

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 SAHIPLERİ 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) Farmakovijilans Sorumlu Nitelikli Personel (NFSP)
 - b) Organizasyon
 - c) Yazılı Olarak Dokümente 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 Çerçevesi
 - 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 (Frekans)
 - 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 Özellikleri 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 İzin Belgesi Verilmesi başlığı altındaki (madde 18/b) maddeler ile VTÜHY'nin 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 kullanılabilmesi 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 güvenilirliği 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 çağırarak 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 atanmalıdır. 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 bildirim için farmakovijilans sistemini yapı ve performans açısından gözetimi altında bulundurmak ve özellikle yukarıda bahsedilen sistem bileşenlerini ve işlemlerini doğrudan ya da denetleme yoluyla sağlamak,
- 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 bildirimini 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 bildirimini 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 bildirimini 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 bildirim için gereken vasıtalara sahip olduğunu 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 listeye 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

bulduğunu 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 bildirimini, 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 güvenlik 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 konuları 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 dökümanite edildiğinden emin olmalıdır. Bir farmakovijilans sisteminin temel özelliği açık bir biçimde belgelendirilmesidir ki, bu sistemin düzgün şekilde işlenmesini, 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 ihmâl insan ve hayvan sağlığı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturabilir. Bu tür değişiklik bildirimlerindeki ihmâl ile 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 bildirim 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 bildirimlerinin 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 yapıp 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 olmadıkça 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 spesifik bilgiler izlenir ve çeşitli proseslerle doğrulanarak PİS'in farmakovijilans sisteminin işlediğine ve yasal yükümlülüklerine 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 verildiğinde yürütülebilir.

Aşağıda belirtilen hususlardan bir veya daha fazlasının ortaya çıkması 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 yapılırsa 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 güvenilirlik 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 verildiği sırada, VTÜ'nün güvenliği 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 verildiği 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 ilkelere belirlenen ürüne özgü hususlar esas alınırse 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 kullanılın veya kullanılmayın, 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	Menş e	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
<i>Türkiye’de izinli tüm ürünler</i>	<i>Her tür Kaynak</i>	<i>Türkiye Dışında</i>	<i>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</i>	<i>Bakanlığa</i>	<i>15 gün içinde</i>

*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 edilirken, 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 şüphelenilmesi 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 yansıtmaları 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 yalnızca 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 ananınkindir. Muamelede bulunan 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 arz etmektedir. 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 bildirimini 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.

İstenmeyen olay raporları için asgari bilgiler:

1. Kaynağın Kimliği: Mümkün olan her durumda ilk bildirim 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 numarası)
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 bildirim alınma tarihi
- e. Raporun kaynağı (örneğin spontan, izin sonrası güvenlilik çalışmalarından veya klinik çalışmalardan)
- f. İlk bildirim yapanın bilgileri (isim, adres, meslek ve varsa uzmanlık alanı bilgileri)
- g. Bildirim yapılan ülke (vakanın olduğu 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 oluşuktan 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.

Her ilaç tedavisi için:

- 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

Eşzamanlı olarak kullanılan diğer ürün(ler)le ilgili uygulama bilgileri:

- 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 kapsmalıdır. 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. Belirtilerİ 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

Ölümlle 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 řüpheli VTÜ'(ler) ve bildirimde bulunulan istenmeyen olaylar arasında bir nedensel iliřki olduęunu dūřunup dūřunmediklerine dair yorum yapmaları ve deęerlendirmeyi yaparken kullandıkları kriterleri belirtmeleri gereklidir.

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

- **A** Kategorisi: Muhtemel
- **B** Kategorisi: Mūmkūn
- **O** Kategorisi: Sınıflandırılmayan/Değerlendirilemeyen (sonuç çıkarmak için mevcut bilgilerin yetersiz olduğu olaylar)
- **O1** Kategorisi: Belirsiz (bazı faktörlerin sonuca varmayı engellediği ancak bir ürün ilişkisinin tamamıyla yok sayılmayacağı 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 eşit 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" (mūmkūn), "N" (muhtemel olmayan), "O1" (belirsiz) veya "O" (sınıflandırılmaz/değerlendirilemez) şeklinde sınıflandırılabilirler.

