

Handboek Farmacovigilantie

VERSIE: JUNI 2022

AUTEUR: ALETTA DE VRIES

Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
1.1	Doel farmacovigilantie	3
1.2	Reikwijdte farmacovigilantie	3
1.3	Opzet handboek	4
1.4	Doel handboek	4
2	Verzamelen van vermoedelijke bijwerkingen	5
2.1	Vermoedelijke bijwerking.....	5
2.2	Bronnen voor vermoedelijke bijwerkingen.....	6
2.3	Minimale eisen melding	7
2.4	Causaliteitsbeoordeling.....	8
2.5	Checklist	9
3	Signaalmanagement.....	10
3.1	Signaalprioritering	10
3.2	Signaalvalidatie.....	11
3.3	Signaaldetectie	11
3.4	Signaalbeoordeling.....	12
3.5	Checklist	13
4	Rapportage aan de EMA.....	14
4.1	Rapportage van signalen	14
4.2	Jaarlijkse rapportage van signaalbeheerproces	14
4.3	Rapportage aan derde landen.....	15
4.4	Checklist	15
5	Farmacovigilantiesysteem.....	16
5.1	Personeel.....	16
5.2	Kwaliteitsbeheersysteem	17
5.3	Basisdossier (PSMF).....	17
5.4	Checklist	19
6	Communicatie	20
6.1	Checklist	21
Bijlage I	Flowchart farmacovigilantie.....	22
Bijlage II	Checklist farmacovigilantie (compleet).....	23
Bijlage III	Overzicht en inhoud basisdossier (PSMF) (o.b.v. VO 2021/1281, art. 22(2) en (3))	25
Bijlage IV	‘Medically Important’ (MI) VeDDRA-termen	28
Bijlage V	Relevante farmacovigilantiebronnen	29
Bijlage VI	Relevante farmacovigilantie organisaties	30

Bijlage VII	Afkortingen en definities	31
Bijlage VIII	Formulier bijwerkingen melden van het BD.....	34

1 Inleiding

1.1 Doel farmacovigilantie

De Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organisation, WHO) definieert farmacovigilantie (ook wel geneesmiddelenbewaking) als “de wetenschap en activiteiten gerelateerd aan de detectie, beoordeling, inzicht en preventie van bijwerkingen of elke andere mogelijke geneesmiddel-gerelateerde problemen”. Het doel van veterinaire farmacovigilantie is het continu beoordelen van de baten-risicobalans van een diergeneesmiddel, waarbij wordt afgewogen of de baten (diergezondheid en -welzijn) opwegen tegen de mogelijke risico's (volksgezondheid, diergezondheid en -welzijn en het milieu).

Op het moment dat een diergeneesmiddel na toelating op de markt wordt geïntroduceerd, is de kennis daarover vaak nog beperkt. De klinische studies voor de toelating van het diergeneesmiddel worden uitgevoerd met kleinere aantallen dieren, waardoor zeldzame bijwerkingen mogelijk nog niet ontdekt zijn. Daarnaast worden de studies uitgevoerd in een gecontroleerde omgeving of in een veldstudie met weer een relatief klein aantal dieren. Na toelating wordt het diergeneesmiddel gebruikt in grote aantallen patiënten met mogelijk nog andere onderliggende aandoeningen, een therapeutisch plan met verschillende andere diergeneesmiddelen en de mogelijkheid van gebruik in andere diersoorten waarvoor het niet is toegelaten (volgens de zogenaamde cascade). Naast het beoordelen van de baten-risicobalans, is daarom een ander belangrijk doel van veterinaire farmacovigilantie het vergroten van de kennis over een product, wat dierenartsen en houders/eigenaren van dieren in staat stelt het product zo veilig en correct mogelijk te gebruiken.

1.2 Reikwijdte farmacovigilantie

Veterinaire farmacovigilantie is van toepassing op alle geregistreerde diergeneesmiddelen. Een diergeneesmiddel is elke stof of combinatie van stoffen die aan ten minste één van de eigenschappen heeft (VO 2019/6, art. 4(1)):

- a) Hebben van therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren;
- b) Bestemd zijn voor het herstellen, verbeteren of wijzigen van fysiologische functies bij dieren door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te hebben;
- c) Bestemd zijn voor het stellen van een medische diagnose bij dieren;
- d) Bestemd zijn voor euthanasie bij dieren.

