yukarıda bahsedilen sistem bileşenlerini ve işlemlerini doğrudan ya da denetleme yoluyla sağlayamak,
c) VTÜ'lerin Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) ve izin verilmesi sonrası güvenlik çalışmaları dahil olmak üzere, Bakanlık tarafından istenen gerekli diğer bilgi ve belgeleri zamanında sağlamak,
d) İzin alındıktan sonraki dönem boyunca, sürekli olarak genel bir farmakovijilans değerlendirmesi yürütmek,
e) 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 bilgileri derhal ve tam olarak cevaplamak,
f) Bakanlık ile gerekli işbirliği ve koordinasyonu sağlamak.

Diğer taraftan, bir FS belirtilen sorumlulukları farmakovijilans sisteminin boyutu ve doğasına, ayrıca pazarlama izni alınmış ürünlerin sayısı ve türüne bağlı olarak, üzerine geniş çaplı bir görev yüklemektedir. Bundan dolayı, FS spesifik bazı görevleri gözetimi altında tutmak kaydıyla uygun nitelik ve eğitime sahip kişilere bir kısım sorumluluklarını devredebilir. Ancak bu durum, FS'in sorumluluğunda yürütülmeli, FS yine de sistem gözetimi ve tüm VTÜ'lerin güvenlik profillerinin takibini sürdürmelidir. Bu tür yetki devri işlemlerine ilişkin döküman muhafaza edilmelidir.

FS, iş başında olmadığı zamanlarda tüm sorumlulukların yeterli niteliğe sahip bir personel tarafından yerine getirildiğinden emin olmalıdır.

FS, ayrıca farmakovijilans denetimlerinde PİS'in irtibat noktası olmalı ya da PİS tarafından her türlü denetimden haberdar edilmek suretiyle kontak halinde bulunmalı, tercihen de denetim esnasında hazır bulunmalıdır.

1.2.2 Pazarlama İzni Sahibinin Farmakovijilans Sorumlusu İle İlgili Sorumlulukları

a) FS'e gereken desteği sağlamak, görev ve sorumluluklarını tam manasıyla yerine getirebilmesi için gereken tüm bilgi kaynaklarına erişimi ve uygun iletişim mekanizmaları ile kaynaklar ve işlemlerin var olduğundan emin olmak,

b) FS'in tüm faaliyet ve işlemlerini kapsayan tam bir dokümantasyonun olduğundan ve bu mekanizmanın FS'in gereken her türlü bilgiyi alabilmesi veya araştırabilmesine imkân verdiğinden emin olmak,

c) FS'in ortaya çıkan güvenlik kaygıları ve yarar-risk dengesindeki değerlendirmelerle ilgili diğer bilgileri takip edebileceği mekanizmaları uygulamaya koymak,
(Buna devam eden veya tamamlanmış klinik çalışmalardan ve PİS'in bilgisi dahilinde olan ve VTÜ'nün güvenilirliği ile ilişkili olabilecek diğer çalışmalardan gelen bilgiler dahil olduğu gibi PİS dışında kalan kaynaklardan gelen bilgiler de dahildir)

d) FS'e aşağıdaki hususlarda gerekli yetkiyi sağlamak;

1- Farmakovijilans sisteminde uyumun desteklenmesi, sürdürülmesi ve geliştirilmesi için değişiklikleri uygulamaya koymak ve ortaya çıkan güvenlik kaygıları karşısında düzenleyici işlemlerin hazırlığına girdi sağlamak (örneğin; varyasyonlar, acil güvenlik kısıtlamaları gerektiğinde kamuoyunu haberdar etme)

2- Farmakovijilans sistemi üzerinde potansiyel etkiye sahip riskleri değerlendirebilmek ve yedekleme işlemlerini içeren bir acil durum planı yapmak (örneğin personelin mevcut olmaması, istenmeyen reaksiyon veritabanı hatası, elektronik raporlama ve veri analizi üzerinde etkisi olan diğer donanım veya yazılım hatası durumlarında).

2. Farmakovijilans Sistemi, Uygunluğun İzlenmesi ve Farmakovijilans Denetimlerinin Gereklilikleri

2.1 Giriş

VTÜ'ler ile ilgili güvenlik sorunlarının hızlı ve etkili tanımlanması ve değerlendirilmesi bilgiye tam ve erken erişime bağlıdır. Bu, Bakanlık ve PİS'lerin halk ve hayvan sağlığının korunmasında süratle gerekli işlemleri yapabilme kabiliyetine bağlıdır. Bunun için tüm taraflar mevzuatta belirtilen yükümlülüklerini eksiksiz olarak yerine getirmelidir. Aksi halde, farmakovijilansın düzenleyici yükümlülüklerine uyulmaması sağlık üzerine potansiyel ciddi etkiler yaratabilir.

Bu bölüm, farmakovijilans yükümlülükleri ve farmakovijilans denetimlerine uygunluğun izlenmesinin çerçevesini belirlemektedir. Aynı bağlamda, pazarlama izni başvurusunda temin edilmesi gereken, PİS'in *Detaylı Farmakovijilans Sistemi Tanımı* (DFST) ile bir *Nitelikli Farmakovijilans Sorumlusu Personel* (NFSP) istihdam ettiğine ve istenmeyen olay bildirimi için gerekli vasıtalara sahip olduğuna dair kanıtlara ilişkin bilgileri içermektedir.

2.2 Yasal Dayanak

2.2.1 Pazarlama İzni Sahibinin Görev ve Sorumluluğu

PİS piyasadaki ürünlerinin sorumluluğunu ve yükümlülüğünü üstlenebilmek ve gerektiğinde uygun işlemlerin yapılabilmesini sağlamak için, Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik (VTÜHY madde 8/f) uyarınca, uygun bir farmakovijilans sistemine sahip olmalıdır. Buna göre PİS emri altında farmakovijilanstan sorumlu yeterli niteliğe sahip bir personeli kalıcı ve sürekli şekilde istihdam eder ve bir farmakovijilans sistemi kurar(VTÜHY madde 17).

2.2.2 Bakanlığın Görev ve Sorumluluğu

Bakanlık ülke içerisinde izinli VTÜ'lerin üretim, pazarlama, tanıtımı ile her alandaki gözetimi ve bu ürünlerin güvenli ve etkin kullanımının sağlanması için gerekli tedbirleri almak, ürüne ilişkin değerlendirmeler yaparak farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerinin uygulanmasını koordine etmek, bu uygulamaların izlenmesi için her türlü denetim ve yaptırımları gerçekleştirmek ve bu hususlardaki Kanun, Yönetmelik ve Talimatların yürürlüğünden sorumludur.

2.2.3 Farmakovijilans Denetimleri

VTÜ'ler ile ilgili farmakovijilans denetimlerinin yürütülmesinin yasal dayanağı, 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Gıda ve Yem Kanunu'nun madde 12 ve VTÜHY'in madde 63, 64, 65'de ortaya konmaktadır.

2.2.4 Pazarlama İzni Başvurusunda Yer Alacak Detaylı Farmakovijilans Sistem Tanımı

Pazarlama izni başvurusunda bulunan başvuru sahibinin, DFST ile eğer gerekiyorsa uygulamaya koyacağı risk yönetim sistemi tanımını Bakanlığa vermesi gereklidir. Bu Kılavuz, izin başvurusu dosyasında sunulması gereken DFST ile başvuru sahibinin muhafaza etmesi ve istek halinde yetkili mercilere sunması gereken yardımcı dökümantasyonu ele almaktadır.

2.2.5 Pazarlama İzni Başvurusunda Farmakovijilans Sorumlusu Personel (FSP) İstihdam Edildiği ve İstenmeyen Olay Bildirimi İçin Gerekli Vasıtalara Dair Kanıt

Başvuru sahibi sunmuş olduğu iştigal izni belgesi ile birlikte bir FSP istihdam ettiğini ve hem ülke içerisinde hem de dışında ikinci bir ülkede ortaya çıkan her türlü istenmeyen olay bildirimi için gerekli vasıtalara sahip olduğunu ispat etmelidir.

2.3 Detaylı Farmakovijilans Sistem Tanımı (DFST)

2.3.1 Bir Pazarlama İzni Başvurusunda Detaylı Tanımın Yeri ve Detaylı Tanımın Güncellenmesi

FSP istihdam edildiğine ve PİS'in istenmeyen olayların toplanması ve bildirimi için gerekli vasıtalara sahip olduğuna dair kanıtı içeren DFST, pazarlama izni başvurusunda verilmelidir.

DFST, farmakovijilans sisteminin temel unsurları ile ilgili bilgi sağlayan bir genel bakış içermelidir. Organizasyonel düzenlemeler gibi sisteme ait hususlar pazarlama izni sahibi/

firmanın ana sisteminden çok ürüne özel olması durumlarında bu bir ürüne özel ekte belirtilmelidir.

DFST firma tarafından tutulan dokümantasyonla desteklenmelidir.

DFST'de verilen bilgilerin güncellemeleri yürürlükteki mevzuata uygun olarak yapılmalıdır.

2.3.2 Pazarlama İzni Sahibi ve Farmakovijilans Sorumlusunun Mevcudiyeti ve İstenmeyen Olay Bildirimi İçin Vasıtalara İlişkin İmzalı Beyan

Başvuru sahibi/PİS, nitelikli bir personelin FS olarak çalıştırıldığını ve ülke içerisinde ya da ikinci bir ülkede ortaya çıkabilecek her türlü istenmeyen olayın toplanması ve bildirimi için gereken vasıtalara sahip olunduğunu imzalı olarak beyan etmelidir.

2.3.3 Bir Pazarlama İzni Başvurusunda Tarif Edilmesi Gereken DFST'nin Unsurları

Tüm PİS'lerin işleyen uygun bir farmakovijilans sistemine sahip olmaları gerekir. DFST aşağıdaki unsurları içermelidir ve bu listeyle tutarlı olacak biçimde yapılandırılmış olmalıdır. Ayrıca spesifik durumlar için ilave önemli unsurlar eklenmelidir.

a)Farmakovijilanstan Sorumlu Nitelikli Personel (NFSP)

Pazarlama izni başvuru dosyasında iş adresi ve iletişim bilgileri bulunmalıdır. Firmalar FS'ye vekalet eden kişiye ulaşılabilmesi için 24 saat açık bir telefon numarasını mevcudiyetine göre uygun olana yönlendirme yaparak kullanabilirler.

b)Organizasyon

Farmakovijilans faaliyetlerinin gerçekleştirildiği özellikle önemli veritabanlarının yer aldığı, istenmeyen olayların derlenip raporlandığı ve PGGR'lerin hazırlanıp yetkili mercilere rapor edilmek üzere işlendiği kısımların belirtilmesi,

Farmakovijilans verilerine hangi nokta(lar)da erişilebilir olduğunun tanımlanması(istenmeyen olay, PGGR'ler ve global farmakovijilans verilerine erişim dahil),

Farmakovijilans birimleri ve kuruluşlarına bir genel bakış ve onların aralarındaki ilişkiyi gösteren (şube/ana firma) yüksek seviyede organizasyon şema(ları)sı (Şemalar yönetimle ana raporlama ilişkisini göstermeli ve farmakovijilans sorumlusunun organizasyondaki konumunu açıkça belirtmelidir.),

Yukarıda belirtilen her bir kuruluş/birim tarafından üstlenilen farmakovijilans faaliyetlerinin kısa bir özeti,

Farklı tipte ve farklı kaynakların güvenlik raporlarının akışını gösteren akış diyagramları (Bu diyagramlar raporların/bilgilerin kaynaklardan gelip yetkili mercilere ulaşana kadar hangi süreçlerden geçerek raporlandığını belirtmelidir ve sadece ana işlemlere yer verilmelidir).

c)Yazılı Olarak Dokümante Edilmiş Uygulamadaki Prosedürler

Her hangi bir farmakovijilans sistemin en temel unsurlarından birisi mevcut anlaşılır ve yazılı prosedürlerinin olmasıdır. Aşağıdaki liste genellikle bu yazılı prosedürlerin kapsamına alınması gereken konuları belirtmektedir. DFST bu konulardan hangisi için yazılı prosedürler

bulunduğunu belirtmelidir. Ancak tek başına prosedür başlıkları listelenmemelidir. Prosedür konuları birini veya daha fazlasını kapsayabilir ya da konunun karmaşıklığına ve firmanın organizasyonuna bağlı olarak bir veya daha fazla prosedüre sahip olabilir. Çeşitli süreçlerde kalite kontrol ve gözden geçirmenin uygun şekilde ele alındığından ve ilgili prosedürlerin yansıtıldığından emin olunmasına dikkat edilmelidir.

1-FS'nin çalışmaları ve onun izinli olduğu zamanlarda uygulanacak vekalet prosedürleri

2-İstenmeyen olaylarla ilgili bilgi toplama, işleme (veri girişi ve veri yönetimi dâhil), kalite kontrol, kodlama, sınıflandırma, veteriner incelemesi ve raporlama

- Farklı rapor türleri
- Organize veri toplama şemaları (talep edilmiş), talep edilmemiş, klinik çalışmalar, literatür

3-Farklı kaynaklardan gelen raporların kayıt altına alınması sağlanmalıdır.

- Ülke içerisinde veya ikinci ülkelerin, yetkili mercileri, veterinerleri veya diğer sağlık çalışanları, hayvan sahipleri, satış ve pazarlama personeli ve diğer pazarlama izni sahibi çalışanları, lisanslı ortaklar, diğerleri
- Eksik bilgi ve olgunun gelişme ve sonuç bilgisi için raporların takibi
- Mükerrer raporların tespiti
- Hızlandırılmış raporlama
- Elektronik Raporlama
- PGGR (Hazırlama, işleme, kalite kontrolü, veteriner incelemesi dâhil olmak üzere inceleme ve raporlama)

4-Tüm VTÜ'ler için geçerli global farmakovijilans faaliyetleri

- Pazarlama izinli VTÜ'lerin güvenlik profilleri
- Sinyal tespit etme ve inceleme
- Yarar-risk değerlendirmesi (Ürünlerin yarar-risk dengesindeki değişikliklerin bildirimi, raporlanması ve iletişime geçme)

5-Güvenlik konuları ve ürün kusurları arasındaki etkileşim

6-Bakanlığın bilgi isteğine cevap

7-Acil güvenlik kısıtlamaları ve güvenlik varyasyonlarının yönetimi

8-Veri tabanı ve diğer kayıt sistemlerinin kullanımı ve yönetimi

9-Farmakovijilans sistemin iç denetimi(audit)

10-Eğitim

11-Arşivleme

Detaylı Farmakovijilans Sistem Tanımı (DFST) , hangi prosesler için yazılı prosedürlerin mevcut olduğunu belirtmelidir.

d) Veri Tabanları

Farmakovijilansın amaçları için (örneğin güvenlik raporlarının derlenmesi, hızlandırılmış raporlama, sinyal tespiti, global güvenlilik bilgilerine erişim ve paylaşım) kullanılan önemli veri tabanlarının bir listesi ve bunların kısaca işlevsel açıklamaları ile veri tabanı sistemlerinin validasyon durumları ile ilgili bir beyanı da içerecek şekilde sunulmalıdır.

e) Eğitim

Personel, firma içerisindeki rolleri dikkate alınarak farmakovijilans ile ilgili faaliyetleri gerçekleştirmek için uygun şekilde eğitilmelidir. Bu sadece farmakovijilans birimindeki çalışanları değil, aynı zamanda satış personeli veya saha /klinik araştırmalar yapan çalışanlar gibi güvenlik raporlarını alabilecek veya işleyebilecek personeli de içermelidir. Eğitim sistemi hakkında kısa bir tanımlama sunulmalı ve eğitim kayıtları, CV ler ve iş tanımlarının nerede dosyalandığı belirtilmelidir.

f) Dokümantasyon

Arşivleme düzenlemeleri de dahil olmak üzere farklı türlerdeki farmakovijilans kaynak belgelerinin konumları hakkında kısa bir açıklama sunulmalıdır. Yukarıda "Organizasyon" alt başlığında verilen organizasyon şemalarına atıf yapılabilir.

g) Kalite Yönetim Sistemi

Yukarıdaki bölümler kapsamında verilen unsurlara çapraz referans yapmak suretiyle kalite yönetim sisteminin özet bir tanımı sunulur. Kalite kontrol ve gözden geçirme ile düzeltici ve önleyici faaliyetin sağlanması gibi çalışmalar ve dokümantasyonla ilgili kurumsal roller ve sorumluluklara özellikle vurgu yapılmalıdır. Gerektiğinde alt yüklenicilerin de denetlenmesini içermek üzere farmakovijilans sistemin kalite güvence denetimine yönelik sorumlulukların özet bir tanımlaması sunulmalıdır.

h) Yardımcı Dokümantasyon

PİS, Farmakovijilans sistemin yürürlükte olduğundan ve dökümante edildiğinden emin olmalıdır. Bir farmakovijilans sisteminin temel özelliği açık bir biçimde belgelendirilmesidir ki, bu sistemin düzgün şekilde işlemesini, rolleri ve sorumlulukları ile zorunlu görevlerinin sisteme dahil olan bütün taraflarca anlaşılır olmasını ve sistemde ihtiyaç duyulan değişikliklerin yapılabilmesi ve gerekli kontrolü hususunda şartların sağlanabilmesini temin eder.

2.4 Yetkili Merciler Tarafından Uyumun İzlenmesi

PİS'lere farmakovijilans ile ilgili yükümlülüklerini yerine getirebilmelerine yardımcı olmak üzere sorulara yanıt olarak kılavuz ve eğitim programları için sistemler geliştirilmelidir. Bakanlık PİS'lerin farmakovijilans düzenleyici yükümlülüklerine uyumunu izler. Ayrıca uyumsuzluk tespit edildiği durumlarda bilgi alış verişinde bulunur ve gerektiği şekilde uygun düzenleyici işlemleri yapar. Ayrıca yürürlükteki düzenlemelerin ihlali durumunda cezaları Kanun kapsamında gerçekleştirir. Aşağıda uyumun ne şekilde izleneceği ana hatlarıyla ortaya konmaktadır. Bu çerçevede, uyumun izlenmesi ile ilgili faaliyetler denetim faaliyetlerinden farklı olup ayrı şekilde veya denetim için bir başlangıç ya da takibi için yürütülürler. Uyumun izlenmesi sırasında tespit edilen eksiklikler bir denetim isteğine neden olabilir. Bakanlık, PİS'lerin yerli yerinde bir farmakovijilans sistemine sahip olduğundan DFST'yi, prosedürleri ve güvenlik raporlarını detaylı şekilde inceleyerek ve farmakovijilans denetimlerini yaparak emin olur.

2.4.1 Farmakovijilans İçin Nitelikli Personel (NFSP)

Bakanlık ülke içinde farmakovijilans sorumlularının bir listesini tutar. Bu liste iş adreslerini ve iletişim bilgilerini içerir.

2.4.2 Farmakovijilans Verilerinin Ulaşılabilirliği

Bakanlık farmakovijilans verilerinin PİS tarafından derlenip en az bir noktada erişilebilir duruma getirilmesini izler (örneğin denetimler gerçekleştirilirken DFST nin değerlendirilmesi yapılarak).

2.4.3 Bir Ürünün Yarar-Risk Dengesi Değerlendirmesinde Değişiklik

PİS'in temel sorumluluklarından biri ürünlerinin yarar ve risk dengesinde oluşan her türlü değişikliği Bakanlığa derhal bildirmektir. Bu konuda yapılacak en ufak bir ihmal insan ve hayvan sağlığı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturabilir. Bu tür değişiklik bildirimlerindeki ihmalle ilgili her türlü kanıt Bakanlık tarafından yaptırım uygulama sebebidir.

2.4.4 Hızlandırılmış İstenmeyen Olay Raporlama

İstenmeyen olaylar için hızlandırılmış raporlama gereklilikleri "İstenmeyen Olay Raporlama" başlığı altında belirtilmektedir. Hızlandırılmış raporlama ile ilgili uygun olmayan durumlar şunları içerebilir;

1 Hiç raporlama yapılmaması,
2 Raporlamada gecikme (örneğin 15 günü aşan bildirim)
3 Düşük kalitede rapor sunulması (özellikle kanıtlar bunun, firmanın bireysel vakaların takibinde yetersiz olması sonucu oluştuğunu gösteriyorsa)

Aşağıda istenmeyen olayların hızlandırılmış raporlamalarının uyumunun izlenmesi sırasında Bakanlık tarafından kullanabilecek metodlar verilmektedir:

a-Hiç raporlama yapılmamış durumların belirlenmesi için PİS'lerden alınan istenmeyen olay raporlarını diğer kaynaklardan gelenlerle karşılaştırmak suretiyle izleme
b-Geç raporlamanın tespiti için bilginin PİS tarafından alınması ve Bakanlığa bildirilmesi arasında geçen sürenin izlenmesi
c-Raporların kalitesinin izlenmesi (Düşük kalitede olduğuna kanaat getirilen raporların bildirimi PİS'lerinin takip prosedürlerinin incelenmesi sonucunu doğurur.)
d-Eksik raporlamanın tespiti için PGGR'lerin kontrolü
e-İzin sonrası güvenlilik çalışmalarının ara ve nihai raporlarının kontrolü için hayvanlarla ilgili ciddi nitelikteki raporların ve insanlarda görülen reaksiyonların 15 gün içerisinde bildiriminin sağlanması
f-Denetimlerde PİS'in veritabanında bulunan raporlardan bir örnek seçilerek gözden geçirilebilir. Bu sayede veri kalitesi değerlendirilir, ilgili raporların yollanıp yollanmadığı ve raporların takibi için prosedürlerin yerindeliği teyit edilir.

2.4.5 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları

PGGR'ler PİS'lere ürünlerinin güvenlik profillerini gözden geçirmeleri ve 'Ürün Özellikleri Özeti '(SPC) ve diğer ürün bilgilerinin güncel olduğundan emin olmalarına imkan sağladığından çok önemli farmakovijilans belgeleridir. Ayrıca bu belgeler, Bakanlık için farmakovijilans verilerinin çok değerli bir kaynağını teşkil eder.

Aşağıda PGGR'lerde olası uyumsuzluk durumları belirtilmiştir:

a- *Sunum yapılmaması*: PGGR'lerin hiç sunulmaması, doğru periyot dışında veya belirlenen zaman çerçevesi dışında sunulması, gerektiğinde sunum periyodunun yeniden başlatılmaması.

b- Belgenin yanlış formatta olması: Raporun Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları için gereklilikler ile uyumlu olmaması

c- *Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları için Gereklilikler" başlığında istenen bilgilerin, özellikle raporun şu belirtilen bölümlerindeki bilgilerin içerikte olmaması*: Güvenlikle ilgili olarak düzenleyici yetkili otorite ve izin sahibince yapılan işlemlerin güncellenmesi, SPC değişiklikleri, tıbbi ürüne maruz kalan hayvanlar (satış hacimleri ve tedavi sayıları dâhil), PGRR sıralama listesi

d- *Düşük kalitede raporlar*: İstenmeyen olayların yetersiz dökümantasyonu veya bireysel raporların sıralama listelerine dayanan bireysel vaka (olgu) öykülerinin incelenmesini kapsayan bölümde sunulan bilginin tam bir değerlendirmenin gerçekleştirilebilmesi için yetersiz oluşu, genel güvenlik bilgileri kısmında yeni güvenlilik sinyallerinin eksik değerlendirilmesi ya da hiç değerlendirilmemesi, yanlış kullanımların vurgulanmaması, standart veteriner terminolojisinin kullanılmaması

e- Son PGGR nin bildirilmesinden itibaren SPC' de izinsiz değişiklikler yapılması

f- Bakanlığın önceki taleplerinin (örneğin spesifik güvenlik konularının yakından izlenmesi) karşılanmadığı bir PGGR'nin sunulması.

2.4.6 Güvenlik Varyasyonlarının Sunulması

Bakanlığın bilgi talebine yanıt vermede olduğu gibi, güvenlik varyasyonlarının sunulmasında süre; konunun aciliyetine, toplum ve hayvan sağlığı üzerindeki potansiyel etkisine bağlı olarak değişir. Bakanlık, PİS'lerden güvenlik varyasyonları ilgili talepleri için açıkça öngörülmüş bir veriliş süresinin olmasını ve bu sürenin konunun karmaşıklığı ve aciliyetine uygun olmasını talep edebilir ve bu konuda gerektiği şekilde PİS'ler ile irtibat kurar. PİS'lerin varyasyon uygulamalarını süresi içinde sunmaması uyumsuzluk olarak kabul edilecektir.

2.4.7 İzin Sonrası Güvenlilik Çalışmaları

İzin sonrası güvenlilik çalışmaları sayesinde ortaya çıkacak güvenlik sinyallerinin ve oluşacak risk ve yarar dengesindeki değişikliklerin belirlenmesi gerekmektedir. Bundan dolayı hızlandırılmış raporlama ve bu gibi çalışmalara ait ara ve nihai raporların Bakanlığa sunulması toplum ve hayvan sağlığının korunmasında önemli bir role sahiptir. Uygun olduğu yerde Bakanlık izin sonrası güvenlilik çalışmalarının başlatılması öncesinde protokolleri dikkatli bir şekilde inceler. Ayrıca Bakanlık bu çalışmalarla ilişkili istenmeyen olay raporlarının hızlı gönderiminin yapılıp yapılmadığını kontrol eder ve ara ve nihai çalışma raporlarının sunumunu izler.

2.5 Farmakovijilans Denetimleri

Bakanlık, PİS'lerin farmakovijilans düzenleyici yükümlülüklerini yerine getirdiklerinden emin olmak için farmakovijilans denetimleri gerçekleştirir. Denetimler uyumsuzluğundan şüphelenilen PİS'lere hedefli olabileceği gibi rutin de olabilir. Denetim sonuçları denetlenen

PİS'e rutin olarak bildirilecek ve kendisine denetim bulguları ile ilgili açıklama fırsatı verilecektir. Elde edilen sonuçlar PİS'in uyumunun iyileştirilmesine yardımcı olmada kullanılacağı gibi yaptırım tedbirlerine de dayanak olabilecektir. Bu denetimlerin planlaması ve gerçekleştirilmesi rutin programlara veya risk analizi kriterlerine göre yürütülür.

2.5.1 Denetimin Yürütülmesi

5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Gıda ve Yem Kanunu'nun 12'nci ve VTÜHY'nin 63, 64, 65'inci maddeleri kapsamında, Bakanlık VTÜ'ler ile ilgili olarak her türlü farmakovijilans denetimlerini yürütür.

2.5.2 Rutin Denetimler

Rutin denetimler Bakanlık tarafından gerçekleştirilir. Bakanlıkça denetim programlarının rutin denetim ihtiyacını karşılaması beklenmektedir ve tekrarlama esasına dayalı olarak gerçekleştirilebilir. Bakanlık denetim faaliyetlerini bu hususta yetkilendirilmiş *Farmakovijilans Denetim Personeli* (FDP) marifetiyle gerçekleştirir. Bu denetimlerin odak noktası PİS'lerin izinli ürünleri ile ilgili yasal (düzenleyici) yükümlülüklerini yerine getirebilmek için elinde bulunan personel, sistemler ve fiziki ortamın yerindeliğini belirlemektir. Rutin denetimlerin belirli bir VTÜ, ya da daha fazla VTÜ'nün seçilerek örnekleme yoluyla yapılması talep edilebilir. Bu durumda örnekler için sipesifik bilgiler izlenir ve çeşitli proseslerle doğrulanarak PİS'in farmakovijilans sisteminin işlediğine ve yasal yükümlülüklere uyduğuna dair gerçekçi kanıtlar sağlanır.

Bakanlık yukarıda bahsedilen talep doğrultusunda bir rutin denetim gerçekleştirdiğinde ya da zorunlu bir zaman diliminde gerçekleştirme niyetinde olduğunda, bu denetimin sonuçları VTÜK'ya veya uygun değerlendirme kuruluşuna sunulur. Bu denetimler VTÜK tarafından özel olarak da talep edilebilir.

Bir PİS daha önce hiç farmakovijilans denetimi geçirmemişse, Bakanlık izin sahibinin ürünü ilk piyasaya sürdüğü tarihten itibaren 4 yıl içerisinde bir sistem denetimi gerçekleştirmesini ve raporlamasını talep eder. Sistemin daha önce denetlendiği durumlarda belli aralıklarla tekrar denetim gerçekleştirilir. İlk denetimin zamanlaması ve sonraki denetimler risk analiz kriterlerine dayanılarak belirlenir.

Bu denetimler, ürünün niteliği, kullanım derecesi, kamu ve hayvan sağlığı üzerinde oluşturacağı potansiyel risk ve izin sahibinin piyasada sahip olduğu ürün miktarı gibi (Bak: Hedefli Denetimler) risk faktörleri temel alınarak önceliklendirilir. Bu program herhangi bir hedefli denetimden ayrı olur, ancak eğer hedefli bir denetim yapılacaksa bu program dahilinde yapılacak bir rutin denetim kapsamına bağlı olarak ihtiyacı karşılayabilir.

2.5.3 Hedefli Denetimler

Hedefli denetimler tetikleyici unsur farkedildiğinde ve Bakanlık tarafından denetim uygulanmasını gerektiren doğru eylem olduğuna karar verdiğinde yürütülebilir.

Aşağıda belirtilen hususlardan bir veya daha fazlasının ortaya çıktıması hedefli denetime yol açabilir.