Deęerlendirmenin "B" kategorisine (mūmkūn) 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 (sınıflandırılmayan/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.

Tam bir değerlendirme yapmayı sağlayacak bilgiler aşağıda verilmektedir:

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 tanımı
10. Kişide istenmeyen reaksiyonun sonlanması, örn; iyileşme derecesi, gerekli spesifik 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 Çerçevesi

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 dökümanite edilmemiş, muhtemel bir nedensellik ilişkisi ile ilgili raporlanmış bilgi olarak kabul edilmelidir.

Aşağıda 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 şüphelenilmesi
- e. İstenmeyen olayların sayısında bir artış olduğu durumda, gerekli önlemleri almak için bu tür bulguların 'normal' olarak kabul edilip olmadığını netleştirmek açısından araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Belirli klinik belirtiler için sinyal tespit edildiği durumda bu klinik belirtilerin atf 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 güvenilirlik 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 yapıp 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 (lerinin) başlıca odak noktası ilgili PGGR'nin kapsadığı dönem boyunca alınan yeni veya değişen güvenilirlik 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 güvenilirlik 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 aşılardan 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 (Frekans)

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 Uluslararası 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 Uyumlaştırılmış Doğum Tarihine (PGGR değerlendirmeleri için iş bölümü girişimine dahil olan VTÜ (lerin) uyumlaştırılmış 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(lar)ı
- iv) Varsa prosedür numarası
- v) VTÜ'ün Pazarlama İzin Tarihi / 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 değişiklik(ğin)lerin niteliğinin PGGR'de kısa ve öz olarak açıklanması tavsiye edilmektedir. Eğer güvenlik verilerinin değerlendirmesi SPC'de birtakım değişiklikleri öngörüyorsa bunlar açıklanmalıdır.

Eski kaynaklı, incelemiden 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 çoğunluğu 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 popülasyonun 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 alınmalıdır (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 güvenlik 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 hesaplamasının 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 periyot 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).

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

Bu hesaplama doğruluğu yüksek verilere dayanmaktadır ve bir PGGR'den diğerine eğilimleri izlemek için güvenilir olarak kullanılabilir. 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 (%), periyot içinde reaksiyon gösteren hayvanların toplam sayısının raporlama periyodu içinde tedavi uygulanan hayvanların tahmini sayısına bölünerek 100 ile çarpılması ile hesaplanır.

$$\% \text{ İnsidans} = \frac{\text{Periyot içinde reaksiyon gösteren hayvanların sayısı}}{\text{Periyot içinde tedavi uygulanan tahmini hayvan sayısı}} \times 100$$

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 görünümlelerinden 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 güvenilirlik 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

Değerlendirme bilhassa aşağıda verilenleri karşılamalıdır:

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.

• **Hayvanlarda görülen istenmeyen olaylar için bir PGGR'nin sıralama listesinde bulunması gereken standart bilgiler şunlardır:**

- 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 yalnızca 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 içeriğinden 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 üzerinde anlaşılan tarih) arasında alınan güvenlik verilerinin bir özetini sunar.

Yukarıda bahsedilen sürede alınmış olan yeni vaka bilgilerinin derlenmesi 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-epidemiolojik 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.

İzin-sonrası güvenlilik çalışmalarında ele alınan temel soru çeşitleri:

- 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-epidemiolojik 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 getirilmelidir (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 değerlendirilmesinin 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 kullanılacağına ilişkin izah 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 Bakanlıkı haberdar eder. Bakanlık bilgisi alındıktan 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 Bakanlıkı 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’inde yer almayan istenmeyen sonuçlarının şekillenmesi durumu
Ciddi İstenmeyen Olay		Bir veteriner tıbbi ürün nedeniyle, önemli ölçüde rahatsızlık veya yetersizlik durumunu şekillenmesi, doğasal 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 güvenilirliği 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 veya modifiye edilmesi 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 İzni 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
Uluslararası 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