Hieronder vallen niet supplementen of instrumenten, supplementen worden bijvoorbeeld geregistreerd en gemonitord volgens de verplichtingen van Verordening (EG) 1821/2003. Alle Nederlands geregistreerde diergeneesmiddelen zijn terug te vinden op de [Diergeneesmiddelen informatiebank](#) van het Bureau Diergeneesmiddelen (BD, onderdeel van het aCBG). Sinds de inwerkingtreding van Verordening (EU) 2019/6, heeft het Europees Medicijn Agentschap (European Medicines Agency, EMA) ook de [Union Product Database](#) (UPD) opgezet. Hierin staan alle diergeneesmiddelen die in een lidstaat van de Europese Unie (EU) zijn geregistreerd.

De wettelijke verplichtingen voor farmacovigilantie van diergeneesmiddelen die zijn toegelaten in Nederland, zijn vastgelegd in Verordening (EU) 2019/6 Hoofdstuk 4, Afdeling 5 (artikel 73 tot en met 81) en Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1281. Aangezien de Europese Verordeningen rechtstreeks van toepassing zijn, is er bijna geen specifieke Nederlandse wetgeving meer over dit onderwerp. Hier is bewust voor gekozen in het kader van harmonisatie van de diergeneesmiddelenwetgeving in de EU. Voor handelsvergunninghouders van homeopathische diergeneesmiddelen gelden dezelfde verplichtingen in het kader van farmacovigilantie als de wetten die gelden voor diergeneesmiddelen

(VO 2019/6, art. 2(5)), net als voor handelsvergunninghouders van diergeneesmiddelen met een vrijstelling voor registratie volgens Verordening (EU) 2019/6, artikel 5 lid 6. De verplichting om aan farmacovigilantie te voldoen is een onlosmakelijk deel van de vergunning om een diergeneesmiddel op de markt te verkopen (de toelating). Het verdient aanbeveling om een vergelijkbare werkwijze te hanteren voor andere veterinaire gezondheidsproducten dan diergeneesmiddelen.

Ondanks de mogelijkheid van verschillende procedures voor het aanvragen van een toelatingsvergunning (nationaal, decentraal, wederzijdse erkenning, centraal) zijn de verplichtingen voor farmacovigilantie voor elk toegelaten diergeneesmiddel (en voor diergeneesmiddelen met een vrijstelling die vallen onder VO 2019/6, art. 5(6)) gelijk.

1.3 Opzet handboek

Voor 28 januari 2022 moest voor elk diergeneesmiddel met bepaalde regelmaat een periodiek veiligheidsrapport (Periodic Safety Update Report, PSUR) worden ingediend. Dit was een periodieke evaluatie van de veiligheid van een diergeneesmiddel. Met inwerkingtreding van Verordening (EU) 2019/6 en Uitvoeringsverordening 2021/1281 op 28 januari 2022, veranderde het farmacovigilantie proces drastisch, aangezien werd gekozen voor een continu signaalbeheerproces. Dit signaalbeheerproces wordt opgedeeld in ten minste signaaldetectie, -prioritering, -validatie, -beoordeling, en de documentatie van de resultaten daarvan (VO 2021/1281, art. 17(1)) en kent een op risico's gebaseerde aanpak. Het handboek zal elk van deze en enkele andere relevante onderdelen kort behandelen in de verschillende hoofdstukken op basis van de Verordening (EU) 2019/6, Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1281 en de richtlijnen (guidelines) voor goede veterinaire farmacovigilantie praktijken (Veterinary Good Pharmacovigilance Practices, VGVP) die zijn opgesteld door de EMA (zie [Bijlage V](#)). In deze richtlijnen is indien nodig aanvullende informatie te vinden over farmacovigilantie. Elk hoofdstuk wordt afgesloten met een checklist waaraan een handelsvergunninghouder moet voldoen voor het in dat hoofdstuk beschreven onderdeel. De complete checklist is ook als bijlage terug te vinden (zie [Bijlage II](#)). Daarnaast bevat het handboek een flowchart om het signaalbeheerproces overzichtelijk te maken (zie [Bijlage I](#)).

1.4 Doel handboek

Dit handboek biedt een handvat voor het uitvoeren van veterinaire farmacovigilantie in de praktijk. Het proces van farmacovigilantie is op een handzame manier omschreven, met verwijzingen naar de oorspronkelijke wetteksten. Ter vergemakkelijking van het actueel houden van dit handboek, wordt het uitsluitend digitaal aangeboden aan de leden van de Fidin. In het kader van transparantie wordt het ook gepubliceerd op de website van de Fidin. Het handboek zal ten minste jaarlijks worden herzien met als doel het actueel te houden.