- Bir ürünün güvenliliği veya gerçek bir uyumsuzluk gibi belli endişeler ile ilişkili olmayan denetim tetikleyicilerinin ortaya çıkması durumlarında, örneğin:

a- İzin sahibinin daha önceden denetlenmemiş olması
b- İzin sahibinin bir ürününü ilk defa pazara vermesi
c- İzin sahibinin yakın zamanda başka bir firmayla birleşme veya satın alma/alınma süreci geçirmiş olması
d- İzin sahibinin sisteminde önemli değişiklik yapmış olması

- Bir ürünün güvenliliği veya gerçek bir uyumsuzluk gibi belli endişeler ile ilişkili olan aşağıda belirlenen önemli sorunlar denetim tetikleyicisi olarak belirlendiğinde;

a- İzin verildiği dönemde tespit edilmiş olan ve ürünün güvenliliğinin izlenmesi için önerilmiş takip önlemlerinin veya belli başlı yükümlülüklerin yerine getirilmemesi veya yürütmede gecikmelerin olması,
b- Hızlandırılmış raporlama veya periyodik raporlamada gecikmelerin olması,
c- Eksik raporlama yapılması,
d- Eksik veya kötü kalitede Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR) sunulması,
e- Raporlar veya diğer bilgi kaynakları arasında tutarsızlıkların bulunması,
f- Ürünlerin risk-yarar dengesinde değişiklik olması,
g- Risk-yarar dengesinde değişikliğin iletilmemesi,
h- Denetçilerin önceki denetimde elde ettikleri deneyim,
i- Diğer mercilerden gelen bilgiler,
j- Bakanlıktan gelen bilgi taleplerinin karşılanması ile ilgili işlemlerin yetersiz bulunması veya bu taleplerin zamanında yerine getirilmemiş olması,
k- Bakanlığa bilgi vermeden veya Bakanlığı yeterince bilgilendirmeden bir ürünün geri çekilmesi,
l- Bakanlığın gerekli gördüğü diğer her hangi bir gerekçenin gerçekleşmesi.

Yukarıda verilen örnekler ve diğer hususlar hedefli bir farmakovijilans denetimi tetikleyebilirler. Ancak bir tetikleyicinin varlığı her zaman bir denetim yürütülmesine yol açmaz.

2.5.4 Farmakovijilans Sistem Denetimleri

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

2.5.5 Ürüne Özgü Denetimler

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

2.5.6 Denetim Talebi ve Raporlanması

Denetim talepleri Bakanlığın denetim bölümü tarafından oluşturulur. Bu talepler VTÜK'ne kabul için sunulur ve kabul görenler FDP'ler tarafından Bakanlık adına gerçekleştirilir.

2.5.7 Kontrat İçeren Bağlantılar Yapılan Kuruluşlar ve Lisans Ortaklarının Denetimi

PİS ile birlikte ya da onun adına farmakovijilans faaliyetlerinin bir kısmını ya da tamamını yürüten bütün taraflar, izin sahibinin farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerine uyumunu destekleme hususundaki yeterliliklerinin kanıtlanması için denetlenebilir. Ancak buralarda yapılacak denetimlerde tespit edilen eksikliklerle ilgili PİS ve FS üzerindeki sorumluluğu ortadan kaldırmaz.

2.5.8 Farmakovijilans Denetimi Prosedürleri

Farmakovijilans denetimi için prosedürler FDP ve Farmakovijilans Çalışma Grubu (FÇG) temsilcileri ile birlikte hazırlanır ve Bakanlık onayı ile güncellenir.

2.5.9 Habersiz Yapılan Denetim

Denetimlerin çoğunluğu önceden haber verilerek yapılsa da bazı durumlarda habersiz ya da son anda haber vererek denetim gerçekleştirmek gerekli olabilir.

2.5.10 Denetim Raporları

Her denetim, önceden belirlenmiş bir formata göre (ilgili kılavuza uygun olarak) hazırlanmış bir denetim raporu ile sonuçlanır. Denetim raporu VTÜK'ya ve PİS'e ulaştırılır.

2.5.11 Denetim Bulgularının Takibi

Bir denetim sonucunda uyumsuzluk (lar) tespit edilmişse izin sahibinin bu uyumsuzlukları düzeltmek ve tekrar oluşmasını önlemek için bir eylem planı hazırlaması gerekir. PİS'den gerektiğinde eylem planının ilerleyişini ve tamamlanmasını gösteren raporlar ve gerekirse kanıtları sunması istenebilir. Ayrıca eylem planlarının ilerleyişini ve başarısını tespit etmek için uygun olan bir zamanda takip denetimi yapılabilir.

2.5.12 Denetim Bilgilerinin Paylaşılması

Bakanlık, VTÜK, özellikle Farmakovijilans Çalışma Grubu (FÇG) ve Farmakovijilans Denetim Personelleri (FDP) aracılığıyla denetim bilgilerinin ve çıktılarının paylaşımı konusunda prosedürler oluştururlar.

2.6 Düzenleyici Eylem (İdari Önlemler)

Bakanlık, mevzuat uyarınca halk ve hayvan sağlığının korunması için farmasötik mevzuatı uygulamaya koymak ve PİS'lerin farmakovijilans yükümlülüklerine uymasını sağlama hakkına sahiptir. Farmakovijilans düzenleyici yükümlülüklerine uyulmadığı tespit edildiğinde olay/durum bazında gereğine karar verilir. Alınacak tedbir, uygunsuzluğun halk ve hayvan sağlığı üzerindeki potansiyel olumsuz etkisine göre değişir. Fakat her uygunsuzluk örneği bir yaptırım tedbirine başvurulmasına neden olabilir ve uygun tedbirler Bakanlık tarafından alınabilir. Ayrıca ceza ve yaptırımlar ile bunların uygulanması konusundaki prosedürler Kanun ve Yönetmelik hükümlerince gerçekleştirilir.

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

a-*Eğitim ve kolaylaştırma:*

PİS uyumsuzluk hususunda bilgilendirilir ve giderilebilmesi için tavsiyede bulunulur.

b-*Denetleme:*

Uyumsuzluk tespit edilen izin sahipleri, söz konusu uyumsuzluğun giderildiğinin belirlenmesi amacıyla yeniden denetlenebilir.

c-*Uyarı:*

Bakanlık izin sahibine farmakovijilansla ilgili düzenleyici yükümlülüklerini hatırlatacak şekilde resmi bir uyarı verebilir.

d-*İzin sahiplerinin yayımlanması:*

Bakanlık ciddi veya ısrarla uyumsuzluk gösteren izin sahiplerinin listesini yayımlayabilir

e-*Acil güvenlilik kısıtlaması:*

Bakanlık tarafından konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapılır.

f-*Pazarlama izninin varyasyonu:*

Bakanlık, konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapar.

g-*Pazarlama izninin askıya alınması:*

Bakanlık, konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapar.

h-*Pazarlama izninin iptali:*

Bakanlık, konu ile ilgili mevzuata göre işlem yapar.

3. Risk Yönetim Sistemi Gereklilikleri

Başvuru/Pazarlama İzni Sahipleri Bakanlığa bir risk yönetim sistemi tanımı sunmak zorundadır. Risk yönetim sistemi, tıbbi ürünlerle ilgili riskleri tespit etmeye, tanımlamaya, önlemeye ve minimize etmeye yönelik bir dizi farmakovijilans faaliyet ve müdahalesi olup, bu faaliyet ve müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesini de içerir.

İzin verildigi sırada, VTÜ'nün güvenliliği hakkında sahip olunan bilgilerin nispeten sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu, ürünün klinik öncesi ve klinik gelişiminde kullanılan hedef hayvanların sınırlı temsili (hayvan sayısı, yaşı ve cinsi v.b) de dahil olmak üzere birçok nedene bağlıdır. Potansiyel olarak populasyonun geneline göre çok daha fazla etkilenen alt populasyondaki riskler ancak ürünün klinik kullanımında belirlenebilmektedir.

Bir VTÜ'ye izin verilirken, belirtilen endikasyon(lar)da risk/yarar dengesinin izin verildigi tarihte hedef popülasyon, uygulayıcı, gıda olarak tüketilen hayvanları tüketenler ve çevre açısından olumlu olup olmadığına bakılır. Ancak, ilk pazarlama izni verildiğinde gerçek veya potansiyel risklerin tümü henüz tespit edilmiş olmayabilir.

Farmakovijilans faaliyetlerinin planlanması, eğer daha çok izin öncesi ve sonrası veriler ile farmakolojik ilkelerden belirlenen ürüne özgü hususlar esas alınırsa geliştirilebilir.

Risk yönetimi, risk değerlendirmesinden farklı olarak, risk değerlendirmenin ve VTÜ'nün kalite, güvenlik (çevre güvenliği dahil) ile etkililiğinin sağlanması gibi ilgili diğer faktörlerin göz önüne alınarak izlenecek politika alternatiflerinin kıyaslanması süreci olarak tanımlanmaktadır. Eğer gerekiyorsa risk yönetimi, risk azaltma tedbirlerini de kapsamalıdır.

Bakanlık tarafından, PİS'ler ve başvuru sahipleri için, mevzuat doğrultusunda tek bir tıbbi ürün ya da bir dizi tıbbi ürünler için uygulamaya koyacakları bir risk yönetim sistemi tanımlamasını, ne şekilde yapacağı hususunda ayrıca bir prosedür hazırlanacak ve böyle bir risk yönetim sisteminin Bakanlığa nasıl sunulacağı açıklanacaktır.

Bu Kılavuz, izin/başvuru sahiplerinin Kılavuzun kapsamında yer alan tıbbi ürünlere ilişkin uygulayacakları risk yönetim sistemini tanımlarken gerekli şartları nasıl yerine getirecekleri konusunda rehberlik etmeyi amaçlamaktadır. Kılavuzda ayrıca risk yönetim sisteminin bir Risk Yönetim Planı şeklinde nasıl sunulacağı da açıklanmaktadır.

4.İstenmeyen Olay Raporlama

4.1 Giriş

PİS'lerin izinli bir VTÜ ile ilgili istenmeyen olayları kayıt altına alıp, rapor etmesi ile ilgili yükümlülükleri 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik ve 11.01.2013 tarih ve 28525 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelikte belirlenmiştir. 15 gün içinde rapor edilmesi gereken (hızlandırılmış rapor) istenmeyen olaylar için Kılavuzun bu kısmında daha geniş bir açıklama bulunmaktadır.

Ürün Özellikleri Özeti (SPC)'ne ve /veya ürünün pazarlanabilmesi için yürürlükte olan yasalara göre belirlenmiş şartlara uygun kullanılsın veya kullanılmasın, tüm izinli VTÜ'lere ilişkin olarak veteriner hekimler, diğer sağlık çalışanları ve başka kaynaklardan gelen istenmeyen olaylar rapor edilmelidir. Dünya çapında yayınlanmış ilgili bilimsel literatürün gözden geçirilmesi ile tespit edilen istenmeyen olay bildirimlerinde yalnızca ölüm oranındaki bir artış ya da ciddi belirtiler veya normalde beklenen oranları aşan üretim kayıpları bir ciddi istenmeyen olay olarak kabul edilir. Ancak gıda değeri olan hayvanlar bireysel olarak (tavuk, balık ve arı gibi gıda değeri olan hayvanlar istatistiksel temelde) ele alınır ve tek bir ölüm ve ya ciddi semptomlar bir ciddi istenmeyen olay olarak değerlendirilir.

4.2.1 İnsanlardaki İstenmeyen Reaksiyonlar da Dahil Tüm Ciddi İstenmeyen Olayların Raporlanması

PİS, meydana gelen ve kendisine bildirimde bulunulmuş ya da makul surette bilgisi dahilinde olması beklenen tüm hayvanlardaki ciddi istenmeyen olayları ve insanlardaki reaksiyonları kayıt altına almalı ve rapor etmelidir. Bu raporlamalar, en kısa sürede ve hiçbir surette bilginin alınmasını takiben 15 günü geçmeyecek şekilde Bakanlığa yapılır.

Şu da unutulmamalıdır ki, ciddi istenmeyen olaylar diğer tüm farmakovijilans hususları ile birlikte PGGR de sunulmalıdır.

4.2.2 Türkiye Dışında Meydana Gelen İnsanlardaki İstenmeyen Reaksiyonlar ve İnfeksiyöz Ajan Bulaşması da Dahil, Ciddi ve Beklenmedik İstenmeyen Olayların Raporlanması

PİS, VTÜ'lerin kullanılmasıyla ilişkili olarak ülke dışında meydana gelen ve kendisine bildirimde bulunulmuş ya da makul surette bilgisi dahilinde olması beklenen hayvanlardaki tüm ciddi ve beklenmedik istenmeyen olayları, insanlardaki istenmeyen reaksiyonları ve şüpheli infeksiyöz ajan bulaşmasını raporlamak durumundadır. Bu raporlamalar, en kısa sürede ve hiçbir surette bilginin alınmasını takiben 15 günü geçmeyecek şekilde yapılır ve ilk bildirim istenmeyen olay raporunu oluşturabilecek asgari bilgiyle sınırlı olabilir.

Hızlandırılmış Raporlama Gereklilikleri

Pazarlama İzni Tipi	**Kaynak**	**Menşe**	**İstenmeyen Olay Türü**	**Hedef**	**Süre**
Türkiye'de izinli tüm ürünler	Her tür Kaynak	Türkiye	Hayvanlarda tüm ciddi istenmeyen olaylar ile insanlarda tüm istenmeyen reaksiyonlar	Bakanlığa	15 gün içinde
Türkiye'de izinli tüm ürünler	*Her tür Kaynak*	*Türkiye Dışında*	*Hayvanlarda tüm ciddi ve beklenmedik istenmeyen olaylar ile insanlarda tüm istenmeyen reaksiyonlar ve bir veteriner tıbbi ürün yoluyla herhangi bir enfeksiyöz ajanın bulaştığından şüphelenilen tüm vakalar*	*Bakanlığa*	*15 gün içinde*

*İkinci satırda verilenler şiddetle tavsiye edilmekle birlikte yasal zorunluluğu yoktur.

4.2.3 Beklenen Etkililik Eksikliğinin Raporlanması

Beklenen etkililik eksikliği izinli bir VTÜ'nün, bir hayvanda SPC'de belirtilen ve ona uygun şekilde kullanımından sonra göstermesi beklenen etkililiğin belirgin şekildeki yetersizliği olarak tanımlanır.

İlk etapta önemli olan beklenen etkililiğin olmamasının olası bir seri kalitesi probleminden kaynaklanıp kaynaklanmadığını net bir şekilde tespit etmektir. Ancak kaliteye ilişkin sorunların rapor edilmesi uygun olarak yapılmalıdır. Beklenen etkililik eksikliğinin pazarlama izninin askıya alınması veya geri çekme nedeni olarak görüldüğü bilinmelidir. Göz önünde tutulması gereken önemli husus bir ürünün yarar-risk dengesidir. Şüpheli etkililik eksiklikleri bildirimleri farmakovijilans sorumlusu tarafından kayıt altına alınmalı ve tüm istenmeyen olaylarda yapıldığı şekilde Bakanlığa rapor edilmelidir.

4.2.4 Endikasyon Dışı (Prospektüs Dışı) Kullanımı Sonrası İstenmeyen Olayların Raporlanması

VTÜ'ün amacı dışında ve ciddi suistimali de dahil olmak üzere SPC'ye uygun olmayan şekilde kullanılması VTÜ'lerin endikasyon dışı kullanımı olarak tanımlanmaktadır. PİS kendi veteriner tıbbi ürünleri ile ilgili tüm endikasyon dışı kullanım nedeniyle oluşan istenmeyen olayların bilgilerini toplamak zorundadır. Endikasyon dışı kullanımdan doğan istenmeyen olayların bildirimleri, klinik belirtiler, tedavi ve sonuçlarıyla ilgili mümkün olduğunca tam bilgi sağlamak için düzenli olarak takip edilmelidir.

Endikasyon dışı kullanımdan kaynaklanan istenmeyen olaylar bir ürünün izinli olmayan türlerde/belirtilerde kullanılması, SPC'de ya da prospektüste belirtilenden farklı dozlarda kullanılması sonucunda şekillenebilir.

Bu tür bildirimler, VTÜ'nün FS tarafından kayıt altına alınıp Bakanlığa diğer istenmeyen olaylarda olduğu şekilde raporlanmalıdır.

4.3 Diğer Farmakovijilans Hususlarının Raporlanması İçin Gereklilikler

4.3.1 İlaç Atılım Süresinin Geçerliliğinin İncelenmesine İlişkin Raporlama

Toplanan sütlerde, antibiyotik açısından test edelirken, VTÜ kalıntısı tespit eden veteriner hekimler ve çiftçiler, gıda maddelerinin kalıntı açısından düzenli takibini yapan analiz laboratuvarları ve gıda üreticileri (örneğin kesimhaneler ve mandıralarda), hayvansal kaynaklı gıdalarda kalıntı izleme programı yürüten kamu ya da özel sektör kurumları tarafından belirli bir VTÜ'nün tavsiye edilen ilaç atılım sürecine uyulduğu esnada, tedavi edilmiş gıda değeri olan hayvanların dokularında ya da onlardan elde edilen gıda ürünlerinde belirlenmiş maksimum kalıntı düzeyinin üzerinde VTÜ kalıntısı tespit edilirse bu bilgi, ilaç atılım süresinin geçerliliği üzerinde şüphe oluşturabilir ve dolayısıyla incelenmesi ve Bakanlığa rapor edilmesi gereklidir.

Bu tür raporlar ilgili PGGR de ele alınmalıdır. Ancak bu bildirimlerin ilgili VTÜ'nün tavsiye edilen atılım sürecinin uygunluğu üzerinde önemli şüpheler oluşturması gibi bazı spesifik durumlarda da bu bildirimler kayıt altına alınır ve derhal Bakanlığa raporlanır.
Bu raporlar aşağıda verilen detayları içermelidir:

a- Raporun kaynağı,
b- VTÜ ve aktif madde(ler) içeriği,
c- Pazarlama izni numarası ve varsa seri numarası,
d- Uygulama yolu
e- Uygulanan ürünün arınma süresi
f- Kullanım tarihi,
g- Kalıntı tespit tarihi,
h- Tespit edilen kalıntı düzeyi,
i- Vakanın yeri,
j- Vakanın görüldüğü türler,
k- Kalıntı tayininde kullanılan analiz metodu,
l- Vakanın detaylı değerlendirmesi için gerekli diğer bilgiler
m-Pazarlama izni sahibinin sorunun incelenmesi için atacağı adımlar

4.3.2 Potansiyel Çevre Sorunlarının Raporlanması

Hayvanların, hedef olmayan türlerinin ve diğer hayvanların, insanların ve bitkilerin ortamda bulunan bir VTÜ'ye maruz kalmaları yoluyla olumsuz etkilenmelerinden şüphenilmesi durumu bir potansiyel çevre sorunudur (Tedavide olmayan bir hayvanın tedavi edilen bir hayvan kanalıyla VTÜ'e maruz kalmasını içeren istenmeyen olaylar). Bir VTÜ'ye maruziyete ilişkin her türlü şüpheli çevre sorunu PİS tarafından haberdar olur olmaz kayıt altına alınmalıdır. Bir potansiyel sorunun PİS tarafından kayıt altına alınması ve Bakanlığa raporlanması için gereken asgari gereksinimler aşağıda verilmektedir:

a- Yeri
b- Dahil olan hayvan ve bitkiler
c- Şüpheli çevresel sorunun niteliği
d- Şüpheli ürün(ler)

VTÜ kullanımından doğan potansiyel çevre sorunları raporları ilgili PGGR'de ele alınmalıdır. Ancak belirli spesifik durumlarda, daha fazla çevresel zararın oluşmasını engellemeye yönelik ve yarar-risk dengesi değerlendirmesi için VTÜ ile ilgili potansiyel çevre sorunlarının Bakanlığa derhal raporlanması gerekir.

4.4 Özel Durumları Raporlama

4.4.1 Birden Fazla Türün Dâhil Olduğu İstenmeyen Olaylar

Eğer aynı istenmeyen olay için birden fazla türün dahil olması söz konusu ise, her tür için ayrı raporlar sunulmalı, ancak bu raporların ilişkili olduğu belirtilmelidir. Bu durum, bir hayvan türünden daha fazlası veya bir hayvan ve bir insanın dahil olduğu durumlar için de geçerlidir.

4.4.2 Tedavide Olmayan Bir Hayvanın Tedavi Edilen Bir Hayvan Kanalıyla VTÜ'ye Maruz Kalmasını İçeren İstenmeyen Olaylar

Eğer tedavide olmayan bir hayvanda ortaya çıkan istenmeyen olay tedavideki başka bir hayvana (farklı türden olsa dahi) maruziyet sonucu gerçekleştiyse yalnızca istenmeyen olay yaşayan hayvana ilişkin tek bir rapor sunulur. Bu durumda hangi hayvanın (veya hayvan türlerinin) tedavisinin yapıldığını net bir şekilde göstermek için doz bilgilerinde kısa bir açıklamaya yer verilmelidir. Buna ilaveten uygulama yolu ile ilgili ayrıntıların etkilenen hayvanın hangi yolla buna maruz kaldığını yansıtması gerekir. Örneğin temas yalama ile olduysa oral yol, tedavi edilen ve edilmeyen hayvanlar arasında dermal temas yolu ile olmuşsa kütanöz yol söz konusudur.

4.4.3 Ebeveynin Maruziyeti Yoluyla Yavrularda İstenmeyen Olaylar

4.4.3.1 Spontan Düşük veya Ölü Doğum

Yalnızca ebeveyn ile ilişkili bir rapor sunulur ve hayvan bilgileri anne ile ilgili detayları içerir.

4.4.3.2 Sadece Yavruda İstenmeyen Olay

Eğer ebeveyn etkilenmemişken yavru bir istenmeyen olay (örneğin malformasyon) geçirmiş ise yanlızca yavru ile ilgili bir rapor sunulur. Eğer uygunsa hayvan bilgileri çoklu doğumda reaksiyon gösteren yavru sayısını içerir. Doz bilgileri ve hangi ebeveynin tedavi edildiğinin belirtilmesi açısından geçmişi ile ilgili kısa açıklama yer almalıdır. Vaka öyküsünde sürünün hangi oranda etkilendiğinin belirlenmesi için tedavi edilen yetişkin hayvanların sayısı ile ilgili bilgiler bulunur. Bu özellikle şüpheli etkililik eksikliği vakalarında önem taşır.

4.4.3.3 Anaç ve Yavruda İstenmeyen Olaylar

Anaya gebelik döneminde, fetüsün/fetüslerin uterus içi maruziyeti ile sonuçlanan bir VTÜ uygulanmasını takiben ana ve yavrunun bir ya da daha fazla istenmeyen olay yaşadığı durumda ana ve yavru ile ilgili tek bir rapor sunulur. Kayda alınacak hayvan bilgileri ananınkilerdir. Muamelede bulunulan hayvan sayısı bir hayvan olarak kaydedilir. Reaksiyon gösteren yavru sayısı ve maruziyetin uterus içi gerçekleşmiş olduğu vaka öyküsünde (geçmişinde) belirtilir. İstenmeyen olayı tanımlamak için kullanılan klinik terimler, hem ananın deneyimlediği hem de yavruda gözlenen klinik belirtileri içermelidir. İstenmeyen olayın konjenital niteliği ayrıca verilmelidir. Eğer ana veya herhangi bir yavruda ölüm gerçekleşirse rapor, bir hızlandırılmış rapor olarak sunulur.

4.5 İstenmeyen Olay Raporları İçin Gereken Bilgiler

4.5.1 İstenmeyen Olay Raporları İçin Gereken Asgari Bilgi

Kaydedilebilir vaka söz konusu olduğunda PİS, gerek bildirenden sağlanan gerekse vakanın kapsamından elde edilen en azından asgari kriterleri içeren tüm verileri değerlendirme için kayıt altına almalıdır. Ayrıca PİS, kapsamlı bilgilere ulaşmak için, kendi ürünlerine ilişkin istenmeyen olayları elinden geldiğince takip etmelidir. Tüm ilişkili klinik bilgileri de içeren mümkün mertebede PİS tarafından sağlanan tam detaylar değerlendirmeyi kolaylaştırması açısından özellikle önem arzetmektedir. İlk raporlayıcı tarafından raporlandığı şekliyle, onun kullandığı orijinal sözcükler ve/veya ifadeler korunarak raporlar iletilmelidir.

İlk raporun hazırlanışı sırasında mevcut olmayan yeni bilgiler, PİS tarafından takip raporları halinde hazırlanmalıdır. Bir istenmeyen olay bildirimi en azından aşağıda belirtilen asgari bilgileri içeriyorsa raporlanabilir olarak kabul edilir. Bu bilgiler, ciddi olsun ya da olmasın, insanlarda ya da hayvanlarda ve ülke içinde veya dışında meydana gelmesi fark etmeksizin tüm istenmeyen olaylar için PİS tarafından kayıt edilir ve Bakanlığa uygun şekilde raporlanır.

<u>İstenmeyen olay raporları için asgari bilgiler:</u>

1. Kaynağın Kimliği: Mümkün olan her durumda ilk bildirimi yapanın isim ve adresini içerir
2. Hayvanın bilgileri: Tür, cinsiyet, yaş.
3. Hastalanan Kişinin bilgileri: Cinsiyet, yaş veya yetişkin/çocuk.
Her iki rapor türünde cinsiyet ve/veya yaş bilinmiyorsa bu belirtilmelidir.
4. İlgili VTÜ (ismi ve pazarlama izni mumarası)
5. İstenmeyen olay bilgileri

Raporlanması için bir süre sonu bulunan istenmeyen olaylar için raporun sunulmasının son tarihi için referans nokta asgari bilginin alınma zamanıdır.

4.5.2 Pazarlama İzni Sahibi ve İlk Bildirimi Yapanın Bilgileri

a. Raporu gönderen PİS çalışanının ismi
b. Gönderimi yapan çalışanın adresi, telefon ve fax numarası
c. PİS'in raporunun referans numarası
d. PİS'in herhangi bir personeli tarafından bildirimin alınma tarihi
e. Raporun kaynağı (örneğin spontan, izin sonrası güvenlilik çalışmalarından veya klinik çalışmalardan)
f. İlk bildirimi yapanın bilgileri (isim, adres, meslek ve varsa uzmanlık alanı bilgileri)
g. Bildirim yapılan ülke (vakanın oluştuğu ülke)

4.5.3 Hayvan Bilgileri

a-Tedavideki hayvan sayısı
b-Belirti gösteren hayvan (lar)ın özellikleri
* Tür
* Cins
* Cinsiyet
* Yaş (gün/hafta/ay/yıl olarak)
* Ağırlık (kilogram olarak

4.5.4 Şüpheli Veteriner Tıbbi Ürün Bilgileri

1.Ürün ad(lar)ı
2.Onaylı bilimsel ad(lar)ı veya Uluslararası Ortak Ad (INN)
3.Pazarlama izni numarası
4.Farmasötik Şekli
5.Seri (parti) numarası
6.Serinin son kullanma tarihi
7.Depolama bilgileri

4.5.5 Tedavi Bilgileri

1.VTÜ'yü uygulayan kişi (örneğin hayvan sahibi, veteriner hekim vb.)
2.Tanı da dahil olmak üzere tedavi gerekçesi
3.Verilen tedavi dozu (ve gerekiyorsa frekansı/sıklığı)
4.Uygulama yolu
5.Başlangıç tarihi
6.Bitiş tarihi ve /veya tedavi süresi
7.Uygulama tarihi ve istenmeyen etki arasında geçen süre
8.İstenmeyen etki sonrası alınan tedbir (örneğin VTÜ'ü tedaviden çıkarma, dozun azaltılması)
9.VTÜ'e ilişkin; istenmeyen etki oluştuktan sonra ilacın kesilmesini takiben istenmeyen etki düzeldikten sonra yeniden ilaca başlanılınca istenmeyen etkinin tekrarlama durumu meydana geldiyse/rapor edildiyse aşağıdaki bilgileri içeren önceki istenmeyen olay/olaylar:
   a. Daha önce bu ürünle hayvan(lar)ın tedavi edilmesinin yaklaşık tarihi
   b. İstenmeyen reaksiyon(un)ların tanımlanması
   c. İstenmeyen reaksiyon tedavisinde kullanılan her tür yöntem ve VTÜ'ü içeren sonlanım

4.5.6 Eşzamanlı Olarak Kullanılan Diğer Ürünler

İstenmeyen olay öncesi eğer varsa tüm ilgili tıbbi uygulamalar sunulmalıdır. Bu, aynı zamanda reçeteye tabi olmayan tıbbi ürünleri, majistral (*ex tempore)* preparatları ve varsa ilaçlı yemleri de içerir. Majistral (*ex tempore)* preparatlar olduğu durumda tüm formül bileşenlerinin bilgileri tek tek belirtilmelidir.

<u>Her ilaç tedavisi için</u>:

1.Ürün ad(lar)ı
2.Onaylı bilimsel ad(lar)ı veya INN
3.Pazarlama izni numarası
4.Farmasötik şekli
5.Seri (parti) numarası
6.Serinin son kullanma tarihi
7.Depolama bilgileri

<u>Eşzamanlı olarak kullanılan diğer ürün(ler)le ilgili uygulama bilgileri:</u>

1.VTÜ'yü uygulayan kişi (örneğin hayvan sahibi, veteriner hekim vb.)
2.Verilen tedavi dozu (ve gerekiyorsa frekansı/sıklığı)
3.Uygulama yolu
4.Başlangıç tarihi
5.Bitiş tarihi ve /veya tedavi süresi
6.Diğer ilgili bilgiler

4.5.7 Hayvanlardaki İstenmeyen Olay(lar) Bilgisi

Olgu öyküsü (Vaka anlatımı) oldukça önemlidir ve ilgili tüm bilinen klinik ve hayvan özellikleri, maruziyet ya da aksi bildirilmemişse tedavi detayları, istenmeyen olay(lar)ın seyri ile istenmeyen olay tanımlaması gibi ilişkili bilgileri içermelidir.

İstenmeyen olay tanımlaması; teşhis, sonlanım ve diğer, ürün ve istenmeyen reaksiyon arasındaki ilişkiyi destekler ya da çürütür nitelikteki (yani ürünle istenmeyen reaksiyon arasında bir nedensellik ilişkisi olup olmadığını tespit etmeye yarayacak) tüm bilgileri kapsamalıdır. Anlatım, mantıksal bir zaman sırası içinde ve tercihen kronolojik düzende sunulmuş tam ve kapsamlı bir "olgu raporu" işlevi görmelidir. Kısaltmalar ve akronimlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

1. İstenmeyen olay(lar)ın yeri ve ciddiyeti (şiddeti) ile klinik belirtilerin tanımlanması
2. İstenmeyen olayın başlangıç tarihi
3. İstenmeyen olayın bitiş tarihi veya süresi
4. Gözlemlenen istenmeyen olay karşısında tatbik edilen spesifik tedavi
5. BelirtilerİI gösteren hayvan sayısı
6. Ölüm meydana gelen hayvan sayısı
7. İstenmeyen reaksiyon ortaya çıkınca ürünün kullanımının bırakılmasına dair bilgi (örneğin ürünün kullanımının bırakılmasıyla ortaya çıkan her türlü bariz etki)
8. Eğer mevcutsa aşağıdaki bilgiler sunulmalıdır:
   - Tedavi sonucu sekelle hayatına devam eden hayvan sayısı
   - Tedavi sonucu iyileşen hayvan sayısı

4.5.8 Diğer Bilgiler

Vakanın değerlendirilmesinin kolaylaştırılması için alerjiye eğilim, beslenme alışkanlıklarındaki değişim ya da hayvanın üretim parametrelerindeki etkileri gibi mevcut tüm ilgili bilgiler sunulmalıdır.

Premiksler katılarak hazırlanmış ilaçlı yemlerin hayvanlarda ya da insanlarda istenmeyen olaya sebep olması durumunda hem premiks hem de ilaçlı yem geciktirilmeden incelenmelidir.

Standart raporlama bilgilerine ilaveten bazı ek faktörlerin incelenmesi ve rapor edilmesi gerekebilir.

Önemli ek bilgiler şunlardır;

- İlaçlı yemin kompozisyonu (ilaçlı premiks(ler) özellikle önem taşır),
- Premiksin aktif maddesinin içerik düzeyi,
- Öğütme işlem(ler)inin işleyişi,
- Çapraz kontaminasyon ihtimali,
- Her hedef hayvana uygulanan tahmini dozaj (mümkün olan durumda)
  Ayrıca mevcut olduğunda yem katkı maddelerine ilişkin bilgiler de önemli olabilmektedir.

4.5.9 İnceleme / Soruşturma

Ölümle sonuçlanan vakalarda ölüm sebebi ortaya konur ve ciddi istenmeyen olayla olan bağlantısı (nedensellik ilişkisi) yorumlanır. Ölüm sonrası ilgili bulgular ve laboratuvar sonuçları eğer bu tür testler yapılmışsa sunulur. Ayrıca PİS'in incelemesinin niteliği açıklanarak uygun durumda ürün numunelerinin herhangi birinin analiz özeti sunulur.

4.5.10 Nedensellik değerlendirmesi

PİS'lerin şüpheli VTÜ'(ler) ve bildirimde bulunulan istenmeyen olaylar arasında bir nedensel ilişki olduğunu düşünüp düşünmediklerine dair yorum yapmaları ve değerlendirmeyi yaparken kullandıkları kriterleri belirtmeleri gereklidir.

Nedensellik değerlendirmesi **ABON** sistemi kullanılarak yapılır. Bu sisteme göre beş nedensellik kategorisi seçilebilir:

- **A** Kategorisi: Muhtemel
- **B** Kategorisi: Mümkün
- **O** Kategorisi: Sınıflandırılamayan/Değerlendirilemeyen (sonuç çıkarmak için mevcut bilgilerin yetersiz olduğu olaylar)
- **O1** Kategorisi: Belirsiz (bazı faktörlerin sonuca varmayı engellediği ancak bir ürün ilişkisinin tamamıyla yok sayılamayacağı olaylar)
- **N** Kategorisi: Ürünle ilişkisi muhtemel olmayan

Nedenselliğin değerlendirilmesinde aşağıda verilen faktörler dikkate alınmalıdır:

1. İlişkilendirilebilir bağlantı; zaman açısından (klinik öyküdeki, tekrar edilen VTÜ uygulamalarını takiben maruziyetin ortadan kaldırılması ve tekrar maruziyet dahil), anatomik kısımlar açısından.
2. Farmakolojik açıklama, kan düzeyleri, ilaçla ilgili önceki bilgiler
3. Karakteristik klinik ya da patolojik olgu varlığı
4. Diğer nedenlerin dışarıda bırakılması
5. Vaka bildirimlerinde verilerin eksiksiz ve güvenilir olması
6. Bir istenmeyen olayın gelişimine VTÜ'nün yaptığı katkı derecesinin nicel olarak ölçümü (doz-etki ilişkisi)

Değerlendirmenin "A" kategorisine (muhtemel) dahil olması için;

Aşağıda verilen asgari kriterlerin tümüne uygunluğun sağlanması tavsiye edilmektedir:

a. VTÜ'nün kullanılması ile bildirilen istenmeyen olayın başlangıcı ve müddeti arasında zaman açısından makul bir ilişkinin bulunması gereklidir.

b. Klinik olayların tanımlamaları, ürünün bilinen farmakolojisi ve toksikolojisi ile birbirini tutmalı veya en azından mantık ölçüsünde tutarlılık göstermelidir.

c. Vakanın eşit derecede mantıklı başka bir nedensel açıklaması(ları) olmamalıdır. (Bu gibi açıklamalar ileri sürülürse, bunlar geçerli midir? Kesinlik derecesi nedir?). Değerlendirmede bulunurken özellikle diğer VTÜ'lerin eş zamanlı kullanımları (ve olası etkileşimler) ile araya giren hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Yukarıda sayılan kriterlerin herhangi biri sağlanamadığı durumda (verilerin çelişmesi ya da bilgi eksikliğine bağlı olarak) bu raporlar artık sadece "B" (mümkün), "N" (muhtemel olmayan), "O1" (belirsiz) veya "O" (sınıflandırılamaz/değerlendirilemez) şeklinde sınıflandırılabilirler.

Değerlendirmenin "B" kategorisine (mümkün) dahil olması için;

VTÜ'nün nedenselliğinin, tanımlanan istenmeyen olaya yol açabilecek olası ve makul tüm nedenlerden bir tanesi olduğu fakat ilgili verilerin "A"kategorisine dahil olması için gerekli kriterleri karşılamadığı durumda bunun geçerli olması tavsiye edilmektedir.

Değerlendirmenin "O" kategorisine (sınıflandırılamayan/değerlendirilemeyen) dahil olması için;

Bir istenmeyen olay ile ilgili nedensellik değerlendirmesi yapmak için güvenilir verilerin mevcut olmadığı ya da yetersiz olduğu vakalar söz konusu olmalıdır.

Değerlendirmenin "O1" kategorisine (belirsiz) dahil olması için;

Bir VTÜ ilişkisinin tamamıyla yok sayılamayacağı ancak diğer faktörlerin sonuç çıkarmaya engel olduğu vakalar söz konusu olmalıdır.

Değerlendirmenin "N" kategorisine (muhtemel olmayan) dahil olması için;

İstenmeyen olayın bir VTÜ ile ilişkili olmadığına dair alternatif bir açıklamanın bulunduğunu makul şüphenin ötesinde kanıtlayan yeterli bilgilerin mevcut olması gereklidir.

4.5.11 İnsanlarda İstenmeyen Reaksiyonlar

İnsanlarda VTÜ'lere ilişkin oluşan her türlü istenmeyen olay, ister hayvanların tedavisi ile bağlantılı olsun isterse bir VTÜ'nün kullanılması ya da ortam yoluyla maruziyetini takiben oluşsun Kılavuz hükümlerine uygun olarak bildirilmelidir. Bu tür raporlar için gerekli asgari bilgiler "İstenmeyen Olay Raporları İçin Gereken Bilgiler" başlığı altında özetlenmiştir.

PİS'ler tam bir değerlendirme yapılmasını sağlamak için insanlardaki her istenmeyen reaksiyon için aşağıda verilen maddelerdeki bilgileri dikkate alıp sağlamaya çabalaması gerekir. İnsanlardaki semptomsuz olaylar kayıt altına alınır ancak Bakanlığa iletilmez.

Olgu öyküsü (Vaka anlatımı) oldukça önemlidir ve ilgili tüm bilinen, maruziyetin nasıl oluştuğuna dair, (örneğin kazara ya da rutin kullanım sırasında mı?), maruziyetin derecesine dair, (örneğin enjekte olunan ya da sıçrayan hacim miktarı), istenmeyen olay(lar)ın seyri ile tıbbi tanı konusunda ve diğer her tür VTÜ ve istenmeyen reaksiyon arasındaki ilişkiyi destekler ya da çürütür nitelikteki bilgileri içermelidir. Anlatım, mantıklı bir zaman sırası içinde ve tercihen kronolojik düzende sunulmuş tam ve kapsamlı bir "olgu raporu" işlevi görmelidir. Kısaltmalar ve akronimlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

<u>Tam bir değerlendirme yapmayı sağlayacak bilgiler aşağıda verilmektedir:</u>

1. Hastanın tanıtımı
2. Cinsiyet
3. Doğum tarihi veya yaş ya da yetişkin/çocuk
4. VTÜ'ye maruziyet ile ilgili olduğunda kişinin statüsü ya da mesleği, örneğin; veteriner hekim, çiftlik çalışanı, hayvan sahibi, vs.
5. VTÜ'nün kullanıldığı veya VTÜ (lere)ye maruz kalınan tarih
6. Kişideki istenmeyen reaksiyonun tarihi
7. Ürün bilgileri: Ürün adı, pazarlama izni numarası, aktif madde bilgileri
(Bu bilgiler, hastanın olayda maruz kaldığı tüm VTÜ'ler için sunulmalıdır.)
8. Maruziyetin niteliği; örneğin teneffüs, enjeksiyon, yutma veya dermal gibi maruziyet yolu ve süresini içeren bilgiler
9. Kişide istenmeyen reaksiyonun, klinik belirti ve bulgularını içeren tarifi
10. Kişide istenmeyen reaksiyonun sonlanımı, örn; iyileşme derecesi, gerekli sipesifik tedavi
11. Eğer müracaat edildi ise tıp doktorunun (veya Zehir Bilgi Merkezinin) isim, adres, telefon numarası gibi bilgileri

12. Kişilerde görülen istenmeyen reaksiyonlar ile ilgili PİS'in çıkarımları/yorumları
13. Hayvan ve tıbbi uygulama verileri, örneğin; uygulama yolu, uygulama bölgesi, uygulama yapılan hayvan tür ve sayıları
14. Eğer kişide görülen istenmeyen reaksiyon PİS'e kişinin kendisinden başka birisi tarafından bildirmiş ise ve bu kişiyle ilgili birtakım kişisel verileri edinmekte hukuksal aykırılık teşkil etmiyorsa bildirimde bulunanın statüsü (veteriner, eczacı ya da diğer sağlık personeli vs.), ismi ve irtibat bilgileri.

4.6 Raporlama Zaman Çerçeveleri

PİS, hızlandırılmış olarak raporlanması gereken istenmeyen olay bildirimlerini en kısa sürede ve hiçbir surette alındıktan sonra 15 günü geçmeyecek şekilde iletmelidir.

PİS'in asgari bilgileri içeren bir bildirimden haberdar olduğu tarih sıfırıncı gün olarak kabul edilmelidir.

4.7 Diğer Kaynaklardan Bildirimler

Eğer PİS'ler yukarıda bahsedilenler dışında başka kaynaklardan, örneğin yazılı basın veya diğer medyadan, istenmeyen olay bildirimlerinden haberdar olursa bu olayı oluşturan asgari bilgiyi elde etmek ve takibini yapmak için gereken girişimlerde bulunmalıdır.

4.8 Raporlama Yöntemi

VTÜ'ler ile ilişkili istenmeyen olay raporları Kılavuzda belirtildiği şekliyle bu Kılavuzun ekinde yer alan formların ilgili kişiler tarafından uygun şekilde düzenlenerek yapılır.

4.9 Sinyal Tespiti

Farmakovijilansın amaçlarından birisi de VTÜ'lerin kullanımı ile ilgili yeni güvenlilik sinyallerinin tespitidir. Bir sinyal, bir istenmeyen olay ile VTÜ arasındaki, bilinmeyen ya da daha önce yeterince dökümante edilmemiş, muhtemel bir nedensellik ilişkisi ile ilgili raporlanmış bilgi olarak kabul edilmelidir.

Aşagıda örnekleri verilen bazı durumlarda spesifik bir VTÜ ve belirli bir hayvan türü için istenmeyen olayların önceden belirlenen zaman dilimlerinde düzenli olarak tarama ve analizinin yapılması potansiyel sinyallerin tespit edilmesine yol açabilir:

a. Gözlemlenen kısa periyottaki istenmeyen olay sayısında artış
b. Belirli bir klinik belirti sıklığında, bu belirti için beklenen sıklık ile karşılaştırıldığında artışın kaydedilmesi
c. Tanımlanmamış yeni klinik belirtilerin vurgulanması
d. Halk ve hayvan sağlığı üzerinde bir potansiyel etkiden şüphenilmesi
e. İstenmeyen olayların sayısında bir artış olduğu durumda, gerekli önlemleri almak için bu tür bulguların 'normal'olarak kabul edilir olup olmadığını netleştirmek açısından araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Belirli klinik belirtiler için sinyal tespit edildiği durumda bu klinik belirtilerin atıf sayısını ilgili VTÜ için kayıtlı diğer klinik belirtilerin sayısı ile ya da farklı VTÜ'ler için kayıtlı aynı klinik belirtilerin sayısı ile karşılaştırmak yararlı olacaktır.

5. Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları için Gereklilikler

5.1 Giriş

Bir Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR), bir VTÜ'nün dünya çapındaki güvenlilik deneyimlerinin bir güncellemesinin izin sonrası belirlenmiş sürelerde Bakanlığa sunulmasını amaçlamaktadır.

Bu sürelerde PİS'lerden, bütün istenmeyen olayların kısa ve özet bilgileri ile birlikte VTÜ'nün yarar-risk dengesinin yeni veya değişen farmakovijilans bilgileri ışığında kritik bir değerlendirmesini sunmaları beklenmektedir. Bu değerlendirme, daha ileri araştırmalar yapılması gerekip gerekmediğini ve/veya SPC ya da diğer ürün bilgilerinde değişiklik yapılıp yapılmayacağını tespit etmek açısından önemlidir.

Her PGGR'nin raporlanma dönemi bir Veri Kilit Noktası (Veri Kesim Tarihi) olarak tanımlanır. *Veri Kilit Noktası* (VKN) belirli bir PGGR'ye dahil olacak verilerin, rapora alınmasının kesildiği tarihi ifade eder. Bu tarihte PGGR'yi yazacak kişide bulunan verilerin sonraki incelemeleri ve saklanması için ekstreleri alınır. VKN düzenlemesi ile ilgili daha geniş bilgi ilerideki kısımlarda verilmektedir.

VTÜ'nün pazarlanıp pazarlanmadığına bağlı olmaksızın bir PGGR'nun sunulması gereği geçerlidir. (İzinli bir ürün pazarlanmıyor olsa bile, izin sahibinin bir PGGR sunması gerekmektedir.) Ancak bazı belirli durumlarda kısaltılmış bir PGGR yeterli görülebilir.

5.2 Genel İlkeler

5.2.1 Genel Kapsamlı Bilgiler

PİS (leri), izinli tüm VTÜ (lerin) PGGR (lerinde), ülke içinde veya ikinci bir ülkede ortaya çıkan bütün istenmeyen olaylara ait detaylı bilgilerin yer almasını sağlamalıdır.

PGGR (lerının) başlıca odak noktası ilgili PGGR'nin kapsadığı dönem boyunca alınan yeni veya değişen güvenlilik verilerinin sunumu, analizi ve değerlendirmesi olmalıdır ki bu daha fazla araştırma yapılmasının veya SPC'de değişikliklerin gerekli olup olmadığı sonucuna temel teşkil eder.

Bu amaçla, PGGR inceleme dönemi süresinde alınan aşağıdaki istenmeyen olay bildirimleri/olgu öykülerine ait bilgileri içermelidir:

a. Literatür bilgileri de dahil olmak üzere ülke içinde veya ikinci bir ülkede insanlarda ve hayvanlarda oluşan ve PİS'e spontan olarak bildirilen bütün istenmeyen olaylar,
b. Bakanlık veya ikinci ülkenin yetkili otoritesi tarafından PİS'e iletilen tüm istenmeyen olaylar
c. VTÜ yoluyla her hangi şüpheli infeksiyöz ajan bulaşması,
d. İzin sonrası güvenlilik çalışmalarından gelen ciddi veya ciddi olmayan istenmeyen olay raporları
e. Normal kullanım koşulları altındaki ürünlerin neden olduğu potansiyel çevre sorunları veya arınma süresinin geçerliliğinin araştırılmasında elde edilen her türlü bilgi
f. Endikasyon dışı kullanımla ilişkili istenmeyen olayların araştırılmasından elde edilen her türlü bilgi,

g. Beklenen etkililik eksikliği ile ilgili her tür bilgi; özellikle hayati tehlike taşıyan durumların tedavisinde kullanılan VTÜ'lerin (örneğin antibiyotikler veya aşılar gibi) beklenen etkililik eksikliğinin ciddi bir tehlikeye işaret edebileceği ve bu anlamda bir güvenlik kaygısına yol açabileceği belli diğer VTÜ ler ile ilgili olarak

h. Daha önce Bakanlıkça istenen, yakından izleme ile ilgili her türlü veri

5.2.2 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının Zamanı ve Sıklığı (Frekansı)

5.2.2.1 PGGR'lerin Sunumu

PİS'e pazarlama izni verilmesinde bir şart olarak ortaya konmamışsa, bir PGGR, izin verilen bir tıbbi ürün için talep edildiği takdirde derhal veya pazarlama izni verildikten sonra piyasaya arzına kadar en azından altı ayda bir hazırlanarak Bakanlığa sunulmalıdır.

PGGR (ler) ilk piyasaya arzlarından sonra talep halinde derhal, olağan süreçte ise aşağıda verilen zaman aralıklarında sunulmalıdır:

- ilk iki yıl için her altı ayda bir,
- takip eden iki yılda yıllık olarak,
- Bundan sonrasında pazarlama izni yenileme süresi olan beşinci yılında,

Bundan sonraki PGGR'ler, izin yenileme başvurusu ile birlikte beş yıllık aralıklarla bildirilir. Bu raporlar, ürünün yarar veya risklerine dair bilimsel bir değerlendirme raporunu da içerir.

Herhangi bir sebeple Bakanlık tarafından özel amaçlı olarak derhal bir PGGR sunulması talebi geldiğinde PİS, konunun aciliyetine bağlı olarak PGGR'nin sunulma tarihini kararlaştırmak üzere Bakanlık ile irtibata geçmelidir.

Bir VTÜ izin alındıktan sonra pazarlanmıyor olsa bile PİS'in ürün piyasaya arz edilene kadar 6 aylık aralıklarla PGGR (leri) sunması gerekmektedir. Piyasaya arz tarihi kararlaştırıldığında bu bilgi yaklaşan PGGR'ye yansıtılmalıdır.

Ürün piyasaya arz edildiğinde bu süreyi kapsayan PGGR, ürünün ilk pazara arzı öncesi sunulacak 6 aylık PGGR'lerin sonuncusu olarak kabul edilir.

Veteriner farmakovijilansı çalışmalarından kazanılan deneyimler ışığında, PGGR (lerin) raporlama sıklığında Bakanlık gerekli görürse değişiklik yapılabilir. Ancak PİS tarafından izinli bir VTÜ için PGGR (lerin) sıklığında bir değişiklik istenmişse böyle bir başvuru talebi geçerli gerekçeler ile desteklenmelidir.

5.2.2.2 PGGR Raporlama Periyodu

Her PGGR, son PGGR'ndan bu yana geçen süreyi kapsamalı ve VKN'den sonraki 60 gün içinde sunulmalıdır. Verilerdeki boşluk ve çakışmalardan kaçınılmalıdır.

VKN (ları), bir VTÜ'nün pazarlama izin tarihine veya ürünün Uluslarası Doğum Tarihine (UDT, aynı ya da benzer bir ürün için VICH bölgesi dahil dünyanın herhangi bir ülkesinde ilk pazarlama izninin verildiği tarih) ya da AB Uyumlulaştırılmış Doğum Tarihine (PGGR değerlendirmeleri için iş bölüşümü girişimine dahil olan VTÜ (lerin) uyumlulaştırılmış AB doğum tarihi) uygun şekilde ayarlanmalıdır.

5.3 Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği

Gerek yürürlükte olan VTÜHY kapsamında, gerekse bundan önceki mevzuat kapsamında pazarlama izni almış olan VTÜ (ler) için PGGR (ler) usulünce kaleme alınmalıdır.

Bir PGGR'nin yapısının nasıl olacağı ile ilgili detaylar "Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği-Pazarlanan Ürünler" başlığı altında verilmektedir. İstenmeyen olay bildiriminde bulunulmamış pazarlanmayan ürünler için kısaltılmış bir PGGR yeterli kabul edilmektedir (bkz. "Pazarlanmayan Ürünler İçin Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği").

5.3.1 Pazarlanan Ürünler İçin Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği

Pazarlanan VTÜ (ler) için PGGR (ler) aşağıdaki format ve içeriği karşılamalıdır:

5.3.1.1 Pazarlama İzni Sahibi ve Ürün Bilgileri

Her PGGR şunları içermelidir:

i) PİS'in adı
ii) VTÜ'nün ad(lar)ı
iii) Pazarlama izni numara(ları)sı
iv) Varsa prosedür numarası
v) VTÜ'ün Pazarlama İzinTarihi / PGGR-sunum döngüsü başlangıç tarihi
vi) PGGR'nin kapsadığı dönem
vii) Ürünün ülke pazarında ilk yer aldığı tarih, bu tarih; ulusal olarak izinli ürünler için herhangi bir ülke içinde ilk kez pazara verilen ürünün ilk arzedildiği tarihi ifade eder.
viii) PGGR'nin kronolojik sırası (örneğin ilk pazara verildikten sonraki birinci 6 aylık PGGR)

5.3.1.2 Güvenlik Nedenleriyle İlgili İdari Otorite veya Ruhsat Sahibince Gerçekleştirilen Eylemlerin Güncellenmesi

PGGR'nun kapsadığı son dönemden itibaren dünyanın herhangi bir yerinde güvenlik nedenleriyle ilgili idari otorite veya ruhsat sahibince gerçekleştirilen eylemlerin (örneğin takip tedbirleri, spesifik yükümlülükler ve varyasyonlar) kapsam, durum ve tarihini belirten tanımlaması verilmelidir.

SPC'de yer alan güvenlik bilgilerinde önemli bir değişiklik söz konusu ise açıklaması yapılmalıdır.

5.3.1.3 Ürün Özellikleri Özeti (SPC)

İlgili SPC'nin son hali referans olması açısından raporda yer almalıdır. Eğer kapsanan dönem içerisinde güvenlik meseleleriyle ilgili olarak SPC önemli ölçüde değişmiş ise bu değişikli(ğin)klerin niteliğinin PGGR'de kısa ve öz olarak açıklanması tavsiye edilmektedir. Eğer güvenlik verilerinin değerlendirmesi SPC'de birtakım değişiklikleri öngörüyorsa bunlar açıklanmalıdır.

Eski kaynaklı, incelemeden geçmemiş VTÜ (ler)de olduğu gibi; SPC'nin mevcut olmadığı durumlarda bir açıklamayla birlikte prospektüs sunulur.

5.3.1.4 Maruziyet Tahminleri

Satış Hacimleri

Her PGGR, raporlama dönemi içerisinde ülke içerisinde ve varsa ikinci bir ülkede satılan VTÜ'nün miktar/doz sayısını içermelidir. Satış bilgileri aşağıda verildiği gibi uygun formdaki sunumlarına göre ifade edilmelidir:

- Aşılar doz sayısı
- Sıvılar litre
- Tozlar kilogram
- Tabletler tablet sayısı
- Spreyler litre ya da kilogram
- Tasmalar tasma sayısı
- Patlar kilogram olarak
- Damlatma çözelti içeren pipetler, pipet sayısı

Tedavi Uygulanan Hayvan Sayısı

Tedavi uygulanan hayvan sayısı istenmeyen olay raporlarından bağımsız olarak hesaplanmalıdır. Bir dönem boyunca tedavi edilen hayvan sayısını hesaplarken aşağıda verilen noktalar dikkate alınmalıdır:

Bazı VTÜ (ler) için satılan doz sayısı (tekli üniteler) tedavi uygulanan hayvan sayısına eşittir (örneğin antihelmintik boli, pire tasmaları). Pat şeklinde formüle edilmiş VTÜ (ler), aerosoller, göz/kulak preparatları ve diğer tek dozluk pipetler ve enjektörler gibi VTÜ'lerin bölünerek her bir ünitesi daha çok bir hayvanın tedavisinde kullanıldığı diğer formülasyonlar için, satılan her ünite sayısı tedavi uygulanan hayvan sayısına eşit kabul edilir.

Farmasötik veteriner tıbbi ürünlerin büyük çoğunuluğu için tedavi uygulanan hayvan sayıları aşağıda verilenlerin bir fonksiyonu olacaktır:

Bakanlıkça onaylı SPC'de belirtilen tedavi rejimi (günlük doz(mg/kg) x tedavi süresi(gün) SPC'de tedavinin süresi ve dozuna ilişkin bir aralık belirtilmişse insidansın önerilen en yüksek maruziyete dayalı olarak hesaplanması uygun olur (diğer bir deyişle, tedavinin doz aralığının üst sınırı ve/veya tedavinin en uzun sürelisi). Maksimum maruziyetin hesaplamasını takiben ürünün kullanımı bilinen şartlarına dayanan alternatif insidans değerlendirmeleri kabul edilebilir. Ancak bu tür alternatif hesaplamaların doğruluğunun kanıtlanması gereklidir. Sürekli (hayat boyu) tedavide endike VTÜ (ler) için standart bir tedavi süresi oluşturulmalı ve verilen her aralık için gerekçelendirme yapılmalıdır.

Satılan VTÜ Miktarı

Hedef populasyonun ortalama ağırlığı(kg) (Seçilen ortalama ağırlık gerekçelendirilmelidir.)

Önerilen standart ağırlıklar aşağıdaki tabloda verilmektedir. Bunların dışındaki standart ağırlıkların kullanımı, listede bulunmayan hayvanlar için kullanılanlar da dahil olmak üzere PGGR'de gerekçelendirilmelidir.

Tür ve Alt Tür	Ortalama Ağırlık (kg)
At	550
Köpek	20
Kedi	5
İnek	550
Besi danası	150
Yeni doğan buzağı	50
Domuz	60
Koyun	60
Kuzu	10
kümes hayvanları, broyler	1
kümes hayvanları, yumurta tavuğu	2
kümes hayvanları, hindi	10
Tavşan	1,5

- Tedavi uygulanan hayvanların tahmini sayıları için kullanılan değerlerin VTÜ kullanım durumunu temsil etmesi beklenmektedir. Birden fazla hayvan türü için izinli VTÜ (ler)de tek türün maruziyetinin hesaplanması oldukça zordur. Ancak VTÜ'nün tahmini kullanım durumunu kullanarak (satış/tür) tüm izinli hayvan türleri için ayrı ayrı tedavi uygulanan hayvan sayısının tahmin edilmesi önerilir. Farklı türlerdeki oransal kullanım dağılımının ne şekilde tahmin edildiğini açıklamak için ek bilgiler sunulmalıdır.

- İmmünolojik VTÜ (ler) için tedavi uygulanan hayvan sayısı toplam doz sayısına eşit kabul edilebilir. Her hesaplamada önerilen tedavi rejimi dikkate almalıdır (ilk kür artı destekleyici doz).

5.3.1.5 İstenmeyen Olayların Sıklığı (İnsidansı)

Bir PGGR, raporlanan istenmeyen olay sayıları ile bir VTÜ'nün satış hacmi arasındaki ilişkiye değinmek zorundadır.

Hedef hayvan türlerinde tavsiye edilen ya da edilmeyen (endikasyon dışı) kullanım sonrası ortaya çıkan her spontan istenmeyen reaksiyon (A, B, O ve O1 dahil) için bir genel insidans hesaplanmalıdır. Netlik açısından, izin sonrası güvenlilik çalışmalarından gelen istenmeyen reaksiyonlar dahil edilmemelidir.

Ek olarak, gerektiğinde tavsiye edilen kullanım sonrası hedef türdeki etkinlik eksikliği için de bir insidans hesaplanmalıdır.