2 Verzamelen van vermoedelijke bijwerkingen

Zodra een diergeneesmiddel is geregistreerd, zijn de meest voorkomende bijwerkingen vaak bekend door de klinische studies die in het toelatingsproces zijn uitgevoerd en door bestudering van het farmacologisch profiel van de werkzame stof. Echter kunnen hierbij zeldzame bijwerkingen zijn gemist en door gebruik in de praktijk kunnen nieuwe risico's naar boven komen. Door continu monitoren van signalen over vermoedelijke bijwerkingen, kunnen onbekende bijwerkingen alsnog worden opgespoord. Voor het verzamelen van informatie over vermoedelijke bijwerkingen kunnen verschillende bronnen worden gebruikt. De voornaamste is het spontaan melden van bijwerkingen door o.a. dierenartsen. Dit 'spontane meldingssysteem' werd in 1994 in Nederland opgezet, in 2005 zijn de systemen van lidstaten van de EU gekoppeld met de centrale databank voor diergeneesmiddelenbewaking van de EMA (EudraVigilance Veterinary, EVVet) en sinds 2022 is dit systeem verder verbeterd met de inwerkingtreding van Verordening (EU) 2019/6.

2.1 Vermoedelijke bijwerking

Tot een causaal verband is bevestigd tussen een bepaalde gebeurtenis en het toedienen van een diergeneesmiddel, wordt gesproken van een vermoedelijke bijwerking. Het begrip 'bijwerking' is breder dan enkel de onbedoelde effecten bij het dier waarbij het middel is toegediend. De volgende omstandigheden vallen onder het begrip bijwerking (VO 2019/6, art. 73(2)):

- a) Ongewenste reactie op een diergeneesmiddel bij het dier;
- b) Verminderde werking van het diergeneesmiddel;
- c) Milieu-incidenten na toediening van een diergeneesmiddel;
- d) Schadelijke reactie bij de mens na blootstelling aan een diergeneesmiddel;
- e) Overschrijding van de Maximale Residu Limiet (MRL);
- f) Vermoedelijke overdracht van een infectieus agens via een diergeneesmiddel;
- g) Ongewenste reactie op een humaan geneesmiddel dat is toegepast bij het dier.

Voor elk type bijwerking zoals hierboven omschreven, geldt dezelfde procedure wat betreft farmacovigilantie, het is hierbij ook belangrijk dat elke melding op dezelfde manier beoordeeld wordt. Samenvattend is een (vermoedelijke) bijwerking elk onbedoeld effect bij een dier, mens of in het milieu dat optreedt na toepassing van het (dier)geneesmiddel. Hieronder vallen vermoedelijke bijwerkingen na gebruik van het diergeneesmiddel volgens de SPC en na gebruik buiten de in de SPC aangegeven richtlijnen (cascade, off-label) (VO 2021/1281, art. 11). In de wetgeving wordt gesproken van 'vermoedelijke ongewenste effecten', maar gezien de term 'vermoedelijke bijwerking' zeer breed bekend is, wordt deze term in dit handboek als synoniem gebruikt.

Vermoedelijke bijwerkingen kunnen worden gemeld door dierhouders en -eigenaren, hun wordt geadviseerd dit via de behandelend dierenarts te doen om de bruikbaarheid van de melding te vergroten. Dierenartsen zijn verplicht vermoedelijke bijwerkingen te melden (Regeling Diergeneesmiddelen 2022, art 5.1). Dierenartsen zijn enkel verplicht de bijwerkingen te melden die vallen onder a), b), d) en e) uit bovenstaande opsomming, hiervoor is een wettelijk termijn vastgesteld van 15 dagen (Regeling Diergeneesmiddelen 2022, artikel 5.1). Dierenartsen wordt geadviseerd te melden over diergeneesmiddelen bij de handelsvergunninghouder, en mogelijke bijwerkingen op een humaan geneesmiddel dat is toegepast bij een dier te melden bij het BD via het [formulier op hun website](#).

Ook de handelsvergunninghouder van het diergeneesmiddel is verplicht iets met binnenkomende meldingen te doen (VO 2019/6, art. 76(2)), dit gaat om de meldingen van dierenartsen zoals hierboven omschreven en om meldingen van vermoedelijke bijwerkingen uit andere bronnen. De

handelsvergunninghouder dient elke binnenkomende melding uit elke categorie te registreren (VO 2021/1281 art. 12(1)), zolang het voldoet aan de minimale eisen (zie [Hoofdstuk 2.3: Minimale eisen melding](#)). Daarnaast heeft de handelsvergunninghouder ook een inspanningsplicht om meldingen van vermoedelijke bijwerkingen op te volgen, waar dierenartsen deze verplichting niet hebben (VO 2021/1281, art. 12(4)).