Bir kısım VTÜ (ler) birden fazla hayvan türü için endikedir. Böyle durumlarda her ayrı tür için istenmeyen olay insidansı hesaplamanın oldukça zor olduğu bilinmektedir. Ancak bir istenmeyen olayı ifade eden tüm hayvanların oranına ek olarak VTÜ'nün tahmin edilen kullanım durumuna dayalı olarak her bir tür için oranın hesaplanması (satış/tür) önerilir. İstenmeyen reaksiyonların insidansının hesaplanmasında PİS'lerin aşağıdaki iki aşamalı yaklaşımı benimsemeleri önerilmektedir:

Hesaplama 1 – Bir İstenmeyen Olay Görülen Hayvanların Oranı

İlk etapta, bir periyod süresince bir istenmeyen olay görülen hayvanların sayısının o periyot süresince satılan VTÜ miktarına oranı hesaplanır (A, B, O, O1, N gibi bir nedensellik kodu tayin edilmiş raporlar).

$$\textbf{\textit{İstenmeyen olay görülen hayvanların oranı}} = \frac{\textit{Periyot süresince istenmeyen olay görülen hayvan sayısı}}{\textit{Periyot süresince satışı yapılan doz sayısı}}$$

Bu hesaplama doğruluğu yüksek verilere dayanmaktadır ve bir PGGR'den diğerine eğilimleri izlemek için güvenilir olarak kullanılabilmektedir. Önceki PGGR'lere göre bu oranda artış gerçekleşmesi bir soruna ve bununla birlikte farmakovijilans verilerinin daha detaylı değerlendirilmesi ihtiyacına işaret edebilir.

3 yıllık süreyi kapsayan PGGR lerde satış hacimleri takvim yılı ile ayrılır ve istenmeyen olay görülen hayvan sayısının satışı yapılan VTÜ miktarına oranı raporun ilgili olduğu yılların her biri için hesaplanır.

Hesaplama 2 – İnsidans

İstenmeyen reaksiyonların (A,B veya O ve O1 dahil olmak üzere bir nedensellik kodu verilen istenmeyen olay raporları) insidansı (%), periyod içinde reaksiyon gösteren hayvanların toplam sayısının raporlama periyodu içinde tedavi uygulanan hayvanların tahmini sayısına bölünerek 100 ile çarpılması ile hesaplanır.

$$\textbf{\% İnsidans} = \frac{\textit{Periyot içinde reaksiyon gösteren hayvanların sayısı}}{\textit{Periyot içinde tedavi uygulanan tahmini hayvan sayısı}} \textbf{ X } 100$$

Bu hesaplama daha sonra O ve O1 kodlu raporları hariç tutmak için revize edilebilir (böylece bu hesaplama sadece A-muhtemel ve B-mümkün kodlu raporlara odaklı olacaktır).

İnsidans hesaplamada kullanılan tüm değerler gerekçelendirilmelidir. Tedavi uygulanan hayvanların sayılarının tahmini için kullanılan değerlerin VTÜ'nün kullanım durumunu temsil etmesi beklenmekte olup hesaplamada kullanılan tüm varsayımların açık şekilde belirtilmesi gerekmektedir.

5.3.1.6 Veri İncelemesi

Rapor, PGGR'nin kapsadığı periyod süresinde bildirilen istenmeyen olayların ayrı ayrı PİS tarafından analiz edilmesine (nedensellik değerlendirmesi dahil) dayanan bir veri incelemesini içerir.

Raporlanan istenmeyen olayların analizi başlıca bulguları özetleyen cetveller ve tablolar ile desteklenir. Özellikle çok sayıda istenmeyen olay içeren PGGR (ler) için özet cetvelleri oluşturmak ve örneğin ciddi beklenen reaksiyonlar, ciddi beklenmeyen reaksiyonlar ve ciddi olmayan listelenmemiş reaksiyonlar (SPC'de bahsedilmemiş) şeklinde ayrı tablolar hazırlamak yararlı olabilir. Bu konuda oluşturulmuş tablo örnekleri kullanılabilir.

Veri incelemesi aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

a. Hedef türlerde endikasyon dışı kullanım sonrası oluşan ve şüpheli beklenen etkililik eksikliği olayları dahil tüm hedef tür istenmeyen olayları
b. İnsanlardaki istenmeyen olay bildirimleri
c. Diğer farmakovijilans alanları

- Hedef olmayan türlerde kullanım sonrası istenmeyen olaylar
- VTÜ (ler)in kullanımından doğan potansiyel çevre sorunları
- Arınma sürecinin doğruluğunun araştırılması
- Bir veteriner tıbbi ürün yoluyla her tür enfeksiyöz ajan bulaşması

5.3.1.7 Spontan Olmayan Bildirimler

Diğer kaynaklardan (örneğin; izin sonrası güvenlik çalışmaları, yayınlanmış istenmeyen olay raporları, kullanıcı deneyimi çalışmaları gibi) toplanan verilerin bir anlatım özeti bu bölümde yer almalıdır. Veriler, fayda-risk değerlendirmesinin bir parçası olarak analiz edilmeli ve ele alınmalıdır.

Özet, izin sonrası güvenlik çalışmalarından PGGR periyodu süresince gelen, hızlandırılmış raporlama için uygun olan tüm istenmeyen olay bildirimlerinin bir yorumunu içermelidir.
PGGR döneminde yayınlanan ve yaygın kabul gören VTÜ'lere ilişkin istenmeyen olay raporlarını konu alan bilimsel makalelere rapor eklerinde yer verilmelidir. Bu makalelere ilişkin veritabanları hakkında raporda bilgiler verilmeli ve bu manadaki literatür taraması öncelikle ürün bazlı olmalıdır.

Bunlara ilaveten, PİS'in sponsor olduğu ve istenmeyen olayları ele alan çalışmaların bir bibliyografik sıralama listesi de eklerde yer almalıdır.

5.3.1.8 Diğer Bilgiler

VTÜ (ler)in isimleri ya da benzer görünümlerinden kaynaklanan (başka bir VTÜ ile karıştırılması) reçeteleme hatası veya ilaç kullanım hatasından kaynaklanan istenmeyen olayların PGGR (ler)de bildirilmeleri gerekir.

Adların yanıltıcı terapötik çağrışımları ifade ettiği durumlar ürünün yanlış kullanımına ya da kötüye kullanımına (suistimaline) dair bir risk oluşturabilir. Bu tür yanlış ya da kötüye kullanımdan doğan istenmeyen olaylar PGGR (ler)de bildirilmelidir.

İsim karışıklığının neden oldukları da dahil veteriner tıbbi ürünle meydana gelen ilaç kullanım hatalarının özet bir raporu PGGR'de ek olarak sunulmalıdır.

5.3.1.9 Genel Güvenlik Değerlendirmesi

PGGR, bütün istenmeyen olayların kısaca bir özeti ile birlikte farmakovijilans konusunda uygun niteliklere haiz bir uzman tarafından kaleme alınmış olmalı ve sunulan verilerin bir analizi ile yeni ve değişen farmakovijilans bilgileri ışığı altında ürünün yarar-risk dengesinin kritik bir değerlendirmesini içermelidir. Ayrıca daha ileri boyutta bir incelemenin gerekli olup olmadığı ve SPC bilgilerinde bir değişikliğin gerekip gerekmediği açıkça belirtilmelidir.

Bu bölüm aşağıda verilenleri içermelidir (her biri için önemli bilgi eksiklikleri var ise belirtilmelidir):

a. Bakanlık ya da pazarlama izni sahibi tarafından güvenlik sorunları nedeni ile daha önce yapılan işlemlere ilişkin bilgiler ve aşağıda verilenlerle ilgili her türlü yeni bilgi:

i) Önceden tanımlanmamış toksisite veya güvenlik kaygılarına dair kanıt
ii) Bilinen toksisite veya beklenen istenmeyen etkilerin sıklığında artış
iii) İlaç etkileşimleri
iv) Doz aşımı ve ona yönelik tedaviyi de içeren endikasyon dışı kullanımla ilişkili hayvanlardaki istenmeyen olaylar
v) Ürünün kullanımına bağlı olarak insanlarda görülen istenmeyen reaksiyonlar
vi) Etkililik eksikliği

b. Eğer varsa, veteriner tıbbi ürünlerin icat isimleri veya sunuluşları ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere güvenlilik üzerinde etkisi olan reçeteleme hataları/ilaç kullanım hataları
c. VTÜ'nün kullanımından doğan arınma periyotlarının geçerliliği konusunda yapılan incelemelere dair bilgiler
d. Normal kullanım koşulları altındaki VTÜ' (ler)in neden olduğu çevresel sorunlar
e. Kapsanan periyod esnasında meydana gelen her türlü acil güvenlik konuları

<u>Değerlendirme bilhassa aşağıda verilenleri karşılamalıdır:</u>

1. Güvenlik bilgilerinin bugüne kadarki kümülatif deneyimler ve SPC ile aynı doğrultuda kalıp kalmadığı ve SPC ya da diğer ürün bilgilerinde değişiklikler yapılmasının gerekip gerekmediğini belirtmelidir.
2. Daha ileri boyutta incelemelerin gerekip gerekmediğinin tespitini yapmalıdır.
3. Tavsiye edilen eylem (ler) sebepleriyle birlikte açıkça belirtmelidir.

Bilinen istenmeyen olay bildirimlerinin sıklığında görülen artış, konu ile ilgili yeni bilgi olarak kabul edilmelidir. Rapor bildirimindeki artış PGGR'de ele alınsa da hangi ölçünün fazla raporlama kabul edileceğine veya bu konuyu rakamsallaştırmak için hangi yöntemin en doğru olduğuna ilişkin tek bir standart bulunmadığından, PİS'lerin kullanılan yöntemlerin detaylarını vermeleri gereklidir. Verinin, istenmeyen olayın oluşumunda veya güvenlik profilinde anlamlı bir değişikliğe işaret edip etmediği ve böyle bir değişiklik için bir açıklama *(*örneğin etkilenen hayvan türleri ya da sayıları, etkilenme süresi*)* önerilip önerilemeyeceği konularında raporda bir yargıya varılmış olunmalıdır.

5.3.1.10 Veri Kilitleme Noktasından Sonra Alınan Önemli Bilgiler

Bu bölümde verilerin inceleme için kilitlenmesinden itibaren PİS tarafından alınan önemli yeni bilgilerin raporlamaları yer alır. Burası mevcut raporların değerlendirilmesi ve yorumlanmasını etkileyebilecek önemli yeni vakalar ya da takip verilerini içerebilir. Bu bilgilerin genel güvenlik değerlendirmesi üzerindeki etkisi müzakere edilmelidir.

PİS şunu unutmamalıdır ki; VKN'den sonra elde edilen hayvanlardaki ciddi istenmeyen reaksiyonlar ile insanlardaki istenmeyen reaksiyonlara dair ilgili veriler ayrıca Bakanlığa "Hızlandırılmış Raporlama Gerekleri" altbaşlığı altında açıklandığı şekilde raporlanır.

5.3.1.11 PGGR Sıralama Listeleri İçin Şablonlar

Veri incelemesinin başlıca odağı, PGGR'nin kapsadığı periyod içinde alınan yeni veya değişen güvenlik verilerinin sunumu, analizi ve değerlendirmesi olmalıdır(örneğin daha önce tanımlanmamış toksisite veya güvenlik kaygılarına dair kanıt, beklenen istenmeyen olayların veya bilinen toksisitenin sıklığında artış).

Veri incelemesinin, örneğin farklı formülasyonlara (dozaj şekli ve güç), hedef türlere (eğer veteriner tıbbi ürün birden fazla türde kullanım için izinlendirilmiş ise), istenmeyen olayın türüne (ciddi, ciddi olmayan, insanlarda istenmeyen olay vb.) ve olayın gerçekleştiği ülkeye ilişkin olarak, daha ileri şekilde yapılandırılması gereklidir.

5.3.1.12 PGGR Sıralama Listeleri

Raporlanabilir bir istenmeyen olayı oluşturan asgari bilgi "İstenmeyen Olay Raporları İçin Gerekli Bilgiler " başlığı altında listelenmektedir.

Her bireysel rapor (A, B, O, O1 ve N kodlu raporlar) sıralama listeleri şeklinde sunulur.

İzin sonrası güvenlik çalışmalarından PGGR raporlama dönemi boyunca gelen hızlandırılmış raporlar sıralama listesine dahil edilir.

Sıralama listesi PGGR'de ek belge olarak yer almalı (bkz. PGGR sıralama listeleri için şablonlar) ve PGGR değerlendirmesi esnasında veri analizini mümkün kılmak için, ayrı ayrı arama ve sıralamaya uygun formatta (excel tablosu gibi) olmalıdır.

Veri incelemesini sıralama listelerine göre gerçekleştirebilmek için, verileri, farklı formülasyonlara (dozaj formları ve güçleri), hedef türlere (eğer VTÜ birden fazla tür için izinlendirilmişse), reaksiyonun tipine (yani ciddi, ciddi olmayan, insanlarda meydana gelen v.b) ve olayın ortaya çıktığı ülkeye göre ayırmak gereklidir.

- ***<u>Hayvanlarda görülen istenmeyen olaylar için bir PGGR'nin sıralama listesinde bulunması gereken standart bilgiler şunlardır:</u>***

a) PİS rapor referans numarası
b) Tedavi işlem(ler)inin tarih(ler)i/Aşılama(lar)ın tarih(ler)i
c) VTÜ önerilen şekilde mi kullanıldı?
d) İstenmeyen olayın tarihi
e) Tedavi işlemi uygulanan hayvan sayısı
f) Hayvan türü

g) Yaş(lar)ı
h) Reaksiyon gösteren hayvan sayısı (yaklaşık olarak)
i) Ölen hayvan sayısı
j) İzinli ilaçlı premiksler de dahil olmak üzere eş zamanlı kullanılan diğer ürünler (Ticari isimleri ve aktif maddeleri)
k) Zamanlaması ve süresi de dahil olmak üzere belirtilerin/tanının sunumu
l) PİS'nin yorumları-kısa, bilgilendirici açıklama
m) Nedensellik değerlendirmesi (A, B, O, O1, N kodu)

Yukarıda listelenen tüm bireysel istenmeyen olay bilgileri "PGGR Sıralama Listeleri İçin Şablonlar" altbaşlığında verilen sıralama listesi formatında sunulmalıdır.

- ***İnsanlarda bir VTÜ'nün kullanımına bağlı olarak görülen istenmeyen reaksiyonlar için PGGR de bulunması gereken standart bilgiler aşağıda verilmektedir:***

a) PİS rapor referans numarası
b) Maruziyet tarih(ler)i
c) Kişide reaksiyon görülme tarih(ler)i
d) İsim(ler) ve adres (tekrardan kaçınmak için)
e) Meslek
f) Kazanın/maruziyetin niteliği
g) Kişide reaksiyonun/belirtilerin niteliği
h) Kişide reaksiyonun sonlanımı
i) PİS'in yorumları-kısa, bilgilendirici açıklama

VTÜ (ler) kaynaklı insanlardaki istenmeyen reaksiyonlarla ilgili bilgiler "PGGR Sıralama Listeleri İçin Şablonlar" altbaşlığında verilen sıralama listesi formatında sunulmalıdır.

5.3.2 Pazarlanmayan Ürünler İçin Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği

Pazara sunulmayan ve hiçbir yere dağıtımı yapılmamış ayrıca ek çalışmalarda (klinik denemeler, izin sonrası güvenlik çalışmaları) hiçbir istenmeyen olay (hayvanlarda veya kişilerde) gözlemlenmemiş izinli VTÜ (ler) için yanlızca aşağıda verilen unsurları içeren kısa bir PGGR yeterli kabul edilmektedir:

a. VTÜ'nün Ticari Adı,
b. VTÜ'nün Pazarlama İzni Numarası,
c. Pazarlama İzni Sahibinin Adı ve Adresi,
d. PGGR'nin kronolojik sırası(örneğin ilk pazara arzından önce birinci 6 aylık PGGR)
e. PİS'in farmakovijilans sorumlusunun bir beyanı; VTÜ'nün raporlama periyodu boyunca piyasaya sunulmadığı ve hiçbir yere dağıtımının yapılmadığına, ayrıca ek çalışmalarda (klinik denemeler, izin sonrası güvenlik çalışmaları) ilişkili hiçbir istenmeyen olayın (hayvanlarda veya kişilerde) gözlemlenmediğine ve pazarlama izni tarihinden itibaren VTÜ'nün sağlamış olduğu risk-yarar dengesinin değişmediğine dair beyan.
f. Ürünün ilk piyasaya sürülmesi için tahmini tarih

5.4 Özel Durumlarda Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarının İçeriği ve Sunumu Konusunda Daha Fazla Rehberlik

5.4.1 Pazarlama İzninin Yenilenmesinde Güvenlikle İlgili Belgelerin Sunumu

Pazarlama izni yenileme başvurusu belgelerinin güvenliğe ilişkin bir parçası olarak, PİS (ler)in bir PGGR Köprü Özet Raporu hazırlamaları ve sunmaları gerekir ki ihtiyaç halinde bu aşağıda verilenlerle de desteklenir:

- Bir PGGR Ek Raporu
- PGGR sunum takviminin yenileme sunum takvimi ile çakıştığı durumlarda bir PGGR ile.

PİS, Bakanlık ile yenileme başvuruları için lüzumlu farmakovijilans bilgileri konusunu görüşüp gerekli belgeler konusunda anlaşma sağlama ihtiyacı duyabilir.

5.4.1.1 PGGR Köprü Özeti Raporu

Yenileme amacı doğrultusunda PİS'in daha önce sunulmuş tüm PGGR'leri bünyesine alan bir PGGR Köprü Özet Raporu sunması gerekmektedir. Ancak, izin veya son yenilemeden itibaren olan dönemi kapsayan bir PGGR'nin teslim tarihi izin yenileme başvurusu yapılmasıyla aynı zamana tekabül ederse Köprü Özet Raporu ihtiyacı ortadan kalkar ve ilgili PGGR yeterli olur. Köprü Özet Raporuna, daha önce sunulmuş olan PGGR (ler)in sunum tarihlerinin bir listesi eklenirse PGGR (ler)in tekrar sunulmaları gerekmez.

PGGR Köprü Özet Raporu yeni veri içermemeli bir öncekileri özetlemelidir. Ayrıca, Özet Rapor yeni veriler içermez, daha önce sırasıyla sunulmuş PGGR'ler arasında köprü oluşturarak kısa ve özlü bir özet elde edilmesini sağlar ve bu şekilde idari otoriteler ve Bakanlık için atıfta bulunulan PGGR'lere yönelik yararlı bir genel bakış oluşturma amacını yerine getirir. Köprü Özet Raporunun formatı, alışıldık PGGR formatının aynı olmalı ama içeriği, ekteki ya da atıf yapılan PGGR'lerdeki bilgilerin topluca gözden geçirilip özetlenmesi şeklinde olmalıdır.

Bir Köprü Özet Raporu, öncesinde sunulmuş olan tüm PGGR (ler)de kapsanan döneme ait aşağıda verilenleri içermelidir:

- Giriş (kapsanan dönem belirtilerek belgenin amacına ilişkin kısa bir açıklama ve ilgili PGGR'lere atıf)
- Dünyadaki pazarlama izni durumu (ürünün onay aldığı ülkelerin sayısı)
- Güvenlikle ilgili idari otorite veya pazarlama izni sahibi tarafından yapılan işlemlerin bir özeti (dünya genelinde yapılan işlemlerin kapsamlı bir özeti)
- Farmakovijilans gerekçelerine dayalı olarak SPC ve prospektüsünde veya mevcut ise "Referans Güvenlik Bilgisi Belgesi"nde önerilen veya tamamlanan her türlü değişikliklerin bir özeti (tüm dönem içinde ortaya çıkmış önemli değişiklikler)
- Kapsanan döneme ait maruziyet verileri (ürüne maruz kalan hayvanların tahmini toplam sayıları) ve insidans verilerinin bir özeti ile insanlarda görülen reaksiyonların bir özeti
- PGGR serilerinde sunulan bireysel raporların toplam sayısını ortaya koyan kısa bir açıklama. Genellikle yeni sıralama listelerinin ve özet tablolarının oluşturulması gerekli değildir. Ancak daha önceki bir ya da birden fazla PGGR'de yeterince tartışılmamış önemli güvenlik konusu olduğu durumlarda konuya dair istenmeyen olayları sunan rapor türlerine göre özet cetvellerine yer verilmeli ve önceki özet cetvellerinden farklılıklar vurgulanmalıdır. Buradaki önemli bir nokta da tabloların zaman içinde

raporlar güncellendikçe değişen aktif veritabanlarına göre oluşturulmasıdır. Böylece bu tablolar oluşturuldukları zamandaki mevcut en güncel veriyi gösterirler. Bu özet tablolarda yer alan rapor/olay sayılarının PGGR içindeki bireysel tabloların içeriğindekinden biraz farklı olabileceği kabul edilmekle beraber, bu farklılıkları açıklayan genel bir beyan sunulmalıdır.

- Çalışmaların bir özeti (hedeflenen önemli izin sonrası güvenlik çalışmalarının kısa bir özeti)
- Veteriner tıbbi ürün kullanımı ile ilişkili arınma süresinin yetersizliğine dair incelemeler, beklenen etkililik eksikliği, endikasyon dışı kullanıma bağlı istenmeyen olaylar ve her tür potansiyel çevre sorunları hakkında raporlanan bilgilerin bir özeti
- Diğer bilgiler (En son PGGR'nin VKN'den sonra ele geçen ve ancak çok önemli güvenlik verisine işaret eden bilgiler)
- Genel güvenlik değerlendirmesi ve sonuç (Sadece çözülmeyen kilit konular ve sorunun çözümüne yönelik yöntemler)

İlaveten; Köprü Özet Raporu, kabul edilen SPC ve önerilen SPC arasındaki önemli farklılıkları vurgulayan bilgileri de içermelidir.

En son PGGR'nin VKN'den yenileme başvurusuna kadar geçen sürenin uzunluğuna ve güvenlik verilerinin miktarına bağlı olarak PGGR Köprü Özet Raporu yanında bir Ek Rapor sunmak gerekebilir.

5.4.1.2 Yenilemelerde PGGR Ek Raporu

Bir izin yenileme başvurusunda, Pazarlama İzin tarihi veya Uluslararası Doğum Tarihini baz alan olağan PGGR sunum takvimi dışında bir güvenlik güncellemesi ihtiyacı ortaya çıktığında en son tamamlanan PGGR'ye bir güncelleme olarak PGGR Ek Rapor sunulur.

Yenileme bağımsız bir süreç olduğundan bir Ek Rapor, PGGR sunum takviminde bir değişiklik yaratmayacağı gibi PGGR (ler)in VKN (ları) üzerinde de etki oluşturmaz. Zaten Ek Raporun içeriği takibeden olağan PGGR'nin bir parçası olacaktır.

Ek Rapor, en son sunulan PGGR'nin VKN ile izin yenileme başvuru tarihinden 60 gün önceki tarih (veya idari otorite ile üzerinda anlaşılan tarih) arasında alınan güvenlik verilerinin bir özetini sunar.

Yukarıda bahsedilen sürede alınmış olan yeni vaka bilgilerinin derlenlemesi ile bir analizinin Ek Raporda yapılması amaçlanmamaktadır, zaten bunlar ilk olağan takvimindeki PGGR'de ya da talep üzerine sunulan PGGR'de yer alacaktır. Şartlara ve son olağan takvimli rapordan itibaren elde edilen yeni verilerin hacmine bağlı olarak Ek Rapor ya PGGR formatında ya da daha basitleştirilmiş bir sunuşla hazırlanır.

Önerilen basitleştirilmiş sunuş, en son PGGR'den sonraki değişikliklerin ve yeni bilgilerin dahil olduğu aşağıdaki kısımları içermelidir:

- Giriş (raporun sunuluş amacını açıklayan kısa bir giriş ve en son PGGR'ye atıf)
- Farmakovijilans ile ilgili olan SPC bölümlerinde değişiklikler (PGGR'dekinden farklıysa en son SPC'nin bir kopyası)
- Dünya genelinde düzenleyici otoritelerce tıbbi ürünün güvenliliğine ilişkin yapılan önemli işlemler
- Sıralama listeleri ve/veya özet tabloları
- Sonuç (yeni bilgilerin ve bilinen ürün güvenlilik profili üzerindeki herhangi bir etkisinin kısaca gözden geçirilmesi).

5.4.2 PGGR Sunumu Senkronizasyonu

Herhangi bir VTÜ için PGGR'nin sunum periyodunun değişikliği Bakanlık tarafından talep edilebilir, ya da pazarlama izinli ürünler için PİS tarafından teklif edilebilir. Bunun sonucunda PGGR sunum sıklığında artış ya da azalma olabilir. Pazarlama izinli ürünlerde daha düşük bir sıklık ancak pazarlama izni verilmesi sırasında özel koşul olarak belirlenebilirken daha sık sunumlar her zaman mümkün olabilir. Herhangi bir VTÜ için 5 yılda bir kereden daha düşük bir sıklıkta PGGR sunumu söz konusu olamaz.

Başvurunun bir parçası olarak bir değişiklik önerisi yer almışsa PİS değişiklik için gerekçeli talebini sunmalıdır. Eğer kabul görürse de izin şartlarının bir parçası haline gelir.PİS için PGGR'yi erken sunarak bir raporlama periyodunu kısaltmak (örneğin PGGR sunum senkronizasyonu sağlamak adına) daima mümkündür.Ancak bir PİS raporlama periyodunda bir uzatma ve böylelikle izni takiben daha geç bir PGGR sunumu isterse (ki pazarlama izinli ürünler için mümkün değildir) geçerli argümanlarla desteklenmiş bir değişiklik başvurusunda bulunacaktır.Pazarlama izinli VTÜ (ler) için PGGR sunumuna ilişkin değişikliklerde ulusal gereksinimler göz önüne alınarak karara varılır.

Yeni pazarlama izni almış jenerik VTÜ (ler) ya da belgelendirilmiş onay başvurusu ile izinlendirilmiş VTÜ (ler)de PGGR'nin 3 yılda bir olarak sunulması başvurusu pazarlama izni başvurusu ile birlikte yapılabilir. Bu tür ürünlerin PGGR'ları, ilgili orjinal ürünleriyle aynı VKN'ye sahip olmalıdır. Ayrıca bu tür başvurular Bakanlık tarafından durumlarına göre ayrı ayrı değerlendirilir.

5.4.3 Referans Güvenlilik Bilgileri

PGGR'nin bir amacı raporlama periyodunda kaydedilen bilgilerin VTÜ'nün önceki güvenlilik bilgisiyle uyumlu olup olmadığını saptamak ve ürün bilgilerinde değişiklik yapılmasının gerekip gerekmediğini belirlemektir. Referans bilgilere bu karşılaştırmayı yapmak için gereksinim duyulur.

Bir referans güvenlilik bilgisi dökümanına sahip olmak güvenlilik değerlendirmesinde pratik, etkili ve tutarlı bir yaklaşım sağlayacak ve PGGR'yi dünyanın diğer bölgelerinde de kabul gören özgün bir rapor yapacaktır.

Bu bilgi özellikle PGGR senkronizasyonu PGGR değerlendirmesi girişimi için önem taşır(yukarıda verilmiştir). PİS'lere, senkronize PGGR sundukları VTÜ (ler)in SPC'nin temel güvenlilik bölümlerinin bir özetinden oluşan bir Temel Güvenlilik Veri Listesi hazırlaması tavsiye edilmektedir.

PİS'ler PGGR'lerinde, yukarıda bahsedilen bu dökümana ait hangi değişiklik ve modifikasyonların gerekli olduğunu esas alarak değerlendirdikleri verileri belirtmelidir.

6. Firma Destekli İzin-Sonrası Güvenlilik Çalışmaları

6.1 Giriş

İzin ve sonrasındaki güvenlilik çalışmaları, pazarlama izni şartlarına uygun olarak gerçekleştirilen ve izin verilmiş VTÜ'ye ilişkin bir güvenlilik tehlikesini araştırmak ve tanımlamak için yürütülen farmako-epidemiyolojik veya klinik çalışmalardır.

Bu rehber, PİS tarafından herhangi bir ölçüde desteklenerek yürütülen ve öncelikli olarak pazarlanan VTÜ (ler)in güvenliliklerini değerlendiren izin-sonrası güvenlilik çalışmalarını kapsar. Ayrıca bu rehber, PİS tarafından VTÜ'nün temin edildiği çalışmaları veya PİS tarafından başka türlü bir destek olduğunda da VTÜ'nün reçetelenip normal şartlardaki klinik uygulamasında kullanıldığı çalışmaları kapsar.

Çalışma, belirlenmiş VTÜ (ler) ve riskler için ayrı ayrı vaka temelinde tasarlanmalıdır. Bu bölüm çeşitli durumlarda uygulanacak temel ilkeleri tanımlamaktadır.

VTÜ'nün pazarlama izni verildikten sonraki belirlenmiş bir zaman aralığında saha şartlarında sürekli bir sürveyansının üstlenilmesi gerekli hale gelebilir.

İzin sonrası güvenlilik çalışmaları bir VTÜ'nün risklerine ilişkin ek bilgiler sağlar ve olası güvenlilik hususlarının tanımlanması sonucunu verir ki bunlar ürünün genel yarar-risk oranını etkileyebilir.

Bakanlıktan gelen talebin bir sonucu olarak ya da PİS'in kendisi uygun risk önleyici tedbirleri veya riskin ve oluşma sıklığının daha ileri araştırılması çalışmalarını sunabilir. Bu tür çalışmalar bu Kılavuzla uyumlu olmalıdır.

İzin sonrası güvenlilik çalışmaları spontan raporlama programlarını tamamlayıcı olmalıdır. Spontan raporlama programları bir güvenlilik sorununu belirtebilecek olan sinyallerin tespiti açısından önemlidir. Ancak spontan raporlama sistemleri kantitatif bir risk değerlendirmesi sağlamaz (örneğin bir popülasyonda istenmeyen bir reaksiyonun insidansını (sıklığını)vermek gibi). Bundan dolayı tekil raporlarda tanımlanan istenmeyen etkinin ilgililik düzeyini tahmin etmek, belli bir zaman periyodunda tedavi edilen ya da maruz kalan hayvan sayısını bilmeden oldukça güçtür. İzin-sonrası güvenlilik çalışmaları bir payda oluşturarak spontan raporlama sisteminden gelen sinyallerden ortaya çıkan spesifik sorulara yanıt verebilir.

Pazarlama izni verilmesi süresinde izin-sonrası güvenlilik çalışmaları için bir taahhüt gerekli olabilir. Böyle bir durumda çalışma SPC ışığında gerçekleştirilmeli ve çalışmaların planlanması, yürütülmesi, raporlanması ve arşivlenmesi için mevcut bulunan standartlara uygun olmalıdır.

<u>İzin-sonrası güvenlilik çalışmalarında ele alınan temel soru çeşitleri:</u>

- **a.** Sadece uzun dönem kullanımdan sonra ya da uzunca süre gizli kaldıktan sonra kendini belli eden uzun vadeli etkiler,
- **b.** Düşük sıklıklı spesifik etkiler-sadece geniş popülasyonlarda tespit edilebilen etkiler,
- **c.** Hayvanlarda klinik-öncesi çalışmalarda gözlenen zararlı bir bulgunun klinik anlamlılığına ilişkin belirsizlik,
- **d.** Klinik uygulamalarda etkililik/etkisizliğin teyit edilmesi
- **e.** Etkililik değiştiricileri: eş zamanlı ilaçlar, hastalığın şiddeti, çiftlik koşulları, besleme,

f. Bilinen istenmeyen reaksiyonların şiddetinde ve ya sıklığında artış
g. Kullanıcının güvenlilik bakış açısı

VTÜ (ler)e direncin izlenmesi, arınma süresinin geçerliliği veya normal kullanım şartlarında muhtemel çevresel problemlerin gözetimi de ayrıca bir izin-sonrası güvenlilik çalışmasının amacı olabilir.

6.2 İzin Sonrası Güvenlilik Çalışmalarının Tanımı

İzin-sonrası güvenlilik çalışmaları, pazarlama izni şartlarına uygun olarak gerçekleştirilen ve izin verilmiş VTÜ'e ilişkin bir güvenlilik tehlikesini araştırmak ve tanımlamak için yürütülen farmako-epidemiyolojik veya klinik çalışmalardır.

İzin-sonrası güvenlilik çalışmaları, pazarlanan VTÜ (ler)e ilişkin PİS'in sponsorluğunda gerçekleştirilen ve birincil hedefi klinik güvenliliğin değerlendirilmesi olan çalışmalardır.

Kılavuzun bu bölümü esas olarak, bilinen bir güvenlilik hususunun araştırıldığı ve/veya çalışmaya dahil edilen hayvan sayısının ürün(ler)le ilgili mevcut olan güvenlilik verisine önemli katkı sağlayacağı çalışmalarla ilgilidir.

Ayrıca yeni endikasyonları, yeni uygulama yöntemlerini veya yeni kombinasyonları araştıran klinik araştırmalar bu bölümün kapsamı dışındadır.

Eğer bir çalışmanın, Kılavuzun bu bölümünün kapsamına girip girmediğine ilişkin şüphe bulunuyor ise, PİS, tasarlanan protokolü Bakanlık ile görüşmelidir.

6.3 İzin Sonrası Güvenlik Çalışmalarının Kapsamı ve Amaçları

İzin sonrası güvenlilik çalışmaları, daha önce tanınmayan güvenlik konularının belirlenmesi (hipotez oluşturulması), olası tehlikelerin araştırılması (bir nedensellik ilişkisini kanıtlamak amacıyla hipotezin test edilmesi) veya pazarlama koşullarındaki VTÜ'nün beklenen güvenlik profilinin onaylanması amacıyla gerçekleştirilebilir. Bu çalışmalar, belirlenmiş istenmeyen etkilerin ölçülmesi ve risk faktörlerinin tanımlanması amacıyla da yürütülebilir.

Amaçlanan hususlar şunlar olabilir:

- Şüpheli VTÜ kullanılan hayvanlarda istenmeyen bir etkinin insidansının ölçülmesi
- VTÜ kullanılan ve kullanılmayan hayvanlardaki istenmeyen bir etkinin insidansının karşılaştırılması
- Şüpheli VTÜ kullanılan hayvanlarda istenmeyen etkinin gelişimiyle ilişkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi (örneğin; eş zamanlı ilaç kullanımı, hastalığın şiddeti, yetiştiricilik koşulları, ırklar, yaş, gıda vb.),
- Şiddet veya sıklıkta bir artışa neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi
- Şüpheli VTÜ 'ye bağlı istenmeyen etkinin biyolojik etkilerinin aydınlatılması

Kullanılacak çalışma biçimleri çalışmanın amaçlarına bağlıdır ve bu amaçlar çalışma protokolünde belirtilmelidir. Araştırılacak her türlü spesifik güvenlilik konusu protokolde belirtilmeli ve bu hususlar, önerilen yöntemlerin doğrudan hedefi olmalıdır.

6.4 Çalışma Biçimleri

İzin sonrası güvenlilik çalışmalarında birkaç çeşit muhtemel çalışma biçimi uygulanabilir, Örneğin;

- Öncelikle etkilenmemiş popülasyon grubunda bir etkinin insidansı hakkında bilgi sağlamaya yönelik çalışmalar (*kohort çalışmaları)*
- Genellikle geriye dönük yürütülen ve düşük maliyet ile nispeten kısa sürede hipotezin test edilmesine yönelik vaka kontrol çalışmaları,
- Bazıları ürünle ilgili olabilecek hastalıklara sahip hayvan gruplarının incelenmesine yönelik grup gözetimi,
- Klinik çalışmalar

Her durum için ayrı olarak daha ileri yönlendirmeler Bakanlık tarafından sağlanır.

6.5 Çalışmaların Yürütülmesi

Çalışmaların yürütülmesi sorumluluğu sponsor olan PİS'e verilmiş olup bu çalışmalar İyi Klinik Uygulamaları standartlarına uygun olarak gerçekleştirilir.

6.6 Bakanlık ile İlişkiler ve Raporlama

İzin-sonrası güvenlilik çalışması önerilen ya da Bakanlık tarafından kendisinden talep edilen PİS'ler güvenlilik çalışması taslağını erken bir evrede Bakanlık ile görüşmelidir. Gerçekleştirilecek çalışmalarda mevzuat ve Kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Planlanan çalışmanın başlangıç tarihinden makul bir süre önce, çalışma taslağı halinde önerilen veteriner hekim yazışmaları (çalışmada yer alan hayvan sahibi ve bakıcıları ile araştırmacılarla yapılanlar da dahil olmak üzere) ve diğer ilgili bilgilerle birlikte Bakanlığa sunması şiddetle tavsiye edilmektedir. Bakanlık gerektiği şekilde kanaatini belirtebilir ancak çalışmanın yürütülmesi sorumluluğu PİS'de olacaktır.

PİS, çalışmanın başladığını Bakanlığa bildirmeli ve düzenli aralıklarla ve PGGR (ler)de veya Bakanlığın istendiği şekilde, çalışmanın gelişimi hakkında bir rapor sunmalıdır.

Hayvanlarda yürütülen izin-sonrası güvenlilik çalışmaları için gelişme raporu içeriğinde istenenler aşağıda verilmektedir. Diğer çalışma türleri için ise gelişim raporu içeriği Bakanlık ile birlikte kararlaştırılır.

i) Aşağıdaki hayvan sayılarını belirten özet cetveller:

- Çalışmaya uygun olarak belirlenenler,
- Girişi yapılanlar,
- Çalışma ürünleri ile tedavi görenler
  - (çalışmaya konu) izinli ürünle tedavi görenler
  - plasebo dahil olmak üzere diğer (kontrol) ürün(ler) ile tedavi görenler
- çalışması (takibi) tamamlananlar veya
- takibi kesilenler,
  - hayatta veya hayatta olup olmadığı bilinmeyenler
  - ölenler.

ii) Çalışma sırasında tedavinin kesilmesinin nedenlerini gösteren cetvel

iii) Her ölüm nedeni için bireysel listeleme

iv) Hızlandırılmış raporlama gerektiren hayvanlardaki tüm ciddi istenmeyen etkilerin ve insanlardaki tüm istenmeyen reaksiyonların tablosu

v) Hızlandırılmış raporlama gerektiren hayvanlardaki tüm ciddi istenmeyen etkilerin ve insanlardaki tüm istenmeyen reaksiyonların sıralama listesi

Genellikle sadece yukarıda listelenen veriler gelişme raporunda yer almalıdır. Diğer bilgiler düzenleyici otoriteyle önceden görüşülmeden rapora dahil edilmemelidir. Bakanlık raporu inceledikten sonra ek bilgiler isteyebilir.

Hayvanlarda ciddi istenmeyen olaylar ile insanlardaki istenmeyen reaksiyonların bildirilmesinde raporlama gereklilikleri yerine getirilmeldir (Bkz.. İstenmeyen Olay Raporlama ve Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları için Gereklilikler).Tüm ciddi olmayan istenmeyen olaylar nihai raporda özetlenmelidir.

Çalışmaya ait bir nihai rapor önceden belirlenmiş bir zaman çerçevesinde Bakanlığa gönderilmelidir. Nihai sonuçlar özetlenmeli ve nihai sonuçlar elde edildikten sonraki ilk PGGR 'de tüm istenmeyen olayların bir özetine yer verilmelidir.

7. Genel Farmakovijilans Değerlendirmesi ve Güvenlilikle İlgili Düzenleyici Eylem

7.1 Giriş

PİS aşağıdaki sorumlulukları yerine getirebilmek için ilgili tüm bilgileri takip etmek zorundadır:

- Potansiyel sinyallerin tanımlanabilmesi için tüm bilgi kaynaklarının düzenli olarak izlenmesini sağlamak,
- Yarar-risk dengesini etkileyen yeni kanıtlar karşısında uygun işlemin yapılmasını sağlamak,
- Sağlık çalışanlarını ve hayvan sahiplerini izinli VTÜ'lere ilişkin değişiklikler konusunda bilgilendirmek.

7.2 Genel Değerlendirme

Olası beklenmedik istenmeyen reaksiyonlar ile beklenen istenmeyen reaksiyonların sıklığındaki ya da karakteristik veya ciddiyetindeki değişikliklere ilişkin sinyaller herhangi bir kaynaktan ortaya çıkabilir. Hatta nadiren tek bir beklenmedik istenmeyen reaksiyon, bir sinyal temsil edebilecek veya şüpheli VTÜ ile olası bir nedensellik ilişkisi kurmayı sağlayabilecek ve yarar-risk dengesini etkileyebilecek yeterli bilgiyi içerebilir.

PİS'in ve özellikle de sorumlulukları Farmakovijilans Sistemi Gereklilikleri, Uygunluğun İzlenmesi ve Farmakovijilans Denetimleri 'nde verilmiştir. Bakanlık bir VTÜ nün sağladığı yarar ve risklerin değerlendirmesine ilişkin her türlü bilgiyi sağlamak FS'nin sorumluluk alanındadır. İzin sonrası güvenlilik çalışmaları, beklenen etkililiğin olmamasına ilişkin gerekli bilgiler ile ilacın kesilme süresinin geçerliliğine ve VTÜ'nün kullanımından kaynaklanan olası çevresel problemlere ait bilgiler de bu kapsamdadır.

PİS, VTÜ'nün pazara sunulduğu ülkelerin yetkili mercilerince uygulamaya konan yasak ve kısıtlamalar ile söz konusu VTÜ'nün yarar-risk dengesinin değerlendirmesini etkileyebilecek her tür bilgiyi haberdar etmekle zorunludur. Konunun değerlendirildiği ve yararlar bağlamında risklerin dikkate alındığı kapsamlı bir raporun en kısa sürede Bakanlığa gönderilmesi ve ayrıca ilgili PGGR'de ele alınması gereklidir.

7.3 Yarar-Risk Değerlendirmesi Esasları

Bir VTÜ‘nün yarar-risk değerlendirmesi, o ürünün genel güvenliliğine ilişkin olarak kullanım amacı ve endikasyonlarına dayanan karmaşık bir süreçtir. Değerlendirme, yarar-risk dengesinin ölçülebilmesi için VTÜ’nün yarar ve risklerini tanımlamalı ve objektif şekilde karşılaştırmalıdır. Sonuca götürecek nedenler eleştirel bir tarzda açıklanmalı ve tartışılmalıdır. Bu amaçla yarar risk dengesinin değerlendirmesinin nasıl gerçekleştirileceği ve sunulacağına ilişkin bir kılavuz oluşturularak yarar-risk analizi için metodoloji geliştirmek ve sistematik ve şeffaf bir yaklaşım sağlamak amaçlanmaktadır.

7.4 Yarar-Risk Dengesinin Geliştirilmesi

PİS, bir VTÜ’nün yarar-risk dengesini ve güvenli kullanımını geliştirmeyi amaçlamalıdır. Yarar-risk dengesi, yararları arttırarak (örneğin, VTÜ ‘nün nasıl en iyi şekilde kullanılacağının izahı yapılarak) ve risk azaltıcı tedbirlerle riskleri minimize ederek (örneğin, özellikle risk altındaki hayvanlarda kullanımın uygun olmadığı gösterilerek, dozu düşürülerek veya kullanım tedbirleri ortaya konularak) bir ürünün yarar-risk dengesini geliştirmeye yönelik tedbirler önerilirken bu önlemlerin, normal kullanım koşullarındaki fizibilitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer dozun düşürülmesi riskin en aza indirgenmesi için bir yöntem olarak düşünülüyorsa dozun düşürülmesinin etkililik üzerinde yaratacağı etki dikkatlice değerlendirilmelidir.

Aşağıda PİS tarafından uygulanması gerekebilecek eylem yönetim türleri verilmektedir:

- Yoğunlaştırılmış farmakovijilans izleme ve izin sonrası güvenlilik çalışmaları,
- Endikasyon, dozaj önerisi, kontrendikasyon, kullanım uyarıları ya da istenmeyen reaksiyon bilgileri ile ürün bilgilerinin diğer kısımlarına ilişkin pazarlama izninin varyasyonu,
- Önemli güvenlik bilgilerinin veterinerler ve diğer sağlık çalışanları ile hayvan sahiplerine doğrudan ulaştırılması (örneğin; mektup, bülten veya elektronik ortam yoluyla),
- Acil Güvenlik Kısıtlamaları: İnsan ve hayvan sağlığı veya çevresel açıdan risk durumu ortaya çıktığında PİS acil güvenlik tedbirleri (kısıtlamaları) alır ve derhal Bakanlığı haberdar eder. Bakanlık bilgiyi aldıktan sonra 24 saat içinde Acil Güvenlik Kısıtlaması kabul edilmiş sayılır. Acil Güvenlik Kısıtlamasının başlamasından sonra en geç 15 gün içinde bu kısıtlamaya uygun olan varyasyon başvurusunun yetkili Bakanlığa yapılması gereklidir. Acil Güvenlik Kısıtlamasının Bakanlık tarafından başlatılması da mümkündür.
- Toplam yarar-risk dengesinin olumsuz olması ve önerilen risk minimizasyonu tedbirlerinin yetersiz görülmesi durumunda VTÜ‘nün pazarlama izninin askıya alınması veya iptali: Veterinerler ve diğer sağlık çalışanları ile hayvan sahipleri/halk uygun şekilde haberdar edilmelidir. Yukarıda açıklanan eylemin, kalite/parti-ilişkili hususlardan dolayı bir VTÜ ‘nün piyasadan çekilmesinden (bunun pazarlama iznine etkisi olmayabileceğinden dolayı) ayırt edilmesi gerekir.

Bu işlemler gönüllü olarak ruhsat sahipleri tarafından gerçekleştirilebilir. Ancak planlanan bu tür tedbirler konusunda erken safhada Bakanlık ile görüşülmelidir.

7.5 İletişim

PİS, farmakovijilans hususlarına ilişkin yetkili merciye daha önce veya eş zamanlı bildirimde bulunmadan kamuya bilgi aktarımında bulunmaz.

Her durumda, PİS bu bilgilerin tarafsız olarak sunulmasını ve yanıltıcı olmamasını sağlar.

Ayrıca bu bilgilerin açıklanmadan önce yetkili merciye inceleme ve onay için sunulması uygun görülmektedir.

KISALTMALAR ve TANIMLAR

TANIM	KISALTMA	AÇIKLAMA
Avrupa Komisyonu	**EC**	Avrupa Komisyonu
Bakanlık		Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Beklenmedik İstenmeyen Reaksiyon		Veteriner tıbbi ürünün doğal, ciddi veya SPC'sinde yer almayan istenmeyen sonuçlarının şekillenmesi durumu
Ciddi İstenmeyen Olay		Bir veteriner tıbbi ürün nedeniyle, önemli ölçüde rahatsızlık veya yetersizlik durumunu şekillenmesi, doğmasal anomali veya defektlerin şekillenmesi veya geçici ya da uzun süreli etkilerinin ortaya çıkması, hayatı tehdit veya ölüm ile sonuçlanan istenmeyen olayların tamamı
Detaylı Farmakovijilans Sistem Tanıtımı	**DFST**	Pazarlama izni sahibinin veteriner tıbbi ürünle ilgili her türlü istenmeyen olayı toplamak ve bildirmek için gerekli vasıtalara sahip olduğunu gösterir sistem tanıtım dokümanlarının tamamı
Farmakovijilans Çalışma Grubu	**FÇG**	Veteriner tıbbi ürünlerin güvenlirliği konusunda tavsiyelerde bulunmak, ürünlerle ilgili riskleri tanımlamak, değerlendirmek ve farmakovijilans ile ilgili faaliyetleri yürüterek yönetimi sağlanmak amacıyla VTÜK bünyesinde oluşturulan grup
Farmakovijilans Denetim Personeli	**FDP**	Veteriner tıbbi ürünlerle ilgili farmakovijilans denetimlerini gerçekleştirmek için görevlendirilmiş personel.
Farmakovijilans Sorumlusu Personel	**FSP**	Pazarlama izni sahibinin farmakovijilansla ilgili yükümlülüklerini yerine getirmek amacıyla istihdam edilen ve Bakanlıktan izinli personel
Uluslararası Ortak Ad	**INN**	Bir veteriner tıbbi ürünün kendisinin veya benzerinin ilk kez uluslararası pazara sunulduğu tarih
İstenmeyen Olay		Bir veteriner tıbbi ürünün, etiket ve kullanma talimatına uygun olarak kullanımı sonucu, hayvanlarda, insanlarda ve çevrede görülen zararlı etkileri veya istenmeyen durum
İstenmeyen Reaksiyon		Hayvanlara hastalıklardan korunma, teşhis veya tedavi amacıyla ya da fiziksel fonksiyonların düzeltilmesi, iyileştirilmesi veyamodifiye edimesi için normal dozlarında kullanıldığında zararlı ve istenmeyen bir reaksiyonun şekillenmesi durumu

Kanun		Veteriner Hizmetleri, Gıda ve Yem Kanunu
Kılavuz		Veteriner Farmakovijilans Kılavuzu
Nitelikli Farmakovijilans Sorumlusu Personel	**NFSP**	Görev alanı içerisinde yer alan tüm eğitim gerekliliklerini tamamlamış personel
Pazarlanma İzni		Bir veteriner tıbbi ürünün Bakanlıkça kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilmesi, ithal edilmesi, piyasaya arzı, depolanması ve uygulanması için verilen izin
Pazarlanma İzni Sahibi	**PİS**	Veteriner tıbbi ürünleri üretme, ithal veya ihraç etme ve piyasaya sunma yetkisine sahip, gerçek veya tüzel kişiler ile kamu kurum ve kuruluşları
Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu	**PGGR**	Belirlenen bir zaman dilimi içerisinde bir veteriner tıbbi ürünle ilgili istenmeyen olay ve farmakovijilans kapsamı içerisinde yer alan diğer konuların Pazarlama İzin sahibi tarafından raporlanması
Pazarlama İzni Sahibi	**PİS**	Veteriner tıbbi ürünleri üretme, ithal veya ihraç etme ve piyasaya sunma yetkisine sahip, gerçek veya tüzel kişiler ile kamu kurum ve kuruluşları
Şüpheli İstenmeyen Reaksiyon		Bir veteriner tıbbi ürünün kullanımı veya maruziyeti nedeniyle şekillenmiş olabileceğinden şüphelenilen istenmeyen olay
Uluslarası Doğum Tarihi	**UDT**	Bir veteriner tıbbi ürünün aynısının veya benzeri bir üretiminin Dünya üzerinde herhangi bir yerde ilk pazarlama izni aldığı tarihi
Ürün Özellikleri Özeti	**SPC**	Bir veteriner tıbbi ürünün adı, bileşimi, farmasötik formu, klinik özellikleri (endikasyonları, dozu, uygulama yolu, kontraendikasyonları, uyarılar), farmakolojik özellikleri, farmasötik özellikleri, (geçimsizlikleri, raf ömrü, saklama koşulları, vs), pazarlama izni sahibine ilişkin bilgilerin kısa bir özeti
Veri Kilit Noktası	**VKN**	Belirli bir PGGR'nin raporlanmasında PGGR'ye dahil olacak verilerin rapora alınmasının kesildiği tarih
Veteriner Tıbbi ürünler Hakkında Yönetmelik	**VTÜHY** veya **Yönetmelik**	Veteriner Tıbbi ürünler Hakkında Yönetmelik
Veteriner Tıbbi Ürün	**VTÜ**	Hayvanlara uygulanmak ya da hayvanlar için kullanılmak amacıyla tüm üretim aşamalarından geçerek kullanıma hazır hâle getirilmiş etkin madde ihtiva eden ürünler ve veteriner biyolojik ürünler
Veteriner Tıbbi Ürün Komisyonu	**VTÜK**	Veteriner tıbbi ürünler ile ilgili bilimsel ve teknik değerlendirmelerde bulunmak üzere oluşturulmuş komisyon

Translated version of regulation

TABLE OF CONTENTS

CHECK IN

1.Veterin Legal Basis and Structure of Pharmacovigilance Physician's Guide

Legal Framework for 2.Farmakovijilans

Duties and Responsibilities of 3rd party

3.1 The Marketing Authorization Holder of

3.2 The Ministry

3.2.1 Duties and Responsibilities of Veterinary Medicinal Products Commission

Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products 3.2.2 Commission Working Group and Task

Responsibility

OWNERS MANUAL FOR PERMISSION MARKETING

1. General Principles

1.1 Legal Obligations of the Marketing Authorization Holder and Pharmacovigilance

Underlying

1.2 The Marketing Authorization Holder (PISA) and the staff responsible for pharmacovigilance (FSP) Duties and Responsibilities

1.2.1 Staff Duties and Responsibilities Responsible for Pharmacovigilance

1.2.2 The Marketing Authorization Holder of Pharmacovigilance Officer and Related Responsibilities

2. Pharmacovigilance System, Compliance Monitoring and Pharmacovigilance Audit

Requirements

2.1 Introduction

2.2 Legal Basis

2.2.1 Duties and Responsibilities of the Marketing Authorization Holder

2.2.2 Duties and Responsibilities of the Ministry of

2.2.3 Pharmacovigilance Inspections

Detailed Description of the Pharmacovigilance System will take place in the Marketing Authorisation Application 2.2.4

Finding the Marketing Authorisation Application 2.2.5 Required a qualified Pharmacovigilance

Responsible Staff (NFSP) for Employment and Adverse Events Reporting

Evidence on the necessary Vehicles

2

2.3 Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DFST)

2.3.1 Detailed Description of a Marketing Authorization Application Place and Detailed Description

Updating

2.3.2 Marketing Authorization Holder and Pharmacovigilance Officer of availability and

Signed Statement Regarding Vehicles for Adverse Events Reporting

2.3.3 Description of a Marketing Authorization Application To Keep DFST "The Elements

a) Responsible for Pharmacovigilance Qualified Personnel (NFSP)

b) Organization

c) Written procedures as documented in application

d) Databases

e) Training

f) Documentation

g) Quality Management System

h) Supporting Documentation

2.4 Monitoring Compliance by Competent Authorities

2.4.1 Pharmacovigilance for Qualified Personnel

Pharmacovigilance 2.4.2 Availability of Data

2.4.3 Benefit-Risk Balance changes in a product's reviews

2.4.4 Expedited Adverse Events Reporting

2.4.5 Periodic Safety Update Reports

2.4.6 Presentation of Security Variation

2.4.7 After Permissions Safety Studies

2.5 Pharmacovigilance Inspections

2.5.1 Performance of Audit

2.5.2 Routine Inspections

2.5.3 Targeted Inspections

2.5.4 Pharmacovigilance System Controls

2.5.5 Product Specific Controls

2.5.6 Demand Control and Reporting

2.5.7 Contract Audit of Structures Containing Links Organizations and Licensing Partners

2.5.8 Pharmacovigilance Audit Procedures

2.5.9 Unannounced Inspection

2.5.10 Audit Reports

2.5.11 Monitoring of Audit Findings

2.5.12 Sharing of Audit Information

2.6 Regulatory Action (Administrative Measures)

3.Risk Management System Requirements

4.İsten not Incident Reporting

4.1 Introduction

4.2 Reporting of Adverse Events

4.2.1 All serious adverse reactions in humans Included Unwanted of Events

Reporting

4.2.2 Outside Turkey unwanted reactions in humans and incoming Square

Transmission of Infectious Agents Include the event of serious and unexpected unwanted

Reporting

4.2.3 Reporting Effectiveness of Proposed Deficit

4.2.4 Off-label (off-label) Reporting of Adverse Events Following User

3

4.3 Requirements for Reporting of Other Pharmacovigilance Issues

4.3.1 Reporting on the Investigation of the Validity of Drug Breakthrough Time

4.3.2 Reporting of Potential Environmental Problems

4.4 Exceptions Reporting

4.4.1 Adverse Events that have been included in the Multiple Species

4.4.2. Not an animal an animal VT Treated with Canal Treatment "Containing the Exposure eat Adverse Events

4.4.3 Parents of exposure in the offspring through Adverse Events

4.4.3.1 Miscarriage or Stillbirth

4.4.3.2 Adverse Events in offspring only

4.4.3.3 Adverse Events in Breeding and Puppies

4.5 Requirements for Adverse Events Reports Information

4.5.1. Minimum Information Requirements for Adverse Events Reports

4.5.2 Marketing Authorization Holder and First Notice Author Information

4.5.3 Animal Information

4.5.4 Suspicious Veterinary Medical Product Information

4.5.5 Treatment Information

4.5.6 Simultaneous Used Other Products

4.5.7 Adverse Events in the animal (s) Info

4.5.8 Other Information

4.5.9 Inspection / Investigation

4.5.10 Assessment of Causality

4.5.11 adverse reactions in humans

4.6 Reporting Time Frames

4.7 Feedback from Other Sources

4.8 Reporting Method

4.9 Signal Detection

5. Periodic Safety Update Reports (PSUR) for Requirements

5.1 Introduction

5.2 General Principles

5.2.1 General Comprehensive Information

5.2.2 Time and Frequency of Periodic Safety Update Reports (Frequency)

5.2.2.1 Presentation of the PSUR s

PGG 5.2.2.2 Reporting Period

5.3 Content of Periodic Safety Update Reports

5.3.1 Marketing Content of Periodic Safety Update Reports for Products

5.3.1.1 Marketing Authorization Holder and Product Information

5.3.1.2 Security Considerations Regarding administrative authority or license holder

Updating the action to be performed

5.3.1.3 Summary of Product PROPERTIES (SPC)

5.3.1.4 Exposure Estimates

5.3.1.5 Prevalence of Adverse Events (Incidence)

5.3.1.6 Data Review

5.3.1.7 Spontaneous Non Notifications

5.3.1.8 Other Information

5.3.1.9 Overall Safety Rating

5.3.1.10 Data Lock Point from then received Important Information

5.3.1.11 PSUR for Leaderboards Templates

5.3.1.12 PSUR Leaderboards

5.3.2 Smoking Periodic Safety Update Reports for Marketed Product Content

5.4 Content and presentation of the Periodic Safety Update Reports in Special Situations

More guidance on

Security 5.4.1 Presentation Documents Related to the Renewal of Marketing Authorisation

5.4.1.1 Bridge PSUR Summary Report

5.4.1.2 Renewal PGG Additional Report

5.4.2 Presentation of PSUR synchronization

5.4.3 Reference Safety Information

6. Permission-Based Companies Post Safety Studies

6.1 Introduction

6.2 Description of Work Safety Permits Post

6.3 Scope of Security Studies and Objectives After Permissions

6.4 Operation Modes

6.5 Implementation of the work

6.6 Relations and Reporting by Ministry

7. General Pharmacovigilance Assessment and safety-related regulatory action

7.1 Introduction

7.2 General Considerations

7.3 Benefit-Risk Assessment Principles

7.4 Development of Benefit-Risk Balance

7.5 Contact

Abbreviations

ATTACHMENTS

Adverse Feedback Form for Veterinary Medicinal Products 1-Marketing Authorisation Holders

Adverse Feedback Form for Veterinary Medicinal Products 2-Health Workers

3-Marketing Adverse Events Report Form for Permit Holder in animals

Incident Report Form 4-Unwanted Animals Country for Marketing Authorization Holder of the secondary

5-Marketing Adverse Events Reports on Form people to Permit Holder

5

CHECK IN

1.Veterin Pharmacovigilance Physician's Legal Guide

Basis and Structure

Pharmaco, World Health Organization, by determining the origin of the undesirable effects of medicinal products and other problems, the evaluation was defined as the scientific activities relating to the identification and prevention. Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human policy (BTI) as well as the Veterinary Medicinal Products (VTI) has also to be considered valid.