2.2 Bronnen voor vermoedelijke bijwerkingen

Het signaalbeheerproces begint met het verzamelen van informatie over vermoedelijke bijwerkingen, hiervoor zijn verschillende bronnen te gebruiken. De VGVP Guideline 'Collection and recording of suspected adverse events for veterinary medicinal products' (EMA/306663/2021) verdeelt meldingen in ongevraagde meldingen en meldingen die uit door de handelsvergunninghouder opgezette studies voortkomen. Hiervan zijn spontane meldingen het belangrijkste, maar ook meldingen uit wetenschappelijke literatuur en surveillance studies na het op de markt brengen zijn belangrijk. De gebruikte procedures worden gedetailleerd omschreven in de PSMF (Pharmacovigilance System Master File) (zie [Hoofdstuk 5.3 Basisdossier \(PSMF\)](#)).

Alle meldingen van vermoedelijke bijwerkingen moeten binnen 30 dagen nadat de melding is gedaan in EVVet worden geregistreerd (VO 2019/6, art. 76(1) en (2)). Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen moeten aan de hand van de juiste VeDDRA-termen (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) worden gerapporteerd in EVVet (EMA/306663/2021). Dit is een lijst met Engelstalige termen opgesteld door de EMA voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen. Door meldingen te verwerken op basis van deze termen, is harmonisatie en standaardisatie van meldingen op nationaal en internationaal niveau mogelijk en is het makkelijker verschillende meldingen te bundelen tot een dataset die als geheel geanalyseerd kan worden. Dit is ook de reden dat nadrukkelijk wordt geadviseerd elke melding in EVVet in het Engels te doen (VO 2021/1281, art 13(2)). De lijst met VeDDRA-termen wordt periodiek herzien en gepubliceerd op de [website van de EMA](#). Op deze site is ook de 'guidance notes on the use of VeDDRA terminology for reporting suspected adverse events in animals and humans' te vinden.

2.2.1 Ongevraagde meldingen

Spontane meldingen vanuit een dierenarts, andere diergeneeskundige medewerker of dierhouder aan de bevoegde autoriteit (in Nederland het BD), de handelsvergunninghouder of een andere organisatie (bijv. de groothandel) zijn de belangrijkste bron van informatie. In deze meldingen wordt een vermoedelijke bijwerking omschreven bij een dier of mens na blootstelling aan één of meerdere diergeneesmiddelen of geneesmiddelen voor humaan gebruik. [Bijlage VIII](#) bevat een link naar het formulier dat het BD gebruikt voor het verzamelen van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, maar handelsvergunninghouders zijn ook vrij een eigen versie op te stellen. Het is hierbij belangrijk dat het formulier tot een kwalitatieve melding leidt en minstens de vier eisen voor een geldige melding uitvraagt (zie [Hoofdstuk 2.3: Minimale eisen melding](#)).

De wetenschappelijke literatuur kan ook nieuwe informatie over vermoedelijke bijwerkingen leveren. Hiervoor wordt ten minste één keer per jaar (voor de deadline van jaarlijkse rapportage in de EVVet) gezocht in relevante databases voor peer-reviewed tijdschriften (VO 2021/1281, art. 13(2) en art. 18(1)). De procedure die hiervoor is opgenomen in de PSMF omschrijft ten minste de gebruikte zoekstrategie incl. gebruikte databases. Er moet ook een procedure zijn zodat vermoedelijke bijwerkingen die toevallig worden opgemerkt in 'non-peer reviewed local journals' zo snel mogelijk bij de juiste persoon terecht komen (EMA/306663/2021), maar er hoeft dus niet actief in deze journals te worden gezocht.

Niet-medische bronnen die meldingen van vermoedelijke bijwerkingen kunnen leveren, zijn voornamelijk internetsites en social media die de handelsvergunninghouder in eigen beheer heeft. Deze moeten ook actief worden gemonitord. De termijn voor registratie in EVVet start namelijk op het moment dat de vermoedelijke bijwerking gepost wordt (en niet vanaf het moment dat de handelsvergunninghouder deze opmerkt). De handelsvergunninghouder kan de website ook inzetten als middel om vermoedelijke bijwerkingen te verzamelen door hier bijvoorbeeld een bijwerkingenformulier of contactgegevens voor het melden te bieden. Als een melding van een vermoedelijke bijwerking wordt gevonden op internetsites buiten eigen beheer, dient de handelsvergunninghouder redelijke inspanning te leveren om de informatie voor de vier minimale eisen voor een geldige melding te achterhalen. Voor internetsites buiten eigen beheer geldt geen verplichting tot monitoren, het gaat hier weer om toevallig gevonden meldingen waarvan bij aantreffen een redelijke inspanning moet worden geleverd om de vier minimale eisen te achterhalen. (EMA/306663/2021)

2.2.2 Meldingen op basis van (surveillance) studies

Na toelating kunnen op verzoek van het BD, de EMA of op initiatief van de handelsvergunninghouder klinische studies of surveillance studies worden uitgevoerd (VO 2019/6, art. 76(3) en (4), VO 2021/1281, art. 15(1)). De studies kunnen om verschillende redenen worden opgezet, bijvoorbeeld om de toelating uit te breiden naar andere doeldieren of indicaties en om mogelijke nieuwe veiligheidsrisico's verder te onderzoeken.

Door de handelsvergunninghouder vrijwillig opgezette studies moeten, zodra zij van start gaan, worden gemeld bij het BD of de EMA (VO 2021/1281, art. 15(2)). Het BD en de EMA stellen elkaar op de hoogte als zij een handelsvergunninghouder verzoeken een surveillance studie op te zetten (VO 2019/6, art. 76(3) en (4)). Het protocol en eindverslag dienen binnen één jaar na voltooiing van de studie te worden ingeleverd bij het BD of de EMA (VO 2021/1281, art. 15(2)) en worden meegenomen in het proces van farmacovigilantie (VO 2019/6, art. 77(1), VO 2021/1281, art. 11). Alle relevante documenten worden opgesteld in 'in de medische wetenschap gangbare taal' (VO 2021/1281, art. 15(6)). Alle gegevens en informatie worden na afronden van de studie opgeslagen en beschikbaar gehouden voor audits en inspecties (VO 2021/1281, art. 15(7)).

2.2.3 Meldingen uit derde landen

Als het diergeneesmiddel ook buiten de EU wordt verkocht, moeten meldingen uit deze landen ook worden meegenomen in het signaalbeheerproces (VO 2021/1281, art. 11). Dit geldt voor meldingen uit alle hierboven genoemde bronnen (spontane meldingen, wetenschappelijke literatuur, niet-medische bronnen en (surveillance) studies). Spontane meldingen uit derde landen dienen ook binnen 30 dagen door de handelsvergunninghouder in EVVet geregistreerd te worden (VO 2019/6, 76(2)), deze komen meestal via de lokale vestiging of distributeur bij de handelsvergunninghouder binnen.

2.3 Minimale eisen melding

Een melding van een vermoedelijke bijwerking van een (dier)geneesmiddel dient tenminste de volgende gegevens te bevatten (VO 2021/1281, art. 12(2), EMA/306663/2021):

- Identificeerbare bron (inclusief landcode melder);
- Kort signalement van betrokken dieren, mensen of omgeving:
 - Diersoort (inclusief "mens" indien van toepassing);
 - Aantal getroffen dieren of individuen;
- Productnamen van (dier)geneesmiddelen;

- Details over de vermoedelijke bijwerking (klinische verschijnselen (inclusief abnormale laboratoriumbevindingen), diagnose of symptomen in geval van een bijwerking bij een mens).

Bij het ontbreken van één of meerdere punten heeft de handelsvergunninghouder een inspanningsplicht, deze gegevens alsnog te achterhalen om een geldige melding te kunnen opnemen in het systeem (VO 2021/1281, art. 12(4)). Daarnaast dient de handelsvergunninghouder de melding op te volgen in het kader van het verkrijgen van aanvullende informatie (bijv. uitslagen aanvullend onderzoek), zodat de kwaliteit van de melding zo hoog mogelijk is voor de beoordeling van de melding en eventuele hieruit volgende signalen (EMA/306663/2021). Als de productnaam niet (volledig) te achterhalen is, wordt de handelsvergunninghouder verzocht de namen van de werkzame stoffen in de databank opgenomen (VO 2021/1281, art. 12(3)).

2.4 Causaliteitsbeoordeling

Een eerste beoordeling van de aanwezigheid van een causaal verband binnen een melding kan worden gedaan met behulp van het ABON-systeem. Dit is een systeem uit oudere wetgeving dat is ontworpen voor het maken van een causaliteitsbeoordeling van individuele meldingen (Eudralex Volume 9B). Ondanks dat dit systeem niet in de huidige wetgeving is opgenomen, wordt het nog steeds als effectief en bruikbaar bevonden door handelsvergunninghouders. De handelsvergunninghouder kan overwegen dit systeem als aanvulling alsnog te gebruiken in het signaalbeheerproces, ook omdat de causaliteitsbeoordeling in sommige derde landen nog wel een verplicht onderdeel is van farmacovigilantie. Het is wel belangrijk hierbij in gedachten te houden dat het BD geen gebruik meer maakt van het ABON-systeem, en zij adviseert de velden hiervoor in EVVet leeg te laten.