Date 01.11.2013 and numbered 28525 published in the Official Gazette on Veterinary Medicinal Products Regulations Amending the Regulation as amended by the date 24.12.2011 and numbered 28152 published in the Official Journal of Veterinary Medicinal Products of the Regulation on (VTÜHY) II. Marketing of the Department of Permit Procedures under the title (Article 8 / f) Sales Permits under Document and Pharmacovigilance Specialist title (article 17), Veterinary Biological Products for Marketing Authorisation Certificate under Grant of title (article 18 / b) VTÜHY with substances "in VI. The items in the compartment (56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65), but the principles expressed in Pharmacovigilance; especially 58 "Article 2" paragraph in this Regulation (VTÜHY) by making reference to the need to publish the Pharmacovigilance Guide, Pharmacovigilance Officer Personnel (FSP) is reported to carry out their work in accordance with the provisions of this Guide.

This Guide Republic of Turkey produced within the borders of VTI "which was imported into the country produced abroad with s and domestic allowed to sell VTI" s home or secondary countries or Turkey, "the non-permitted, but VTÜHY" the 5 "scope of Article importation, manufacture or otovaksin to allow the use of the products are subject to domestic veterinary pharmacovigilance. So this Guide, Marketing Authorisation Holders (WASTE) and the Ministry of requirements in this area, procedures, brings together the roles and activities.

Which will be located in the manual "unwanted reaction", "serious adverse reaction", "unwanted reaction in humans" and "unexpected adverse reaction" as concepts are described in the Definitions and

Abbreviations section. Throughout the manual, "Adverse Events" if the term generally referring to is not made legal commonalities "suspected adverse reaction" is used instead of expression.

This manual internationally accepted terminology of the European Commission (EC) has been shown to be compatible with the medical terminology care.

This is all kinds of manual changing and evolving all the scientific data regulations are intended to be updated and revised regularly in the light http://www.tarim.gov.tr/sayfalar/mevzuat be published on the Ministry website.

6

Legal Framework for 2.Farmakovijilans

The legal framework for pharmacovigilance of veterinary medicinal products in the Republic of Turkey; 13.06.2010 date and 27610 in the Official Gazette published Veterinary Services, Plant Health, Food and Feed Law, 24/12/2011 date and Regulation on published Veterinary Medicinal Products in the 28152 Official Gazette and 01.11.2013 date and 28525 numbered Official Gazette enacted Veterinary is determined by the Regulation Amending the Regulation on Medicinal Products.

Pharmacovigilance obligations at home, including those who have registered before the date of 24.12.2011 produced VT "All VTI permitted s imported into the country produced abroad and with the domestic sales" s with Turkey, "the non-permitted, but VTÜHY" the 5 "import covered by Article is also valid for the products to allow them autovaccine production or use.

VTI 's suspected adverse reactions associated with the collection of statements of the parties, compilation and creation of a pharmacovigilance system with the necessary permission marketing evaluation and obligations related to the management VTÜHY "of the VI. Located Pharmacovigilance is defined under section title. All parties undertake to ensure that all information on the obligations and responsibilities contained in the pharmacovigilance activities must be shared between the Ministry and FILTHY.

Ministry maximize the level of use of existing resources within the country and to protect the public health, all VTU "of the parties in the development of a pharmacovigilance system to ensure success to a high standard s will allow them to continued cooperation. In this case, as it requires an intensive exchange of information between the Ministry and FILTHY, avoid duplication, and the protection of privacy and the system also requires a number of procedures in ensuring the quality of the data.

3. Duties and Responsibilities of the Parties

3.1 The Marketing Authorization Holder of

That assumed the responsibility and liability and risk management products on the market FILTHY with an appropriate pharmacovigilance system needed to ensure that appropriate measures must be taken to ensure that it has the system.

3.2 The Ministry

The responsibility of the Ministry of VTI "protection of animal health through the evaluation and supervision and assumed this responsibility as well as the promotion of VTI s" s is to prevent problems that may arise from the use of welded on human health. VTI Ministry "s Turkey" is responsible for the scientific assessment of the marketing authorization application. Ministry VTI "information about the benefits-risk balance of s for assessing and collecting creates a pharmacovigilance monitoring system, the product of the tracks with all kinds of control mechanisms security, take appropriate action if needed and FILTHY" s follow up on the compliance with the obligations relating to pharmacovigilance. FILTHY "s risk management system for effective risk control and follow-up regarding the reliability of the product can be sure that they are implemented as needed. The basic scientific studies Commission Ministry of Veterinary Medicinal Products (VTÜK) is carried out by. If a VT of adverse event reports "The Ministry shall take the necessary measures if the benefit-risk ratio indicates changes in the nude.

3.2.1. Duties and Responsibilities of the Commission on Veterinary Medicinal Products

VTÜK Pharmacovigilance Working Group in its structure (FCG) with the help of VT and organized on the basis of the evaluation report "s assessment of the evidence related to the safety concerns associated with forward and are responsible for formulating opinions. Considering the conditions for VTÜK application, he or she VTI 's coordination of surveillance and especially VTI by observing the said application with the coordination and evaluation of the implementation of obligations concerning pharmacovigilance "s prepares recommendations on the necessary measures are to be used safely and effectively. FCG VTÜK on-site in a matter that gets him "to assess the evidence in the support and is responsible for formulating opinions.

Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products 3.2.2 Commission Working Group and Task

Responsibility

Advise on the güvenlirlig FCG veterinary medicinal products in VTÜK structure, effective after specifically allowed for these products and a harmonized risk identification, assessment and investigate adverse reactions to provide management, VTÜK in this context "is to fulfill the tasks given to him, studies by reporting the data obtained as a result of VTÜK "is obliged to eat to offer. FCG in an emergency VTÜK "t have the authority to call a meeting as extraordinary.

Guide to Marketing Authorisation Holders

1. General Principles

1.1 Legal Obligations of the Marketing Authorization Holder and Pharmacovigilance

Underlying

Of the veterinary medicinal product with a marketing authorization (VTI) legal basis for the obligations relating to pharmacovigilance Regulation on Veterinary Medicinal Products (VTÜHY) is located.

1.2 Marketing Authorization Holder and responsible for pharmacovigilance and Staff Duties

Responsibilities

The responsibility of the product on the market WASTE "is to belong to assume the obligations hereunder FILTHY and must have an appropriate pharmacovigilance system to ensure proper action would be necessary. VTI also has a marketing authorization "in accordance with the legislation of the new information on the benefits of the so-risk balance should provide immediately and fully be reported to the Ministry.

A marketing authorization for a stay on the applicant VTI apply "nude dosage for each animal species to be used, repetition frequency and duration, pharmaceutical form, the recommended shelf life of the application method and path, if pharmacovigilance information and measures (VTÜHY Marketing Authorization Procedures 8-f) contains information should be reported to a pharmacovigilance system defined in detail, if necessary together with a risk management system. Furthermore, in order to get DIRTY sales permit, a veterinary pharmacovigilance that employed in charge of document in order to conduct pharmacovigilance activities related to the product (VTÜHK. Article 17, 18 in accordance with) must be submitted to the Ministry. A qualified staff is responsible for pharmacovigilance FILTHY constantly have to employ. Pharmacovigilance Officer (FS) FS is a very important role in defining the roles and responsibilities of the marketing authorization holder in the section "E is expected to be a guide in providing the required support. One person in every aspect of the company for all pharmacovigilance system should be responsible for the final. For this reason, the FSA "would be appropriate to take another job in the company. FSA "s should be responsible for marketing authorization with the production of separate persons responsible for production and quality control in place. No animal products used in food value, may be the same person responsible for pharmacovigilance and Marketing Authorization. FILTHY, for different products, you can assign different FSA "s. Besides the Ministry, in proportion to the number of authorized products sales permit is requested FILTHY "may require the assignment of multiple charge (VTÜHY. Article 17/4). The position of the FSA found that in order to fulfill their duties and responsibilities should be documented in the appropriate qualified personnel with experience in all aspects of pharmacovigilance. If FS is not initially have the qualifications, should be involved in training programs related to the task as soon as possible. FILTHY, commissioned by the FSA "is responsible for the participation in the becoming of qualified and training programs requested by the Ministry for this purpose.

FS "in the name and hours, including all contact information for the fulfillment of uninterrupted business continuity with pharmacovigilance obligations and procedures should be reported to the Ministry mandate. FS "in the event of separation of duty, should be submitted to the Ministry within one month from the date of departure and FILTHY state" s should appoint a new responsible within a month. Otherwise, you will be suspended sales of all products of licenses and permits until a new product will

not be responsible assigned to the placing on the market should be known. He continued to serve the FILTHY Pharmacovigilance Officer with the Ministry documents must declare the beginning of each calendar year (VTÜHY Article 17/6, 7, 8).

1.2.1 Staff Duties and Responsibilities Responsible for Pharmacovigilance

Pharmacovigilance in charge is responsible for the following:

a) WASTE ", including a representative, monitoring the effects of any staff to collect information on all suspected adverse events reported and set up a pharmacovigilance system for assessing and maintaining the required standards,

b) VT "of the benefits and all other information related to risk assessment, information related specifically allowed after safety studies, the validity of the elimination time, the lack of expected efficacy or VTI" including rising potential environmental problems, data from the use of nude all information, Ministry for notification to keep under surveillance the pharmacovigilance system in terms of structure and performance, and especially to provide the above-mentioned system components and processes directly or through monitoring,

c) VTI 's Periodic Safety Update Report (PSUR) and then be allowed, including safety studies, provide the requested information and other necessary documents in a timely manner by the Ministry,

d) during the period after taking permission, constantly carry out an overall assessment of pharmacovigilance,

e) Upon request of the Ministry for assessment related products carried by the benefits or risks, including information pertaining to sales or volume of prescriptions of the product in question, the requested information promptly and to answer fully,

f) the necessary cooperation and coordination with the Ministry.

On the other hand, the FSA stated responsibilities of the size and nature of the pharmacovigilance system, also depending on the number and type of product that has been a marketing authorization, imposes a duty on large scale. Therefore, people with the necessary qualifications and education, but keep some specific tasks under the supervision of the FSA may delegate the responsibility for a part. But in this case, the FSA "should be carried out in the responsibility, FS still Surveillance and all VT" who should continue the monitoring of the safety profile. Such documents should be maintained regarding the devolution process.

FS When not at work must ensure that the fulfillment of all liabilities by a staff with appropriate qualifications.

FS also FILTHY pharmacovigilance audit "should be in contact point or by FILTHY be found in contact by being aware of any audit, preferably also present during the inspection.

Pharmacovigilance Officer of the Marketing Authorization Holder 1.2.2 Related Responsibilities

a) FS "to provide the necessary support, helping to ensure that all tasks and resources required to fulfill the strict sense of responsibility and access to resources and processes with the appropriate communication mechanisms,

b) FS "is a full documentation of all activities and transactions involving this mechanism and FS" ensure that allow any information to be required in order to receive or investigate,

c) FS "in the emerging security concerns and other information related to the assessment of benefit-risk balance to implement mechanisms that you can follow,

(This ongoing or completed clinical studies and FILTHY "in information and VT are within the" information from sources outside FILTHY as including information from other studies to be associated with the reliability of the nude is also included)

d) FS "to provide the necessary competence in the following areas;

1. Promoting harmony in pharmacovigilance systems, maintain and put into practice changes to improve and provide input to the preparation of the regulatory process in the face of the security concerns that arise (eg variations, urgent safety restrictions to notify the public when necessary)

2. To evaluate the potential effects with risks on the pharmacovigilance system and backup to make an emergency plan that includes procedures (for example, the absence of staff, adverse reactions database error, electronic reporting and other hardware or in software error conditions that impact on the data analysis).

2. Pharmacovigilance System, Monitoring and Compliance

Requirements of Pharmacovigilance Audit

2.1 Introduction

VTI 's security related problems depends on fast and effective identification and assessment and early access to full information. This Ministry and FILTHY "s depends on its ability to rapidly necessary procedures for the protection of public and animal health. For this, all parties must fulfill their obligations fully specified in the legislation. Otherwise, failure to comply with pharmacovigilance regulatory obligations may create the potential for serious effects on health.

This section sets out the framework for the monitoring of compliance with pharmacovigilance obligations and pharmacovigilance audit. In the same context, the marketing authorization should be provided in the application, FILTHY "in Advanced Pharmacovigilance System Description (DFST) with a qualified Pharmacovigilance Officer Personnel (NFSP) contains information on the evidence that has the necessary means to employ and that adverse event notification.

2.2 Legal Basis

2.2.1 Duties and Responsibilities of the Marketing Authorization Holder

To assume responsibility for their products on the market FILTHY and liabilities required to be made to ensure proper operation of the Regulation on Veterinary Medicinal Products (VTÜHY article 8 / f) in accordance with, should have an appropriate pharmacovigilance system. According to a staff with adequate qualifications responsible for pharmacovigilance under FILTHY employ in order to establish a permanent and continuous way and pharmacovigilance system (VTÜHY Article 17).

2.2.2 Duties and Responsibilities of the Ministry of

Leave VTI in the Ministry country "s production, marketing, surveillance in all areas with the introduction and take the necessary measures to ensure the safe and effective use of these products, making assessment of products to coordinate the implementation of pharmacovigilance obligations, perform any audit and sanctions for monitoring the application and the law in this regard, is responsible for the enforcement of regulations and instructions.

2.2.3 Pharmacovigilance Inspections

VTI "legal basis for the conduct of pharmacovigilance inspections related to s, 5996 No. of Veterinary Services, Food and Feed Law" in article 12 and VTÜHY "in Article 63, 64, 65" are also revealed.

Detailed Description of the Pharmacovigilance System will take place in the Marketing Authorisation Application 2.2.4

The applicant in the application for marketing authorization, to provide you with DFST the risk management system will be implemented, if necessary, the Ministry definition is required. This Guide, if allowed to maintain contact with the owner DFST request must be submitted in the application file and tackles the help documentation is required to submit to the competent authorities.

2.2.5 Marketing Authorization Application in Pharmacovigilance Officer Personnel (FSP) Employment

And the evidence is that the necessary means for Adverse Events Reporting

The applicant has submitted that he had permission to engage in employment with a FSP document and any disputes arising out of a second outside the country, both within the country must demonstrate that they have the means necessary for adverse event reporting.

2.3 Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DFST)

2.3.1 Detailed Description of a Marketing Authorization Application Place and Detailed Description

Updating

FSP that are employed and FILTHY "DFST containing evidence that has the necessary means for the collection and reporting of adverse events, the marketing authorization should be given to the applicant.

DFST should include an overview provides information about basic elements of the pharmacovigilance system. Organizational arrangements, such as the system of marketing authorization holder issues /

12

Many products have special status in the company's main systems should be noted that in addition to a specific product.

Must be supported by documentation held by DFST company.

DFST "must be made in accordance with the legislation in force updates to the information provided.

2.3.2 Marketing Authorization Holder and the availability and unwanted of Pharmacovigilance Officer

Signed Statement Regarding Vehicles for Event Notification

Applicant / FILTHY should declare that as signed by a qualified staff that operated in the country FS or collection of all kinds of adverse events that may occur in a second country and owned the means necessary for the notification.

2.3.3 be described in a Marketing Authorization Application Required Elements of dfst'n

All FILTHY "s need to have the proper functioning of the pharmacovigilance system. DFST and this list should include the following elements must be configured to be consistent. Furthermore, additional important factors to specific situations should be added.

a) Responsible for Pharmacovigilance Qualified Personnel (NFSP)

Business address and contact information on the marketing authorization application dossier must be found. Companies FS "24 hours to reach a person who had power of attorney by which they can use to guide appropriate by the presence of an open phone number.

b) Organization

The realization of pharmacovigilance activities, especially where major databases compiled by reporting of adverse events and PGG 's prepared to point out the parts of the process to be reported to the competent authorities,

Pharmacovigilance data on which point (s) of identification that can be accessed (adverse events in the PSUR, "including access to s and global pharmacovigilance data)

An overview of the pharmacovigilance departments and organizations, and shows the relationship between them (branches / parent company) is a high-level organizational chart (s) s (Scheme should show the main reporting relationship with management and should clearly indicate the position of the organization responsible for pharmacovigilance.)

Each of the above mentioned organizations / units undertaken by a brief summary of pharmacovigilance activities,

Flow diagram showing the flow of different types and safety reports from different sources (these diagrams reports / information come from sources should be noted that reported by what process until it reaches the competent authorities should be given only where the main process).

c) Written procedures as documented in application

One of the most basic elements of any pharmacovigilance system is that the existing clear and written procedures. The following list is usually specify the issues to be covered by these written procedures. DFST written procedures for which of these topics

should indicate that. However, the procedure itself should not be listed in the title. The procedure may include one or more threads or the complexity of the subject, and depending on the company's organization may have one or more procedures. Various quality control process and is handled in accordance with the review and must be taken to ensure that reflected the relevant procedures.

1-FSA "s work and mandate procedures to be applied in the time that he is on leave

2-The adverse event information on the collection, processing (including data entry and data management), quality control, coding, classification, veterinary examination and reporting

- different types of reports

- Organized data collection schemes (the claimed), unsolicited, clinical studies,

literature

3-The formalization of the report should be provided from different sources.

- Country in or second country, the competent authorities, veterinarians or other health professionals, pet owners, sales and marketing personnel and other employees of the marketing authorization holder, licensed partners, others

- follow-up of cases reported for the missing information and knowledge development and results

- Repeated detection of report

- expedited reporting

- Electronic Reporting

- PSUR (preparation, processing, quality control, inspection, including veterinary inspection and reporting)

4-All VTI "current global pharmacovigilance activities for SMEs

Marketing VTI leave "s safety profile

Signal detection and investigation

Benefit-risk assessment (statement of changes in the benefit-risk balance of the product, reporting and to communicate)

The interaction between 5-safety issues and product defects

6-The Ministry's response to information requests

7-management of urgent safety restrictions and safety variations

8-database and the use and management of other recording system

The internal audit of 9-Pharmacovigilance system (audit)

10-Education

11-Archiving

Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DFST), which should indicate that there are written procedures for processing.

d) Databases

For pharmacovigilance purposes (the compilation of such security reports, expedited reporting, signal detection, access to the global safety information and sharing) a list of important database used and their brief statement about the functional description of the database validation status of the system should be submitted to contain.

14

e) Training

Staff should be trained appropriately to perform activities related to pharmacovigilance considering roles within the company. This is not only working in pharmacovigilance units, but also sales staff or field / clinical research that may take security reports such as that employees or staff can process should include. A brief description and training records must be submitted on the education system, the CV s and should be filed where the job descriptions.

f) Documentation

A brief description of the location of the pharmacovigilance source documents of different types, including archiving arrangements should be provided. Above "Organization" can refer to the organizational chart provided in the subtitle.

g) Quality Management System

Section above summary of the quality management system by making cross-reference to the elements include a description of the scope. Quality control and for reviewing corrective and business related work and documentation, such as the provision of preventive actions should be done with particular emphasis on roles and responsibilities. If necessary, a summary of the responsibility for quality assurance audits to include the inspection of the pharmacovigilance system should be offered a definition of subcontractors.

h) Supporting Documentation

FILTHY, be sure that the force of the pharmacovigilance system and documented. The essential feature of a pharmacovigilance system is documented clearly that this system is properly handling the roles and all parties understood it to be included in the system of mandatory duties and responsibilities and assure to be in the system needs to perform the required changes and the conditions necessary control points provided.

2.4 Compliance by Competent Authorities Monitoring

FILTHY "s response to the questions as a guide to help them fulfill their obligations related to the pharmacovigilance system should be developed for training programs. FILTHY Ministry "s monitors compliance with pharmacovigilance regulatory obligations. There are also exchange information in cases where non-compliance is detected and appropriate regulatory procedures as necessary. Also in case of violation of the regulations in force under the Act carries penalties. Are set out below outlines how to monitor compliance form. In this context, is different from the compliance audit activity monitoring related activities are carried out for an initial or follow-up for as separate or control. Deficiencies identified during monitoring compliance may lead to an audit request. Ministry, FILTHY "s is a pharmacovigilance system in place with DFST" y, procedures and safety reports examining in detail and make sure that by the pharmacovigilance inspections.

15

2.4.1 Pharmacovigilance for Qualified Personnel (NFSP)

Maintains a list of countries within the ministry responsible for pharmacovigilance. This list includes business address and contact information.

Pharmacovigilance 2.4.2 Availability of Data

Pharmacovigilance data compiled by the Ministry of FILTHY be accessed at least one point in pursuing the case (made to evaluate the DFST performing such audits).

2.4.3 Benefit-Risk Balance changes in a product's reviews

FILTHY "Any one of the main responsibilities of the balance of risks and benefits that occur in the product change is promptly report to the Ministry. Could pose a serious threat to human and animal

health at the slightest negligence will be made in this regard. Such notice any changes related to lapses in the application of sanctions by reason of evidence Ministry.

2.4.4 Expedited Adverse Events Reporting

Accelerated reporting requirements for adverse events "Adverse Events Reporting" is included under. Unsuitable conditions relating to expedited reporting may include;

1 No reporting to be done,

2 reporting delay (ie more than 15 days notice)

3 Low quality report submission (especially evidence of this, if the individual case shows that the company resulting from the lack of follow-up)

Methods are provided that can be used by the Ministry during monitoring of compliance AmAlArInIn expedited reporting of adverse events following:

a-no reporting yet to determine the status FILTHY "monitoring adverse event reports received from s by comparison with those from other sources

b-Late taken by FILTHY information reporting and monitoring to determine the period between the notification to the Ministry

c-Report of monitoring of quality (low conviction that the quality of the reports brought to notice FILTHY "are the result of the examination of follow-up procedure.)

d-PSUR reporting to determine the missing "s control

E-Permits looking after safety studies and reports on the serious nature of the animal related to the control of the final report and the reaction of people to provide the notification within 15 days

f-Control in FILTHY "revised in selecting a sample of the report in the database. In this way, data quality assessment is confirmed the appropriateness of the procedures for monitoring whether the relevant report and sent dispatched.

2.4.5 Periodic Safety Update Reports

PSUR "s NASTY" s review of the safety profile of the product and the "Summary of Product Characteristics" (SPC) and is a very important pharmacovigilance documents that allow them to make sure that the current of the other product information. In addition, these documents constitute a valuable source of data for the Ministry of pharmacovigilance.

Below PSUR "s possible non-compliance situations are mentioned below:

Failure a- Presentation: PSUR "s not submitted at all, right outside the specified time period or be available outside the framework of the presentation period does not restart if necessary.

b to be in the wrong format the document: is not compatible with the requirements for the Periodic Safety Update Reports Reports

c Periodic Safety Update Reports for Requirements "heading in the requested information, in particular the lack of content of the information in this section in the report: security regarding regulatory competent authorities and allow updating of the holder provided the transaction, the SPC changes, medical products exposed animals (including sales volumes and treatment numbers), PGRI ranking list

d low-quality reports: Adverse events of insufficient documentation or the individual report based on the ranking list of individual cases (cases) a full assessment of the inadequate for the realization of the information presented in the section covering the study of history, evaluation missing of new safety signals across the safety information section or not considered at all, wrong Failure to emphasize the use, non-use of standard veterinary terminology

e since the last PSUR reported the SPC also made unauthorized changes

f- previous demands of the ministry (eg, close monitoring of specific safety issues) to provide a PSUR not met.

2.4.6 Presentation of Security Variation

As well as to respond to the Department's requests for information, while variations in the provision of security; the urgency of the issue varies, depending on the potential impact on society and animal health. Ministry, FILTHY "are the safety variations to have a delivery period expressly provided for requests and request to be appropriate to the complexity and urgency of the matter this time and FILTHY as required in this regard" will liaise with s. FILTHY "s non-compliance shall be considered as variations in the application of the present time.

2.4.7 After Permissions Safety Studies

Permits will be formed after the signal will occur due to safety and the safety studies are required to determine the risks and benefits of changes in the balance. Therefore, accelerated reporting and call the function as this and the final report submitted to the Ministry has an important role in the protection of society and animal health. Appropriate protocols that allow you to post in the Ministry prior to the initiation of the safety study examines carefully. The Ministry will also check whether the rapid transmission of reports of adverse events associated with this work and search and follow the presentation of the final study report.

2.5 Pharmacovigilance Inspections

Ministry, FILTHY "s pharmacovigilance performs pharmacovigilance inspections to ensure that they fulfill their regulatory obligations. FILTHY suspected non-compliance inspections "are routine as may be targeted to. Supervised audit results

FILTHY "to be reported as routine and will be given the opportunity to explain to him about the audit findings. The results are FILTHY "It will be used to help improve the enforcement of compliance will be a support for the measures. This planning and implementation of audit conducted according to routine programs or risk analysis criteria.

2.5.1 Performance of Audit

5996 No. of Veterinary Services, Food and Feed Law "12" th and VTÜHY "The 63, 64, 65" within the scope of the Article, the Ministry VTI "all regarding ren conduct of pharmacovigilance inspections.

2.5.2 Routine Inspections

Routine inspections are carried out by the Ministry. The Ministry is expected to meet the needs of the audit program and routine inspections performed based on the repetition basis. Ministry audit activities authorized in this regard Pharmacovigilance Audit Staff (FDP) performs the trick. The focus of this audit FILTHY "are related to the authorized legal products (editor) staff in hand in order to fulfill their obligations to determine the appropriateness of the system and the physical environment. Routine inspection of a specific VT or VT is more "may be requested to do so by selecting the nude sampling. In this case the information is tracked to specific examples, and FILTHY verified by various processes "in the pharmacovigilance system and ensure that the process of realistic evidence that comply with legal obligations.

The Ministry is in the intention to perform a routine inspection on request or when the required time period mentioned above, the results of this audit VTÜK "either or submitted to the appropriate assessment bodies. These audits may be requested specifically by VTÜK.

If a FILTHY never before pharmacovigilance audit review, the Ministry take the product from the date the permit holder to perform a system check first to market within 4 years and demand reporting. In cases where the system before re-audit inspection carried out at regular intervals. The timing of the initial inspections and subsequent inspections is determined based on the risk analysis criteria.

These controls, the nature of the product, use the degree of potential risk will have on public and animal health and the permit holder, such as the amount of product that we have in the market (see: Targeted Inspections) are prioritized based on risk factors. This program would be separate from any targeted control, but if you can meet the needs of targeted audits conducted a routine inspection, depending on the scope to be made under this program.

2.5.3 Targeted Inspections

When targeted inspections triggers noticed and decided it was the right action requires the implementation of audit can be carried out by the Ministry.

Appeared to be of one or more of the following aspects can lead to targeted control.

 a product safety or actual cases of non-compliance, such as the emergence of non-audit triggers associated with specific concerns, such as:

18

Permission is unaudited previously the owner of a-

to yield a product of the market has allowed for the first time b-

c Allow the owner of a merger or other recently buying / receiving process have spent

Having made major changes to the system with the permission d-

 major problems identified below are associated with specific concerns, such as a product's safety or actual non-compliance is established as the audit triggers;

Permission is given by a- period have been identified and proposed follow-up measures or non-fulfillment of certain obligations or execution is the delay for the monitoring of product safety,

b expedited reporting or periodic reporting that the delays,

c Incomplete reporting on,

d- Periodic Safety Update Report on incomplete or poor quality (PSUR) submission,

e report or other information sources in the presence of inconsistency,

a change in the risk-benefit balance of f Goods,

g- not delivered the change in the risk-benefit balance,

experience gained in previous audits of h- auditor

i- information from other authorities,

j There is insufficient to meet the demand of the transactions related to information from the Ministry or the time these demands have not been met,

Ministry k product information or withdrawal without informing the Ministry not enough,

l- realization of any other reason deemed necessary by the Ministry.

The examples given above and other issues can trigger a targeted pharmacovigilance inspection. However, the presence of a trigger does not always lead to an audit carried out.

2.5.4 Pharmacovigilance System Controls

Such control systems, personnel and physical environment of conformity and is designed to examine the fulfillment of their obligations relating to pharmacovigilance. In this control product used as an example to test the system. This may be routine or targeted.

2.5.5 Product Specific Controls

Such inspections specifically focuses on a particular product and are usually made because of a detected trigger targeted control.

2.5.6 Demand Control and Reporting

Inspection demands created by the audit department of the Ministry. These demands VTÜK "to accept what is offered and accepted FDP" is performed on behalf of the Ministry by s.

2.5.7 Contract Audit of Structures Containing Links Organizations and Licensing Partners

All Parties involved in a portion or all of the FILTHY with or on behalf of pharmacovigilance activities, the permit holder in respect of the adequacy of support can be checked for compliance with pharmacovigilance obligations to be proven. But here FILTHY related deficiencies identified in the audit will be conducted and does not eliminate the responsibility on the FSA.

2.5.8 Pharmacovigilance Audit Procedures

Procedures for checking the FDP and Pharmacovigilance Pharmacovigilance Working Group (FCG) is prepared together with representatives and updated with the Ministerial approval.

2.5.9 Unannounced Inspection

The majority of the audit may be necessary to carry out unannounced inspections by or at the last minute in some cases BEEN PERFORMED by giving notice in advance.

2.5.10 Audit Reports

Every control, according to a predetermined format (according to the manual), resulting in a prepared audit report. The audit report VTÜK "and FILTHY or" e are delivered.

2.5.11 Monitoring of Audit Findings

Results in a mismatch control (s) to correct this mismatch is detected and if the permit holder must prepare an action plan to prevent recurrence. FILTHY "can also be requested to provide the evidence report and if necessary the progress and completion of the necessary action plans. In addition, a follow-up audit is also done to determine the appropriate progress and the success of the action plan.

2.5.12 Sharing of Audit Information

Ministry VTÜK, especially Pharmacovigilance Working Group (FCG) and Pharmacovigilance Audit Staff of (FDP) through audit procedures regarding the sharing of information they generate and output.

2.6 Regulatory Action (Administrative Measures)

Ministry of pharmaceutical legislation in accordance with legislation to put the application for the protection of public and animal health and NASTY "that are entitled to ensure compliance with pharmacovigilance obligations. If there is non-compliance with pharmacovigilance regulatory obligations incident / case is decided on the basis of need. Measures to be taken vary depending on the potential adverse effects on the inappropriateness of public and animal health. However, not every instance of impropriety can cause a sanction applied and appropriate measures taken by the Ministry. In addition, penalties and procedures regarding the implementation of these sanctions law and is carried out with regulation decisions.

The audit results in pharmacovigilance legislation mismatch is detected, the following administrative measures can be taken.

a-Training and Facilitation

FILTHY informed of non-compliance and you are advised to address.

b-Supervision:

Mismatch detected permit holders may be re-inspected to determine whether removal of such non-compliance.

C-Note:

To remind pharmacovigilance regulatory obligations to the permit holder Ministry

way may issue a formal warning.

d-permission to publish the owner:

The Ministry may publish a list of permit holders or persistently showing serious mismatch

E-urgent safety restriction:

Procedure according to the relevant regulations by the Ministry.

f the variation of marketing authorization:

The Ministry will take action according to the legislation on the subject.

g-suspension of the marketing authorization:

The Ministry will take action according to the legislation on the subject.

cancellation of hi-marketing authorization:

The Ministry will take action according to the legislation on the subject.

3. Risk Management System Requirements

Application / Marketing Authorisation Holders Ministry is obliged to provide a risk management system definition. Risk management system to identify risks relating to medicinal products, identification, prevention, and is a series of pharmacovigilance activities and interventions aimed at minimizing includes an assessment of the effectiveness of these activities and interventions.

Allow Given the order, VTI "The collective knowledge about the safety of u is known to be relatively limited. This product represents the limited pre-clinical and clinical development for use in the target animal (animal number, age, sex, etc.) are due to many causes, including. Risk for sub-populations potentially much more affected than the general population, but may be determined on the product for clinical use.

A VTI "had permission is given, the specified indication (s) in the risk / benefit of the population of the target date has been given permission balance, practitioners, consumed by animals as food consumption and whether there is a positive for the environment. However, given the first marketing authorization for all of the real or potential risks can be determined yet.

The planning of pharmacovigilance activities, if allowed to be improved if more data before and after the specific issues identified by product basis of pharmacological principles.

Risk management, as distinct from risk assessment, risk assessment, and VT "of the quality, safety (including environmental safety) and will be monitored taking into account other relevant factors, such as ensuring the effectiveness of policies is defined as the process of comparing alternatives. If necessary, risk management, risk reduction measures should include.

By the Ministry, FILTHY "for users and application owners, legislation in line with a single medicinal product or a series to be put into practice for medicinal products for risk management system to identify, nor that he would do so also will prepare a procedure and explained how it is presented to the Ministry of such a risk management system .

This Guide permission / reference medicinal product within the scope of the Guidelines will apply to the risk management system for defining the requirements of the owner aims to provide guidance on how they perform. The guide also describes how a Risk Management Plan will be presented in the form of risk management systems.

4.İsten not Incident Reporting

4.1 Introduction

FILTHY "s take recording adverse events related to leave a VTI, obligations related to report 24.12.2011 date and 28152 Official Gazette published in the Veterinary Medicinal Products Regulation on and 11.01.2013 date and 28525 numbered published in the Official Gazette Veterinary Medicinal Products About been identified in the Regulation Amending the Regulation. Must be reported within 15 days (expedited reporting) there is a broader statement in this section of the Guide to adverse events.

Summary of Product Characteristics (SPC) "What and / or are used in accordance with the conditions determined by the laws in force in order to commercialize the product or you use all allowed VTI" s veterinarian with regard to adverse events should be reported from other health care workers and other sources. Only a statement of adverse events detected by reviewing the published scientific literature on the worldwide increase in the rate of death or severe symptoms or would normally be considered a serious adverse event rates exceed the expected production losses. But the food value of individual animals (chicken, fish and animals in the food value, such as bees statistical basis) are considered and evaluated as a single death or severe symptoms and serious adverse events.

4.2.1 Include all serious adverse reactions in the event of unwanted people

Reporting

FILTHY, and his statement made has occurred or serious adverse events and reactions of the people in all reasonably expected to be within the knowledge of the animal should get registered and must report. This reporting, and as soon as 15 days after receiving the information in no way made to the Ministry to pass.

It should be noted that serious adverse events must be submitted to the PSUR with all other aspects of pharmacovigilance.

4.2.2 Outside Turkey unwanted reactions in humans and incoming Square

Transmission of Infectious Agents also included, of serious and unexpected unwanted event

Reporting

FILTHY, VTI "are associated with the use occurring outside the country and he has notice or all serious and unexpected adverse events in and are expected to animals within the knowledge of the reasonably is bound to report adverse reactions, and the transmission of suspected infectious agents in humans. These reports may be limited by the short duration and can in no way be taken after the information is made not to exceed 15 days and the minimum information that may form the first notification of adverse events reported.

4.2.3 Reporting Effectiveness of Proposed Deficit

Lack of expected efficacy leave a VT "of the SPC in an animal" is also specified and defined as the inability to clearly demonstrate the effectiveness of expected it properly after use.

The lack of expected efficacy is important in the first place was due to a series of quality problems is clearly possible to identify. However, the reporting of issues related to quality should be made accordingly. Receipt of the expected lack of effectiveness suspend or withdraw the marketing authorization should be known why it is seen as. The important point to keep in mind is a product benefit-risk balance. Lack of effectiveness suspicious notifications must be registered by the Ministry responsible for pharmacovigilance and should be reported as adverse events in all structures.

4.2.4 Off-label (off-label) use of Adverse Events Following

Reporting

VTI "SPC, including the outside of the objective and must be serious misconduct" had improperly used VTI "s is defined as the off-label use. FILTHY obliged to collect the information of adverse events occur due to non-use of their veterinary medicinal products with all the relevant indications. Indication non-notification of adverse events arising from the use, clinical symptoms, treatment and as much as possible about the results should be monitored regularly to ensure accurate information.

In such off-label for a product not authorized adverse events arising from the use / for use in signs, SPC "or may be formed as a result of the use of different doses than those specified in the prospectus.

Such notices, VTI "recorded by the Ministry received nude FS as well as other adverse events should be reported.

23

4.3 Requirements for Reporting of Other Pharmacovigilance Issues

4.3.1 Reporting on the Investigation of the Validity of Drug Breakthrough Time

In the collected milk, which edelirk tested for antibiotics, veterinarians and farmers to detect VT residues, food residues laboratory analysis which follows the regular terms and food producers (such as slaughterhouses and dairy), conducts residue monitoring program in food of animal origin by public or private institutions specific VT "of the recommended drug excretion process during which followed, if the tissue of animals with food value treated or identified in food products derived from them are determined VT residues above the maximum residue level this information, you can create doubt on the validity of drug excretion time and thus examine and is required to report to the Ministry.

Such reports should be addressed in the relevant PSUR. However VTI regarding this statement "in some specific cases, such as in nude pose significant doubt on the appropriateness of the recommended breakthrough process this statement are recorded and promptly reported to the Ministry.

This report must include the following details:

a- The source of the report,

b- VT and active ingredient (s) content,

c- Marketing authorization number and serial number, if any,

d- application path

The washout period of e-applied products

Use f- history

g- residue to determine the date,

h- detected residue level,

i- Case of the place,

j species in which the case has been seen,

The analysis method used in the determination of k Ruins,

other information necessary for the detailed evaluation l- Case

The steps taken to examine the issue of m- marketing authorization holder

4.3.2 Reporting of Potential Environmental Problems

Of animals, non-target species and other animals, humans, a VT is located in, and plant environment "ate exposure is suspected to state a potential environmental problems from negatively affected by (VT with an animal channel without an animal treated in treatment" adverse events, including the e exposure). VT is a "dubious environmental issues relating to eat all kinds of exposure should be recorded as soon as notified by FILTHY. One potential problem to be recorded by FILTHY and minimum requirements needed to be reported to the Ministry are as follows:

a- Place

b Includes animals and plants

c nature of the suspected environmental problems

d suspicious item (s)

Potential environmental issues arising from the use of VT reports on PGG "should also be considered. However, in certain specific cases, VT must immediately be reported to the Ministry of the potential environmental problems related to more environmental damage to prevent the formation and benefit-risk balance of the assessment.

24

4.4 Exceptions Reporting

4.4.1 Adverse Events including Multiple Type

If more than one said species to be included in the same adverse event reports should be presented separately for each type, but it should be noted that this report is associated. This applies also to cases where an animal species or an animal, including more human.

4.4.2 Non-Treated Treatment An animal with an animal Channel vtü to

Containing Exposure Adverse Events

If you treat an animal to another animal in the non-treatment adverse events occur (even though of a different kind) are presented in a single report for the animals that live only if adverse events occurred as a result of exposure. In this case, in which the animal (or animal species) on the dose data clearly show that treatment must be made to a brief description. In addition, the application of the relevant details of the affected animals should reflect the way in which roads were exposed to it. For example, if the oral route is in contact with licking the treated and untreated animals has been via dermal contact via cutaneous route in question is concerned.

4.4.3 Parents of exposure in the offspring through Adverse Events

4.4.3.1 Miscarriage or Stillbirth

Presented a report only includes animals associated with parents and parents with information about the details.

4.4.3.2 Adverse Events in offspring only

If a puppy parent affected by adverse events (eg malformation) presented a report on the spent solely with cubs. If appropriate information includes the number of offspring of animals that react in multiple births. Dosage information for the specified parent and which is treated to be a brief description of the background. In the case history of the herd treated for determining the rate at which the affected adults includes information about the number of animals. This is particularly important in cases of suspected lack of efficacy.

4.4.3.3 Adverse Events in Breeding and Puppies

Home of pregnancy, the fetus / fetus following administration of a VTR, which results in intrauterine exposure and offspring of a parent or presented in a single report on the situation in the main and kittens that have more adverse events. Ananda information to be recorded are those of animals. Number of animals are recorded as the treatment is an animal. The reaction shows that the number of offspring and cases have occurred in the history of intra-uterine exposure (in the past) is specified. The clinical term used to describe adverse events, where both mother Experience should include clinical signs observed in the offspring. Congenital nature of the adverse events should be given separately. If the death occurs in any child or parent report is presented as an accelerated report.

Need to 4.5 Adverse Events Reports Information

Required Minimum Information for 4.5.1 Adverse Events Reports

WASTE when said recordable event, both provided by notifying both obtained from the scope of the case comprising at least the minimum criteria to evaluate all data should be recorded. Also FILTHY, to achieve a comprehensive information should be followed as much as possible adverse events from hands on their products. All associated clinical information as well as to facilitate full details including the assessment provided by FILTHY exhibit particularly important as far as possible. As first reported by the reporter, using his original words and / or phrases reports should be submitted preserved.

New information was not available during the preparation of the first report should be prepared in follow-up reports by FILTHY. An adverse event notification is considered to be reportable if it contains at least the minimum information set out below. This information, whether serious or not, in humans or animals in the country or outside the occurrence of the difference is recorded by all adverse events regardless FILTHY and reported in accordance with the Ministry.

Minimum information for adverse event reports:

1. Source ID: Whenever possible, includes the name and address of the first to notice

2. Animal's Profile: Species, sex, age.

3. Sick People of information: gender, age or adult / child.

Gender in both types of reports and / or age is not known, this should be stated.

4. Related VTI (name and mumara the marketing authorization)

5. Adverse events information

For adverse events with a due date for the reporting deadline for the submission of the report is the reference point when taking the minimum information.

4.5.2 Marketing Authorization Holder and First Notice Author Information

a. Report submitted by the name of the employee NASTY

b. The address of the workers engaged in transmission, telephone and fax numbers

c. DIRTY "in the report reference number of the

d. DIRTY "in the date of receipt of the notification by any staff

email address. The source of the report (eg, spontaneous, after the permit or clinical safety studies

of the work)

f. The first statement that the information (name, address, profession and area of expertise if information)

g. Notice countries (countries where cases occurred)

4.5.3 Animal Information

The number of animals in a-Treatment

b-indication animal (s) Specifications

* Type

* Type

* Gender

* Age (days / weeks / months / years)

* Weight (in kilograms

26

4.5.4 Suspicious Veterinary Medical Product Information

1.Product name (s)

2.Onayl scientific name (s) or the International Common Name (INN)

3.Pazarl renovation permit number

4.Farmasötik Shape

5.Ser (lot) number

6.Ser expiry date of

7.Depol Game information

4.5.5 Treatment Information

1.VT 'means to the people (such as pet owner, veterinarian, etc.).

Treatment rationale, including the Round 2 NEW

3.Veril treatment dose (and, if necessary frequency / frequency)

4.Uygul pathway

5.Başlangıç Date

6.Bitiş date and / or duration of treatment

7.Uygul renovation and the time elapsed between the adverse effects

8.İsten effects after smoking measures taken (eg VTI "Removing the treatment, dose reduction)

9.VT of "concern; adverse events occurred after discontinuation of the drug after adverse effects

Once again improved initiated by adverse drug effects repeat status

occur if / if other adverse events reported with the following information / events:

a. Earlier this product and animal (s) about the history of the treatment of s

b. Adverse reaction (s) for the identification of

c. Unwanted reaction and any method used in the treatment of VT "outcome comprising

4.5.6 Simultaneous Used Other Products

Adverse events should be submitted before medical applications if all relevant, if any. This is also non-prescription medicinal products, magistral (ex tempore) includes preparations and medicated feed, if any. Magisterial (ex tempore) the information component of the case, all the formulas that preparations should be individually specified.

For each drug treatment:

1.Product name (s)

2.Onayl scientific name (s) or INN

3.Pazarl renovation permit number

4.Farmasötik shape

5.Ser (lot) number

6.Ser expiry date of

7.Depol Game information

Simultaneously used other product (s) related to the application information:

1.VT 'means to the people (such as pet owner, veterinarian, etc.).

2.Veril treatment dose (and, if necessary frequency / frequency)

3.Uygul pathway

4.Başlangıç Date

5.Bitiş date and / or duration of treatment

6.Dig related information

27

4.5.7 Adverse Events in the animal (s) Info

Case history (Case narrative) is very important and known all relevant clinical and animal characteristics, exposure, or otherwise notified if treatment details, adverse event (s) and then the course should include information related to such adverse event identification.

Identification of adverse events; diagnosis, outcome and other products and support or disprove the nature of the relationship between adverse reactions (that may be used to determine whether there is a causal relationship between the product and the adverse reactions) should include all the information. Lecture, presented in a logical time sequence, preferably in chronological order a complete and comprehensive "case report" function must be seen. Abbreviations and acronyms should be avoided by the use of.

1 adverse event (s), location and severity (intensity) identification of the clinical symptoms of

2. The date of onset of adverse events

3. The end date or duration of adverse events

4. The specific treatment applied in the face of adverse events observed

5. The number of animals showing signs of

6. The number of animals death occurred

7. information on the cessation of the use of the product comes along unwanted reactions

(All kinds of apparent effect resulting from the cessation of the use of the article)

8. If available, the following information must be submitted:

Treatment outcome sequel to the number of animals to continue life

Treatment outcome improved the number of animals

4.5.8 Other Information

To facilitate the evaluation of trends in allergy cases, such as the impact of changes in current eating habits or animal production parameters, all relevant information must be provided.

Medicated premixes prepared in case of participating in animal feed or to cause adverse events in humans and should be investigated without delay and medicated feed premixes.

In addition to the standard reporting information and examination of some additional factors that need to be reported.

Important additional information is as follows;

- Medicinal oath composition (medicated premixes (s) is particularly important),
- content level of active substance premix,
- milling (s) of operation,
- possibility of cross-contamination,
- estimated dosage applied to each target animal (if possible)

In addition to feed additives, can also be important information when available.

4.5.9 Inspection / Investigation

Fatal cases are put forward the cause of death and serious adverse event that connection (causality) is interpreted. Post-mortem findings and laboratory results of these tests if you are offered. Also DIRTY "in the appropriate case study explaining the nature of any analysis summary of product samples are available.

28

4.5.10 causality assessment

FILTHY "suspicious VTI's s" (s) and reporting on the current adverse events that they think that there is a causal relationship between commenting and ratings indicate the criteria they use when required.

Causality assessment is performed using the ABO system. According to this system of five categories of causality can be selected:

- Category: Possible
- Category B: possible
- She Category: Unclassified / can not be assessed (the events of the available information is insufficient to draw conclusions)
- O1 Category: Unknown (but that precluded a result of certain factors not entirely a product of the relationship can not be considered as events)
- N Category: unlikely relationship with the product

The following factors should be taken into account in the assessment of causality:

1. associative connection; in terms of time (the clinical history, repeated VTI

eliminate exposure after application and again includes exposure)

in terms of anatomical portions.

2. Pharmacological description, blood levels of drug-related other information

3. The presence of characteristic clinical or pathological events

4. exclude other causes

5. In case the notification is accurate and reliable data

6. The development of an unwanted event VT "quantitative measurement of the degree of contribution to the nude (dose-effect relationship)

Review of "A" category (likely) to be included;

It is advisable to ensure compliance with all of the following minimum criteria:

a. VTI "to have a reasonable relationship in terms of time between the onset and duration of the adverse events reported with the use of nude required.

b. The identification of clinical events, the product should keep each other with pharmacology and toxicology at least to the extent known or should be consistent logic.

c. Another case of causal explanation is equally logical (s) should not be. (If the suggested explanations like this, they valid? What is the degree of precision?). Especially that found in other VT evaluation "s simultaneous use (and possible interactions) with intervening disease should be considered.

In cases not provided any of the criteria listed above (to contradict the data or due to lack of information), this report is no longer just "B" (possible), "N" (not likely), "O1" (unclear) or "O" (not classifiable / can not be assessed) can be classified as.

Evaluation of the "B" category (possible) to be included;

VT "of the causality, which could lead to the defined adverse events possible and reasonable to be one of the all-cause, but about the data" A "to be included in the category does not satisfy the necessary criteria are recommended to apply it.

The evaluation "O" category (unclassified / can not be assessed), including

to be;

To make a causality assessment of adverse events related to the absence of reliable data or insufficient cases that should be mentioned.

Review of "O1" category (uncertain) to be included;

Cases is to remove obstacles, but other factors can not be ignored entirely the result of a VT relationship should be concerned.

Assessment "N" category (unlikely) to be included;

Adverse event that there is an alternative explanation that is associated with a VT of the absence of sufficient information to prove beyond reasonable doubt is required.

4.5.11 adverse reactions in humans

VT in humans "are any undesirable event that occurs on, whether in connection with the treatment of an animal VTI wants" through the use of nude or the environment must be notified in accordance with're Manual shall occur following exposure. Such minimum information necessary for the report "Information For Adverse Events Reports" are summarized under the heading.

FILTHY "s for each adverse reactions in humans, to make a full assessment must take into account the effort to provide information in the article below. Events in people without symptoms are recorded but not forwarded to the Ministry.

Case history (Case narrative) is very important and all known issues, about how the formation of exposure (eg, m during accidental or routine use?), About the degree of exposure (eg injecting owned or bouncing volume quantity), adverse event (s) I of course know about any other medical and support the relationship between VT and should include information on adverse reactions or refute attribute. Lecture, within a reasonable time and preferably presented in chronological order as a complete and comprehensive "case report" function must be seen. Abbreviations and acronyms should be avoided by the use of.

Information that will help to make a complete evaluation is given below:

1. Patient identification

2. Gender

3. Date of birth or age or adult / child

4. VTI "the status or profession of the person you are dealing with eating exposure, for example; veterinarians, farm workers, pet owners, etc.

5. VT "of the used or VTI (s) had exposure history

6. People adverse reactions in history

7. Product information: Product name, marketing authorization number, the active ingredient information

(This information is exposed in all patients with VTE event "must be submitted to s.)

8. The nature of the exposure; for example, inhalation, injection, ingestion or dermal route and duration of exposure information, including

9. adverse reactions in people, including clinical symptoms and signs described

10. The outcome of the adverse reactions in people, eg the degree of improvement required to specific treatment

11. If the application were the medical doctor (or the Poisons Information Centre)

name, address, telephone number, information

30

12. WASTE related adverse reactions seen in person "in the conclusions / comments

13 Animals and medical application data, e.g. the route of administration, the application area,

Number of the treated animal species

14. If adverse reactions seen in person FILTHY "to the person from another one by

and constitute a legal violation if it is reported to obtain certain personal data about this person

If the statement on the status of meat (veterinarians, pharmacists or other health care personnel, etc.),

name and contact information.

4.6 Reporting Time Frames

FILTHY, must submit notifications as soon as adverse events should be reported on an expedited basis and shall not exceed 15 days of receipt in any form.

FILTHY "be aware of the date on which a notification of minimum information should be considered as day zero.

4.7 Feedback from Other Sources

If FILTHY "s from other sources other than those mentioned above, such as the printing press or other media, to achieve the minimum information that make up this event is aware of the adverse event reporting, and should undertake initiatives to make the necessary follow-up.

4.8 Reporting Method

VTI 's as stated in the reports of adverse events associated with the Guide of the forms by the person concerned in this Manual crop is done by editing the appropriate way.

4.9 Signal Detection

One of VT from pharmacovigilance purposes "are the identification of new safety signals related to the use of. A signal from an adverse event with VTI, has not been sufficiently documented unknown or previously reported information should be considered as a possible causal relationship.

Specific VT and perform regular scans and analysis of adverse events in a predetermined time period for a particular animal species in the examples given below and in some cases may lead to the identification of potential signal:

a. Increase in the number of adverse events observed during short periods

b. In certain clinical signs often, saving the increase compared with the expected frequency for these symptoms

c. Emphasis on new clinical symptoms of unspecified

d. Suspected to be a potential impact on the public and the animal health

email address. In the case where an increase in the number of adverse events, take precautions

for such evidence of "normal" to clarify whether acceptable

for research is required.

In cases where there is signal for specific clinical symptoms and the number of registered other clinical symptoms for VTE related to the number of citations of these clinical signs or different VT "will be useful to compare it with the number of the same clinical manifestations registered to s.

5. Requirements for Periodic Safety Update Reports

5.1 Introduction

A Periodic Safety Update Report (PSUR), a VTR aims to "the safety of nude worldwide experience to be presented to the Ministry in a set period of time after the update permission.

In this period, FILTHY "s, the VTU along with a brief and summary information of all adverse events" of new or changing the benefit-risk balance of pharmacovigilance information nudes are expected to present a critical assessment in the light. This assessment needs to be made whether further investigation and / or SPC or other product information is important to determine whether or not changes.

Each PSUR "a data lock point of the reporting period (data Cut-Off Date) is defined. Data Lock Point (TIN) a particular PSUR "the data will be eating, including the receipt of the report refers to the date that the

cut. On this date PSUR "with extracts taken for subsequent examination and storage of data on people to write. More information about TINs arrangement is provided in the following sections.

VTI "a PSUR, regardless of whether the marketed marketed nude" should apply to the submission. (Even if a product is not marketed permission is required to submit a PSUR permission of the owner.) However, in some specific cases, an abbreviated PGG seen enough.

5.2 General Principles

5.2.1 General Comprehensive Information

WASTE (s), leave all the VTI (s) PSUR (s in), or a second in the country of all adverse events to occur in the country must provide detailed information to take place.

PSUR (s) The main focus of the relevant PSUR "presentation of new or changing safety data received during the period covered by the should be the analysis and evaluation, which is the more research or SPC" also constitutes the basis for the conclusion that it is necessary changes.

For this purpose, PGG examinations taken at the time period following notification of adverse events / case history should include information related to:

a. In the country, including the literature or in humans and animals that occur in a second country and FILTHY "all adverse events reported to be spontaneous,

b. Ministry or by the competent authority of the latter country's NASTY "transmitted to all adverse events

c. Any suspected transmission of infectious agents through the VT

d. After permission from serious or non-serious adverse event reports of safety studies

email address. Any information obtained in the validation of the potential environmental problems caused by the product or washout period under normal conditions of use

f. Off-label usage of any information obtained from the investigation of associated adverse events,

g. The lack of any information about the expected effectiveness; Particularly VT used in the treatment of conditions potentially fatal "s (such as antibiotics or vaccines) it may indicate a serious danger of lack of expected effectiveness and may cause a safety concern in this regard certain other VTI s regarding

h. Previously the Ministry requested, closely related to the monitoring data of all kinds

5.2.2 Time and Frequency of Periodic Safety Update Reports (Frequency)

5.2.2.1 Presentation of PSURs

WASTE "is not put forward as a condition for the delivery of e marketing authorization, a PSUR allowed if the request for a medicinal product immediately or after the granting of marketing authorization until the placing on the market must be submitted to the Ministry at least one prepared six months.

PSUR (s) immediately upon request after the first market supply, and in the ordinary course should be presented in the following time intervals:

- every six months for the first two years,
- annually following two years,
- In the fifth year of the renewal of the marketing authorization After that time,

The next PSUR "s are reported every five years with permit renewal application. These reports include the scientific or risk assessment reports on the product's benefits.

If for any reason the Ministry by special request as promptly came a PSUR submission FILTHY, PSUR, depending on the urgency of the matter "should contact the Ministry to decide on the date of the offer.

After obtaining a permit, even if not marketed VTI FILTHY "in products placed on the market until six months intervals PSUR (s) are required to submit. When this information placed on the market agreed date approaching PSUR "had to be reflected.

When the product is placed on the market, this time covering the PSUR, the product will be available prior to the placing on the market in the first 6 months PSUR "s are considered to be the last one.

In the light of the experience gained from the veterinary pharmacovigilance studies, PSUR (s) may change if deemed necessary by the Ministry of reporting frequency. However, PGG to leave a VT by NASTY (s) if such an application request for a change in the desired frequency must be supported by valid reasons.

PGG 5.2.2.2 Reporting Period

Each PSUR last PSUR "which should include the period since and TIN" must be presented within 60 days. Gaps in data and should be avoided conflict.

TIN (s), a VT "of the marketing license date or the product of the International Birth Date (UDT same or included in VICH for a similar product to the world the date of the first marketing authorization in any country) or the EU Harmonised Birth Date (for PSUR reviews business venture is included in the division VTI (s) EU harmonized birth date) should be adjusted accordingly.

33

5.3 Content of Periodic Safety Update Reports

Both the scope VTÜHY in force, both of which received marketing authorization within the scope of the previous legislation, VT (s) for PGG (s) must be duly pen.

A PSUR "details on how the structure of the" Content of Periodic Safety Update Report-Marketing Products "is given under. Not made in an abbreviated PGG adverse event notification for non-marketed products are considered to be sufficient (see. "Marketing Smoking Content of Periodic Safety Update Reports for Products").

5.3.1 Marketing Content of Periodic Safety Update Reports for Products

Marketing VT (s) for PGG (s) must meet the following format and content:

5.3.1.1 Marketing Authorization Holder and Product Information

Each PSUR should include:

i) DIRTY "in the name

ii) VT "of the name (s)

iii) marketing authorization number (s) s

iv) If the procedure number

v) VTI "reputation izintarih of Marketing / PSUR-delivery cycle start date

vi) PSUR "of the period covered by

vii) the product's country market takes place on the first date, that date; for nationally authorized products

refers to the date on which the market for the first time the product is first exhibited in any country.

viii) PSUR "in chronological order (ie after the first 6 months PSUR being given to the first market)

5.3.1.2 Security Considerations Regarding administrative authority or license holder Performed

Updating Actions

PSUR "is covered by the last period since the administrative authority on the causes of security anywhere in the world or the registration holder carried out the action (eg, follow-up measures, specific obligations and variations) coverage should be given the definition indicates the status and history.

SPC "in question is a significant change in the security information contained in statement should be made.

5.3.1.3 Summary of Product Characteristics (SPC)

Related SPC "should be included in the report since it is the final reference. If on security issues in the period covered by the SPC changed significantly this change (g) the nature of PSUR k ", it is

recommended to be described as short and concise. If the evaluation of the safety data SPC "should be disclosed if they anticipate some changes.