Bij gebruik van het ABON-systeem worden verschillende aspecten meegewogen:

- Relatie wat betreft tijd en anatomische locatie van toediening van het diergeneesmiddel
- Farmacologie (kennis over werking van het diergeneesmiddel)
- Evaluatie van klinische en pathologische verschijnselen (= veterinaire klinisch redeneren)
- Uitsluiting van andere oorzaken
- Volledigheid en kwaliteit van de informatie in de melding
- Kwantitatieve meting (dosis-effect relatie)
- Herhaalbaarheid

Vervolgens wordt op basis van bovenstaande punten, één van de volgende categorieën toegekend aan de melding:

- Categorie A: waarschijnlijk
- Categorie B: mogelijk
- Categorie O: niet te classificeren of beoordelen (door gebrek aan informatie)
- Categorie O1: geen uitsluitel (een relatie kan niet worden uitgesloten, maar andere factoren maken het onmogelijk om een conclusie te trekken)
- Categorie N: onwaarschijnlijk veroorzaakt door het diergeneesmiddel

Voor een categorie A beoordeling zou een redelijk verband aanwezig moeten zijn tussen tijd van toediening, tijd van aanvang en duur van de vermoedelijke bijwerking. De vermoedelijke bijwerking zou consistent (of in ieder geval aannemelijk) moeten zijn met de farmacologische en toxicologische eigenschappen van het diergeneesmiddel en er zou geen andere verklaring moeten zijn die net zo aannemelijk is. Als aan één van deze criteria niet kan worden voldaan, krijgt de melding een B, O, O1

of N classificering, waarbij voor een N classificering zonder redelijke twijfel een andere aanwijsbare oorzaak moet zijn.

2.5 Checklist

Verzamelen van vermoedelijke bijwerkingen	JA	NEE
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat spontane meldingen worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat meldingen uit wetenschappelijke literatuur worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat meldingen uit niet-medische bronnen worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat resultaten die relevant zijn voor farmacovigilantie van klinische en surveillance studies na het op de markt brengen worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat meldingen van vermoedelijke bijwerkingen in derde landen worden verzameld?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe binnenkomende meldingen worden verwerkt, gecontroleerd op de aanwezigheid van de vier minimale eisen en indien nodig worden opgevolgd bij de melder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gezorgd dat meldingen binnen 30 dagen worden geregistreerd in EVVet en indien van toepassing worden geregistreerd in de eigen databank?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 Signaalmanagement

Een melding van een vermoedelijke bijwerking is enkel nog een vermoeden van een causaal verband tussen de toediening van een diergeneesmiddel en een bepaalde gebeurtenis. Nadat een melding toegevoegd is aan de bestaande dataset van reeds verzamelde meldingen, wordt nogmaals gecontroleerd of alles klopt en of de melding niet dubbel in EVVet wordt geregistreerd. Vervolgens wordt in een dataset met alle meldingen gekeken met behulp van een algoritme of een signaal wordt gezien (signaaldetectie). Voor elk opkomend signaal wordt vervolgens beoordeeld (signaalbeoordeling) of er sprake is van een causaal verband, of dit gevolgen heeft voor de toelating van het diergeneesmiddel en welke regulatoire acties vereist zijn (bijv. het wijzigen van bijsluiter- en SPC-teksten). Het is hierbij belangrijk om in gedachten te houden dat bij een signaal een nieuw causaal verband nog niet is vastgesteld, en meer onderzoek nodig is voordat kan worden besloten of daadwerkelijk sprake is van een causaal verband tussen het ongewenste effect en het diergeneesmiddel (VO 2021/1281, art. 1(c)). Tijdens het hele signaalbeheerproces moet in de gaten worden gehouden of het signaal dermate ernstig is, dat sneller actie moet worden ondernomen om de veiligheid van het diergeneesmiddel te waarborgen (signaalprioritering).