Ancient origin, have not gone through inspection VT (s) as is; SPC "prospectus submitted together with a statement where n is not present.

34

5.3.1.4 Exposure Estimates

Sales Volumes

Each PSUR, if in the country in the reporting period and a second VT sold in the country, "nude amount / dose should contain the number. Sales information must be expressed by the presentation of the appropriate form as follows:

- Vaccines number of doses
- Liquid liter
- kilogram of powder
- number of tablet Tablets
- Spray liter or kilogram
- The number of collars Collars
- explode as kilograms
- including the dropping pipette solution, pipette number

Number of Animals Treated

The number of animals should be calculated independently of the treatment, adverse events reported. Calculating the number of dots below the treated animals during a period to be considered:

Some VT (s) for the number of doses sold (single units) is equal to the number of animals treated (eg anthelmintic boli, flea collars). Formulated as Pat VT (s), aerosols, eye / ear such as drugs and other single-dose pipettes and syringes VTI "Each unit of dividing the s for other formulations using mostly animal treatment, considered equal to the number of animals administered per unit number of treatments sold is.

The large number of animals treated for çoğunulug of pharmaceutical veterinary medicinal products will be a function of the following:

Ministry-approved SPC "the treatment regimen indicated (daily dose (mg / kg) x duration of treatment (days) SPC" is also specified a range related to dose and duration of therapy incidence would be

appropriate calculation based on the highest recommended exposure (in other words, the dose treatment The upper limit of the range and / or the long-term treatment). Maximum alternative based on the use of the product known conditions followed by calculation of exposure incidence of assessment can be considered. However, such is required to prove the accuracy of the alternative calculation. Continuous (lifelong) indicated VTI treatment (s) for a standard duration of treatment should be established and justification should be made for each of the given interval.

Amount sold VT

Target population mean weight (kg) (average weight must be justified selected.)

The proposed standard weights are given in the following table. Their use outside of the standard weight, PSUR, including those used for animals not on the list "should be justified.

VT is the value used for the treatment of the estimated number of treated animals is expected to represent the status of use. VT leave for more than one species of animal (s) is very difficult to calculate the exposure of a single species. However VT "using the nudes of the estimated state (sales / type) to estimate the number of animals on a separate treatment is recommended for all types of animals allowed. Additional information to explain how he estimated the proportional distribution of different types of use should be provided.

Immunological VT (s) of the number of animals treated equally acceptable to the total number of doses. The recommended treatment regimen should be considered in all calculations (first courses plus supportive dose).

5.3.1.5 Prevalence of Adverse Events (Incidence)

A PSUR, a number of adverse events reported with VT "must refer to the relationship between the volume nude.

Target animal species that are not recommended or (off-label) adverse reactions occurring spontaneously after each use (A, B, O and O1 included) must be calculated for an overall incidence. For clarity, the permit should not be included after adverse reactions from safety studies.

Additionally, an incidence must be calculated for lack of efficacy in target species recommended after use if necessary.

36

A number of VT (s) is indicated for more than one animal species. In such cases it is known that the incidence of adverse events is quite difficult to calculate for each separate species. However, adverse events expressing the VT of all the animals, in addition to the ratio "Calculation of the ratio for each type based on the use of the predicted condition u (sales / species) is recommended. The calculation of the incidence of adverse reactions FILTHY "s adoption of the following two-step approach is recommended:

Calculation 1 - Adverse Events Following a rate of animals

The first stage, a period during an occurrence of a number of animals sold during that period amount to VT ratio is calculated (A, B, O, O1, N has been assigned a code such as causality reports).

The number of animals observed adverse events during the period

The rate of adverse events seen in animals = _____

The number of doses which are sold during the period

This calculation is based on high data accuracy and a PSUR "can be used reliably to monitor the trends of the other. Previous PSUR "s an issue to occur by an increase in this ratio may indicate the need for a more detailed evaluation of pharmacovigilance data, however.

3-year period covering separated by PSUR s calendar year in sales volumes and adverse events seen in the ratio of the amount of VT made the sale of the year in which the report is related to the number of animals is calculated for each.

Calculation 2 - Incidence

Adverse reactions (A, B or O and O1 including causality code given adverse event reports) the incidence (%), period the total number of animals that react in the reporting period divided by the estimated number of animals treated in is calculated by multiplying by 100.

The number of animals showing reaction of Periods

Incidence X 100% = _ _____

The estimated number of animals treated in the period

This calculation is then O and O1 coded report may be revised to exclude (so that the calculation will be focused on the only possible-likely and B-coded report).

All values used in the calculation of incidence must be justified. VT is the value used to estimate the number of treatments applied to animals "are expected to represent the use of state of the nude should be stated clearly that all the assumptions used in the calculation.

37

5.3.1.6 Data Review

The report PSUR "The adverse events reported in the time period covered by separately analyzing by NASTY (including causality assessment) includes a data mining based.

Table that summarizes the main findings of the analysis of adverse events reported and supported by tables. PSUR including a significant number of adverse event (s) to create summary tables and such serious unexpected reactions, serious unexpected reactions and non-serious unlisted reactions (SPC

"also mentioned) may be useful to prepare in separate tables. Sample tables created on this subject are available.

Data analysis should be structured as follows:

a. Occurring after the indications for use, including non-target species and the lack of effectiveness anticipated events of all target species suspected adverse events

b. Notification of adverse events in humans

c. Other areas of pharmacovigilance

- adverse events after use of non-target species
- VT (s) arising from potential environmental problems in use
- To evaluate the accuracy of the purification process
- any type of infectious agent contamination by a veterinary medicinal product

5.3.1.7 Spontaneous Non Notifications

Other sources (eg allow you to post security studies, published reports of adverse events, such as user experience studies) a narrative summary of the data collected should be included in this section. The data should be analyzed as part of the benefit-risk assessment and must be addressed.

In summary, after permission from the security work during the PSUR period, the notification should include a review of all adverse events that qualify for expedited reporting.

Published and widely accepted during the PSUR VTI "issues reports on adverse events should be included in the annexes to the report s area to scientific articles. Information in this report relating to this article should be about the databases and the literature in this sense should be primarily based products.

In addition, FILTHY "A bibliographical list of that sort of sponsor and adverse events should be included in studies addressing adds.

5.3.1.8 Other Information

VTI (s) names or arising from similar appearance (mixed with another VTI) resulting from errors or prescribing medication errors PGG of adverse events (s) must be reported.

Name of misleading therapeutic connotations expressed as cases of misuse or abuse of the product (abuse of) that may pose a risk. Such abuse arising from incorrect or adverse events PSUR (s) must be reported.

Name of veterinary medicinal product, including those caused by confusion with a summary report of medication errors that occur PSUR "must also be submitted as an attachment.

5.3.1.9 Overall Safety Rating

PSUR of all spam on pharmacovigilance briefly with a summary of the event should be drafted by having to appropriately qualified and presented with an analysis of the data of new and changing pharmacovigilance information products benefit-risk balance in the light must contain a critical evaluation. In addition, there is no further investigation is necessary size and whether you need a change in the SPC information should be clearly stated.

This section should include the following (if you have important information for each of the shortcomings should be noted):

a. Ministry or information relating to transactions made before the security problems caused by the marketing authorization holder and any new information regarding the following:

i) Pre-defined evidence of toxicity or safety concerns

ii) an increase in the frequency of known toxicity or adverse effects expected

iii) Drug Interactions

iv) overdose and related to uses outside of the indications including the treatment for him

adverse events in animals

v) adverse reactions in humans due to the use of the product

vi) Lack of Effectiveness

b. If so, those related to invent names or presentation of veterinary medicinal products, including

including the impact on the safety of prescribing errors / medication errors

c. VTI "made about the validity of the washout period arising from the use of nude

Information on examination

d. VT under normal conditions of use "(s) caused by environmental problems in

email address. That occurred during the period covered by any kind of emergency security issues

Review must meet the following in particular:

1. Safety information that remain in line with the cumulative experience so far, and SPC and SPC or changes in other items of information must specify whether you need to do.

2. You should make the determination whether the examination should further dimension.

3. The recommended action (s) should be clearly stated along with reasons.

Increase in the frequency of known adverse event notification, should be considered as new information on the subject. The increase in reported statement PSUR that "the deal gets possible in which the measure of over-reporting accepted that or this subject quantification to to which method is most accurate is that for a single standard does, FILTHY" are not the details of the methods used is required. Data, whether pointing to a significant change in formation or the safety profile of adverse events and an explanation for such a change (for example, the affected animal species or numbers, affected time) in a report on the subject was suggested not recommended should be had to reach a judgment.

39

5.3.1.10 Data Lock Points received after the Important Information

In this section, since the lock for the examination of the data received by FILTHY important new information reporting takes place. This may include significant new cases or data item may affect the evaluation and interpretation of the present report. The impact on the overall safety assessment of this information should be discussed.

FILTHY should note that the following; TIN "that the data on adverse reactions in people with serious adverse reactions in animals were also obtained after the Ministry" Expedited Reporting Requirements "are reported as described under the subheading.

5.3.1.11 PSUR for Leaderboards Templates

Data analysis The main focus of the PSUR, "taken during the period covered by the new or the presentation of the changing security data analysis should be and evaluation (eg, evidence of previously unidentified toxicity or safety concerns, the increase in the frequency of expected adverse events or known toxicity).

Data analysis, for example, different formulations (dosage form and strength), target species (if the veterinary medicinal product is has izinlendiril to use more than one type), the type of adverse events (serious and non-serious, people, etc. adverse events.) And events in relation to the country of is required to be configured so further.

5.3.1.12 PSUR Leaderboards

Minimum information constitute a reportable adverse event "Required Information for Adverse Events Reports" are listed under the title.

Each individual report (A, B, O, and N coded report O1) are presented in the form of ranking lists.

PSUR security work after the permit expedited reports received during the reporting period are included in the ranking list.

Sort list PGG "should take place in addition to the document (see. Templates for PGG ranking lists) and during the PSUR assessment to make it possible to analyze the data separately, search and sorting in the appropriate format (such as Excel table) should be.

To perform according to the data mining ranking list data, different formulations (dosage forms and strengths), target species (if VT is izinlendiril multiple species), the reaction type (i.e. severe, non-serious, occurred in humans, etc.) and events that had occurred country It is necessary to distinguish by.

standard information to be included in a PSUR ranking list for adverse events seen in animals include:

a) FILTHY report reference number

b) the treatment process (es) in the date (s) / vaccination (s) date (s)

c) VT is used as suggested?

d) history of adverse events

e) treatment process applied to the number of animals

f) Animal species

40

g) Age (s)

h) the number of animals showing reaction (approximately)

i) the number of dead animals

j) Leave other drug used simultaneously, including premixes

products (trade names and active ingredients)

k) including the timing and duration of symptoms / diagnosis presentation

l) FILTHY "the reviews-short, informative description

m) Causality assessment (A, B, O, O1, N code)

All individual adverse event information listed above "PSUR Leaderboards for Templates" ranking list must be submitted in the format given in the subtitle.

standard information to be included in the PGG for adverse reactions occurring due to a vtü use in humans are as follows:

a) FILTHY report reference number

b) Exposure time (s)

c) Meet the reaction onset dates (s)

d) Name (s) and address (to avoid duplication)

e) Job

f) accident / the nature of the exposure

g) Meet the reaction / nature of the symptoms

h) outcome of the reaction in people

i) DIRTY "in reviews-short, informative description

VTI (s) information on the origin of adverse reactions in people "PSUR Leaderboards for Templates" ranking list must be submitted in the format given in the subtitle.

5.3.2 Marketing Smoking Content of Periodic Safety Update Reports for Products

Not placed on the market and yet nowhere distribution also in additional studies (clinical trials, allow you to post security studies), no adverse events (animal or person) unobserved leave VT (s) a short PGG including for only by the elements listed below are considered to be sufficient:

a. VT "of the trade name,

b. VT "of the Marketing Authorization Number,

c. Marketing Authorisation Holder Name and Address,

d. PSUR "in chronological order (eg first 6 months prior to the placing on the market first PSUR)

email address. FILTHY "a statement of responsibility in pharmacovigilance; VTI "that are not released during the nudes of the reporting period, and there no place for distribution, but also in additional studies (clinical trials, allow you to post security studies) associated with any of the adverse events (animal or person) from the date of whether the observed and marketing permission VTI" risks which provides the nude-benefit balance declare that they change.

f. Estimated date for the launch of the first product market

5.4 Content and presentation of the Periodic Safety Update Reports in Special Situations

More guidance on

Security 5.4.1 Presentation Documents Related to the Renewal of Marketing Authorisation

The marketing authorization renewal application documents as a part of safety, FILTHY (s) to prepare a PSUR Summary Report and in need of bridge is also supported by the need to provide the following:

Additional Report a PSUR

Where PSUR submission schedule coincides with the renewal of the calendar with the presentation of a PSUR.

FILTHY, reaching an agreement on the necessary documents discuss the issue of pharmacovigilance information necessary for the renewal application with the Ministry may need.

5.4.1.1 Bridge PSUR Summary Report

In line with the renovation purpose FILTHY "All PGG has been presented in earlier" are required to submit a PSUR Summary Report of the area of the bridge structure. However, a PSUR covering the period since the last renewal permit or "if done with the permit renewal application delivery date will correspond to the same time eliminates the need for bridge Summary Report and related PGG is sufficient. Summary Report to the bridge, which was submitted before PSUR (s) is added to a list of the date of presentation PGG (s) need not be presented in again.

PGG Bridge Summary Report should summarize the previous ones should not contain new data. In addition, the summary report does not contain new data previously presented, respectively PSUR "Bridging the line allows to obtain a terse summary and in this way the current PSUR referring to the administrative authorities and the Ministry" provide a useful overview for SMEs fulfills its purpose. Bridges Summary Report of the format should be the same as the usual PSUR format, but the content is made PGG accompanying or referring to "information in the form of s should be collectively summarized revised.

A Bridge Summary Report, which was submitted before all the PSUR (s) should include also belong to the period covered, as follows:

Introduction (brief description of the purpose of the document specifying the period covered and the related PSUR "s citations)

world marketing authorization status (number of countries where the product received approval)

security-related administrative authority or a summary of actions taken by the owner of a marketing authorization (a comprehensive summary of transactions worldwide)

Pharmacovigilance based on the grounds or in the SPC and package leaflet available in the "Reference Security Information Document" proposed or completed a summary of any changes in the (major changes occurred in all periods)

data covered the period of exposure (estimated total number of the animals exposed to the product) and a summary of the reaction seen in people with a summary of the incidence data

A brief description of the individual reports reveal that the total number presented in PGG series. Generally, the creation of a new ranking list and the summary table is not required. However, an earlier or more PSUR "important security issues have been adequately discussed in the report according to the

type of offers on the subject of adverse events should be given in cases where the differences from the previous summary tables and summary tables should be emphasized. An important point in time where the table

report is generated by changing the active databases are updated. Thus, these tables show the most recent data available at the time they were created. This summary table in the reports / number of events that in the context of individual tables in the PSUR will be accepted, although slightly different, should be offered a general statement explaining these differences.

A summary of the study (after a short summary of the intended important safety work permit)

examination of the veterinary medicinal products associated with the use and lack of washout period, the expected lack of efficacy, adverse events related to the use of off-label and a summary of the information reported on any potential environmental problems

Other information (most recent PSUR "The TIN" uncovered only after the pointing information and important safety data)

General safety assessment and results (only unresolved key issues and methods for the solution of the problem)

In addition; Bridges Summary Report, adopted by the SPC and suggested highlight important differences between the SPC must contain the information.

Latest PSUR "The TIN" length of time to be the renewal application and depending on the amount of safety data PGG Bridge Summary Report may be required to submit a report next addition.

5.4.1.2 Renewal PGG Additional Report

A permit renewal application, Marketing Authorizations Date or the most recently completed PSUR The International Birth Date of the base area of the usual PSUR arise the need for a security update out of the presentation schedule "PSUR ate as an update Additional reports are available.

Renewals an additional report is an independent process, as will not cause any change in the PSUR PSUR submission schedule (s) TIN (s) does not create impact on. Additional content already report following the usual PSUR "will be part of the.

Additional Report, presented the latest PSUR "the TIN with permission from the date of the renewal application 60 days before the date (or the date agreed in the higher administrative authority) among offers a summary of the received data security.

The above is not intended to be done in addition to the report of an analysis derlenl segmentation of the new cases that have been mentioned time information already in their first regular PSUR calendar "in or upon request submitted PSUR" will also take place. Terms and last regular calendar, depending on the

volume of new data obtained from the report or additional report PSUR format or prepared in a simplified sunuşl.

The proposed simplified presentation, the most recent PSUR "which also included the following changes and new information should include the following sections:

- Introduction (a short introduction explaining the purpose of the presentation of the report and the most recent PSUR "Referring)

- changes in the SPC section on pharmacovigilance (PSUR "latest SPC is different from the value" of a copy)

- world major transactions related to the safety of medicinal products throughout the regulatory authorities

- Sort listings and / or summary tables

- Results (briefly known products of the new information and reviewing any impact on the safety profile).

5.4.2 Presentation of PSUR synchronization

PSUR for any VT "can be requested by the Ministry of changes in the presentation period, or may be proposed by FILTHY for marketing approved products. As a result, the frequency may be increased or decreased in the PSUR submission. Marketing authorized product presentations more often identified as a specific condition during a given marketing authorization in the lower frequency but may not always be possible. For any VT at a lower frequency than once in 5 years can not be said PSUR submission.

A change in the proposal as part of the application should provide a reasoned request for amendment if it takes place FILTHY. If accepted the PSUR for gelir.pis become part of the permit conditions "with early offering to shorten the reporting period (for example to ensure the PSUR submission synchronization) is always an extension of a NASTY reporting period possible.However and so if you want a later PSUR submission after permission (that marketing is not possible to leave items) in the current arguments justifying a change in the application but leave bulunacaktır.pazarl VT (s) for the changes to the PSUR presentation was decided considering the national requirements.

New marketing authorization received generic VT (s) or certified check references with izinlendiril VTE (s) also PGG "of 3 years can be done together with the submission of the application for marketing authorization application as a. This kind of products PSUR ", using about the same as the original TIN product" should have had. Also, according to this kind of application status by the Ministry evaluated separately.

5.4.3 Reference Safety Information

PSUR "information recorded in the VTI purpose of the reporting period" u To determine whether it is compatible with the previous safety information and to determine if it needs to amend the product information. Reference information is needed to make this comparison.

Having knowledge of safety practices in a reference document the safety assessment to ensure effective and consistent approach and PGG "with a unique report will be accepted in other parts of the world.

This information is particularly important for PSUR synchronization PSUR assessment initiatives (given above). FILTHY "s, VT offers synchronized PGG (s) SPC" A Basic Safety Data List consisting of a summary of the basic safety section is recommended to prepare.

FILTHY "s PSUR" are in, they should specify the data that is necessary to evaluate the basis of which changes and modifications of this document mentioned above.

44

6. Permission-Based Companies Post Safety Studies

6.1 Introduction

Permits and after the safety studies carried out in accordance with the marketing authorization requirements and permitted VTI "had a safety hazard and are carried out to investigate the pharmaco-epidemiological or clinical studies to define the relationship.

This guide, to any extent, supported and carried out primarily marketed by VTI WASTE (s) permitted in safety-evaluating the safety cover after work. In addition, this guide, VT by NASTY "reçetelenip vtü is nude in the work or any other kind of support that is provided by FILTHY used in clinical practice includes work normally.

The study determined VTI (s) and should be designed on the basis of individual cases for risk. This section describes the basic principles to be applied in various situations.

vtü in field conditions in a specified time interval after administration of the marketing authorization may be required to undertake a continuous surveillance.

Allow a VTI after safety studies "provide additional information regarding the risks and gives u the identification of potential safety issues that may affect the overall benefit-risk ratio of these products.

As a result of demand from the Ministry or FILTHY "itself can provide appropriate risk mitigation measures or risk further investigation and study of the frequency of occurrence. Such studies should be consistent with this guidance.

Allowed after safety studies should be complementary spontaneous reporting programs. Spontaneous reporting program is important for the identification of signals which may indicate a safety problem. However, the spontaneous reporting system does not provide a quantitative risk assessment (for example, the incidence of adverse reactions in a population (frequency) like to). Therefore, to estimate

the relevance of adverse effects identified in the individual reports, without knowing a certain time the number of animals exposed or treated in the period is very difficult. Allow post-safety studies arising from the signal from the spontaneous reporting system, creating a denominator can respond to specific questions.

In time it may be necessary to allow a commitment to post-marketing safety studies allowed. In such a case, the work should be carried out in the SPC light and planning of work, implementation, must comply with the standards available for reporting and archiving.

Allow post-basic question types are discussed in the safety study:

a. Only after a long period of time or longer self-evident that the long-term effects after being hidden,

b. Low-frequency-specific effects can be detected only affects the population at large,

c. In preclinical animal studies, uncertainties related to the clinical significance of the findings observed a harmful,

d. Effectiveness in clinical practice / ineffectiveness to be confirmed

email address. Effectiveness modifiers: concurrent medications, severity of illness, farm conditions, feeding,

45

f. And increase in the frequency or severity of known adverse reactions

g. The safety perspective User

VTI (s) to monitor the resistance, the validity of the washout period or surveillance of potential environmental problems under normal use may also permit the purpose of a post-safety studies.

6.2 Description of Work Safety Permits Post

Allow post-safety studies, carried out in accordance with the marketing authorization requirements and permitted VTI "e are a safety hazard and conducted research to identify the pharmaco-epidemiological or clinical studies.

Allow post-safety studies, marketing VTI (s) for NASTY "held in the sponsorship and the primary objectives are to evaluate the clinical safety studies.

This section of the guide is mainly known as a safety aspects of the investigation and / or the number of animals included in the study product (s) is related to the study will provide important contributions to the safety of existing relevant data.

In addition, new indications, clinical trials exploring new methods or novel combinations of applications are outside the scope of this section.

If a study guide to the suspicion that has entered the scope of this chapter, FILTHY, the Ministry should consult with a designated protocol.

6.3 Scope of Security Studies and Objectives After Permissions

Allowed after safety studies, before the determination of unknown safety issues (forming hypotheses), to investigate the potential hazards (testing the hypothesis to prove a causal relationship) or in order to approve the vtü the expected safety profile in the marketing conditions. These studies determined measure of adverse effects and may be carried out in order to identify the risk factors.

Intended considerations may include:

- Measuring the incidence of undesirable effects in animals used for doubtful VT

- VT comparison of the incidence of undesirable effects in animals used and unused

- doubtful VTI used in animals to determine the risk factors that may be associated with adverse impact development (eg, concurrent drug use, severity of illness, growing conditions, race, age, food, etc.),

- Identifying the risk factors lead to an increase in violence or frequency

- doubtful VTI, related to the elucidation of the biological effects of undesired effect

The behavior should be used depends on the aim and the objects specified in the study protocol. To investigate all kinds of specific safety issues must be specified in the protocol, and these issues must be direct targets of the proposed method.

6.4 Operation Modes

Allow several kinds of possible ways of working can be applied after safety studies,

For Example;

- First, efforts to provide information about the incidence of an active group of affected population (cohort studies)

- usually conducted retrospectively and low cost with a relatively short time in case-control studies for testing the hypothesis,

- Some of group supervision for the examination of the animals with diseases that may be related to the product group,

- Clinical Studies

Separately for each case further guidance is provided by the Ministry.

6.5 Implementation of the work

FILTHY sponsoring the responsibility for the conduct of work "given to this work is performed in accordance with Good Clinical Practice standards.

6.6 Relations and Reporting by Ministry

Permission is sought-after safety studies FILTHY itself or recommended by the Ministry "s draft safety studies should consult with the Ministry at an early stage. Legislation in the works to be carried out and the guide should be considered.

A reasonable time before the starting date of the planned work, the proposed veterinary correspondence into working draft (and situated pet owners and caregivers in the study, including those made by the researchers) and provide the Ministry with other relevant information, is strongly recommended. You can specify the Ministry considers as necessary in the execution of the work, but FILTHY responsibility "will be.

FILTHY, reported that the Ministry should begin to work and at regular intervals and PSUR (s) or the Ministry as well as the requested must submit a report on the progress of the work.

Conducted in animals who requested permission-after content in the progress report for the safety studies are given below. For other types of work agreed with the progress report content Ministry.

i) The following summary table indicating the number of animals:

those determined according to the study,

Access to be viewed,

treated with workplace products

(subject of study) are treated with authorized product

other, including the placebo (control) product (s) and treated with

study (follow-up) who completed or

follow those lost,

unknown whether alive or not alive

deceased.

ii) A table showing the reasons for discontinuation of therapy during the study

iii) individual listing for each cause of death

iv) All of serious adverse effects in animals and requiring expedited reporting

The table of all adverse reactions in humans

v) All of serious adverse effects in animals and requiring expedited reporting

ranking list of all adverse reactions in humans

47

Usually only be located in the progress report data listed above. Other information included in the report should be discussed in advance before the regulatory authority. The Ministry may request additional information after reviewing the report.

Animals are getirilmel serious rather than adverse events reporting requirements for reporting adverse reactions in humans (See .. Adverse Events Reporting and Requirements for Periodic Safety Update Reports) .All non-serious adverse events should be summarized in the final report.

A final report must be submitted to the Ministry of Labour in a predetermined time frame. Final results should be summarized and the final results obtained after the first PSUR "should also be given a summary of all adverse events.

7. General Pharmacovigilance Assessment and safety-

Related Regulatory Actions

7.1 Introduction

FILTHY must follow all relevant information in order to fulfill the following responsibilities:

- ensure regular monitoring of all sources of information to identify potential signal,
- benefit-risk balance in the face of new evidence affecting done to ensure proper operation,
- health professionals and pet owners leave VTI "s about changes regarding

To inform.

7.2 General Considerations

Possible signs of unexpected adverse reactions to changes in the characteristics or in the frequency or severity of expected adverse reactions may occur from any source. Rarely even one unexpected adverse reactions may contain sufficient information to establish that may affect could provide a possible causal relationship and benefit-risk balance may be a signal representative of or suspected VT.

WASTE "and the particular responsibilities of the Pharmacovigilance System Requirements, Compliance Monitoring and Pharmacovigilance Inspections" is given in the. A Ministry VTI provide any information regarding the assessment of the risks and benefits provided by the nude FS "field is the responsibility. Allowed after safety studies, with the necessary information regarding the absence of the expected

effectiveness of the validity period of discontinuation and VT "information on the potential environmental problems caused by the use of the nude is also in this context.

FILTHY, VT "of the market for the country of competent authorities put into practice the ban and said VTI with restrictions" any information which may affect the assessment of the benefits of the-risk balance is obliged to notify. In the evaluation and benefits are taken into account the context of the subject of a comprehensive report soon to be submitted to the Ministry of the risks and also about PSUR "must also be addressed.

48

7.3 Benefit-Risk Assessment Principles

A VT "of the benefit-risk assessment, it is a complex process based on the intended use and indications regarding the overall safety of the product. Assessment of benefit-risk balance for measuring VTI "should identify the benefits and risks of nudes and objective manner is comparative. Why will lead to results should be described in a critical manner and should be discussed. For this purpose, the risk benefit balance of the assessment of how to develop a methodology for establishing guidelines for benefit-risk analysis will be carried out and presented and is intended to provide a systematic and transparent approach.

7.4 Development of Benefit-Risk Balance

FILTHY, a VT "of the benefit-risk balance, and should aim to improve the safe use. Benefit-risk balance, increasing the benefits (eg, VT "of the how making the explanation will be used in the best way) and by minimizing risk with risk mitigation measures (eg, in particular by showing that not suitable for use in animals at risk, putting forward the dose is reduced or precautions for use) of a product measures to improve the benefit-risk balance is recommended that these measures should be considered in the feasibility of the normal conditions of use. If considered as a method to minimize the risk of reducing the impact on the effectiveness of dose lowering the dose should be carefully considered.

Below are actions that may need to be implemented by FILTHY management types:

Intensive monitoring and pharmacovigilance allowed after safety studies,

Indication, dosage recommendations, contraindications, warnings or adverse reactions

variation of the marketing authorization in relation to other parts of the product information and data,

Important safety information for veterinarians and other health professionals with animal owners

Direct communication (eg, letter, or electronically via the newsletter)

Emergency Security Restriction: When human and animal health or environmental aspects of the risk situation arise FILTHY urgent safety measures (restrictions) and immediately gets Ministry informs. Information within 24 hours after receiving the Ministry of Emergency Security Restriction shall be

deemed accepted. Emergency Security of the variation application in accordance with these restrictions within 15 days after the start of the latest restrictions are necessary authority to the Ministry. Be initiated by the Ministry of Emergency Security restrictions are also possible.

the overall benefit-risk balance is negative and the proposed risk minimization measures

if deemed insufficient VTI "suspension or revocation of the marketing authorization of nudes:

Veterinarians and other health professionals with animal owners / public properly informed

should be. The actions described above, the quality / a VT due to the party-related matters "of the nude

withdrawn from the market (because it can not influence the marketing authorization) book

must be.

These operations are carried out on a voluntary basis by the license holders. However, such measures should be planned in consultation with the Ministry at an early stage.

7.5 Contact

FILTHY, the competent authorities relating to pharmacovigilance issues before or simultaneously exist in the transfer of information to the public without notice.

In any case, FILTHY ensures that this information be presented as neutral and misleading.

In addition, the competent authority before the investigation and disclosure of this information is appropriate for submission for approval.