Voor elk signaal geldt hetzelfde proces van prioritering, -validatie, -detectie en -beoordeling. Het is belangrijk dat elk signaal op dezelfde wijze beoordeeld wordt, ongeacht de bron waar het signaal van afkomstig is. Daarnaast worden de methodologie, reikwijdte en frequentie van elke stap in het signaalbeheerproces worden bepaald op basis van een op risico's gebaseerde aanpak, hierbij wordt rekening gehouden met het type product, hoelang het product op de markt is, de stabiliteit van het diergeneesmiddelenbewakingsprofiel, vastgestelde en potentiële risico's en de behoefte aan aanvullende informatie. De redenen voor de gekozen methodologie, reikwijdte en frequentie worden gedocumenteerd in de PSMF. (VO 2021/1281, art. 17(3))

3.1 Signaalprioritering

Op basis van de impact van de gebeurtenissen in een melding en de mogelijke risico's voor diergezondheid en -welzijn, volksgezondheid en het milieu, worden meldingen en signalen geprioriteerd. Ondanks de positie die signaalprioritering in de flowchart ([Bijlage I](#)) heeft gekregen in dit handboek, is dit een onderdeel van het signaalbeheerproces dat gedurende elke stap moet worden meegewogen. Een hulpmiddel hierbij is het prioriteren op basis van 'Medically Important (MI) terms' volgens de VeDDRA-termen. Termen die worden gezien als 'Medically Important' staan opgesomd in [Bijlage IV](#), maar zijn ook te vinden in Appendix 1 van de VGVP-guideline over 'Signal management' (EMA/522332/2020).

Een andere reden tot prioritering zijn de zogenaamde opkomende veiligheidsrisico's (Emerging Safety Issues, ESI). Deze moeten binnen drie werkdagen gemeld worden in IRIS (het systeem voor signaalmanagement van de EMA) en bij het BD (VO 2019/6, art. 58(10)). Dit zijn gebeurtenissen die urgent aandacht en mogelijk ook urgente maatregelen vereisen, omdat:

- Ze mogelijk een grote impact op de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel of de werkzame stof hebben;
- Meldingen binnenkomen met mogelijk een grote impact op diergezondheid, -welzijn of de volksgezondheid;
- Er mogelijk sprake is van een nieuwe associatie tussen het diergeneesmiddel en het ongewenste effect, of nieuwe aspecten van een reeds bekende associatie (bijv. toename in frequentie, ernst, duur of mortaliteit);
- Er mogelijk een aanwijzing is voor een afwijking in een batch, waarvoor urgente maatregelen noodzakelijk zijn.

Een dergelijke versnelde melding bestaat uit het veiligheidsrisico, bron van de melding(en), plan van aanpak of reeds genomen acties (incl. tijdlijn) en andere op dat moment relevante documenten.

3.2 Signaalvalidatie

Signaalvalidatie zorgt voor het borgen van de kwaliteit van binnenkomende meldingen en opkomende signalen. Een deel van de signaalvalidatie is al uitgevoerd door elke melding te controleren op de aanwezigheid van voldoende informatie (de vier minimale eisen, zie [Hoofdstuk 2.3: Minimale eisen melding](#)). Daarnaast moet de tijdlijn kloppen (bijv. het optreden van de vermoedelijke bijwerking na het toedienen van het diergeneesmiddel), moet het signaal niet gebaseerd zijn op dubbele meldingen en moet het signaal niet al beschreven zijn in de SPC als bijwerking.

3.2.1 Controle op dubbele meldingen

Er moet worden gezorgd dat meldingen niet dubbel in EVVet worden geregistreerd. Alleen de primaire ontvanger van de melding (bevoegde autoriteit of handelsvergunninghouder) heeft toegang tot alle gegevens van de melder, bij doorsturen naar EVVet worden deze gegevens geanonimiseerd in overeenstemming met de privacywetgeving. Ter controle op dubbele meldingen worden van de primaire melder wel de initialen van de voornaam en achternaam en de eerste twee letters van de postcode in doorgestuurde meldingen opgenomen in het beschikbare veld voor de achternaam.

3.3 Signaaldetectie

Individueel beoordeelde en gevalideerde meldingen worden toegevoegd aan de dataset van meldingen voor dat diergeneesmiddel. Op basis van de dataset en met behulp van (statistische) analyses (EudraVigilance gebruikt de Relative Odds Ratio indien het een grote dataset betreft) kunnen vervolgens signalen worden gedetecteerd. Naast EVVet (Data Warehouse) zijn er verschillende andere systemen beschikbaar om meldingen in te verzamelen en vervolgens signaaldetectie uit te voeren. Een handelsvergunninghouder is vrij in zijn keuze voor een signaaldetectiesysteem en database (EMA/522332/2020), zolang deze is opgenomen in de PSMF en aan meldingen en rapportages in EVVet worden voldaan. Afhankelijk van het aantal meldingen dat een handelsvergunninghouder per toegelaten product binnenkrijgt, kan deze ervoor kiezen na elke toegevoegde melding of periodiek een signaaldetectie uit te voeren. Wel dient de handelsvergunninghouder minstens één keer per jaar een signaaldetectie analyse in EVVet uit te voeren (VO 2021/1281, art 17(7)). Dit moet binnen twee maanden voor het indienen van de jaarlijkse rapportage zijn uitgevoerd (zie [Hoofdstuk 4.2 Jaarlijkse rapportage van signaalbeheerproces](#)).

Op basis van verschillende punten wordt een dataset gemaakt waarin per diergeneesmiddel en per doeldier naar mogelijke signalen kan worden gezocht. In een dataset komt een melding omhoog zodra cumulatief vijf meldingen zijn gedaan met de betreffende VeDDRA-term (drie meldingen voor MI VeDDRA-terminen). Vervolgens is de Reporting Odds Ratio (ROR-waarde) een tool die gebruikt kan worden om een signaal te detecteren en prioriteren. Als de minimumwaarde van de 95% confidence interval hoger is dan 1 kleurt deze in de EVVet uitkomst rood, is de ROR hoger dan 2 kleurt dit vakje oranje. Als beide vakjes gekleurd zijn is dit een mogelijk signaal, en moet dit worden geëvalueerd. De ROR-waarde moet beschouwd worden als een hulpmiddel dat kan worden gebruikt in signaaldetectie; er moet ook worden gekeken naar de klinische symptomen die horen bij de onderliggende aandoeningen en farmacokinetiek (bijv. tijdlijn, effect) en -dynamiek van het diergeneesmiddel (bijv. receptor waar de actieve stof aangrijpt). In deze stap wordt eventuele causaliteit ook meegenomen.

Het is belangrijk hierbij te beseffen dat meldingen over koppels (c.q. kuddes, intensieve houderijsystemen) vaak in een enkele spontane melding worden gedaan. Aangezien deze meldingen

over grotere aantallen dieren gaan, is een enkele melding al voldoende om een signaal te genereren; Daarom moet tijdens signaaldetectie per VeDDRA-term het aantal meldingen altijd worden vergeleken met het aantal betrokken dieren. Tevens is het gewenst voor ongewenste effecten in de mens een analyse per geval uit te voeren.

3.4 Signaalbeoordeling

Een signaal dat is opgemerkt, moet vervolgens worden beoordeeld om onderscheid te maken of er sprake is van een verandering van de baten-risicobalans, een nieuw risico of verandering van een bekend risico, of dat er geen verandering is. Hiervoor moet veterinaire klinisch worden geredeneerd met betrekking tot o.a. de tijdslijn (tijd van toediening, tijd van aanvang en eindtijd), evaluatie van de beschikbare data, andere symptomen van onderliggend ziektebeeld en overige medicatie die in dezelfde periode is toegediend (EMA/522332/2020). Het doel van de signaalbeoordeling is het evalueren of de balans tussen de baten en de risico's nog zodanig is, dat de baten opwegen tegen de risico's.

In de signaalbeoordeling moet de incidentie worden meegenomen, zodat eventuele toenames in meldingen van VeDDRA-termen hiertegen kunnen worden afgezet. Deze incidentie wordt berekend door: $\frac{\text{aantal dieren met betreffende vermoedelijke bijwerking} \times 100}{\text{geschatte aantal behandelde dieren}}$ in een bepaalde tijdsspanne. Het geschatte aantal behandelde dieren wordt berekend met de informatie over het verkoopvolume en de factor die iets zegt over het aantal te behandelen dieren per verpakkingsgrootte (VO 2021/1281, art. 14(2)). Het verkoopvolume moet worden ingevoerd in de Union Product Database.

3.4.1 Vervolgstappen na signaalbeoordeling

Afhankelijk van de signaalbeoordeling zijn verschillende vervolgstappen mogelijk:

- Causaal verband en daarmee verandering baten-risicobalans of nieuw risico:
 - Indien opkomend veiligheidsrisico binnen 3 werkdagen melden bij EMA via IRIS en bij BD (zie [Hoofdstuk 3.1 Signaalprioritering](#))
 - Anders binnen 30 kalenderdagen melden bij via IRIS en bij BD (VO 2019/6, art. 81(2)) met een voorstel voor regulatoire maatregelen (bv wijzigen SPC-teksten)
- Beschikbare informatie kan een causaal verband tussen gebruik diergeneesmiddel en gebeurtenis niet bevestigen of uitsluiten, maar aanvullende informatie kan dit veranderen:
 - 'Close monitoring' kan worden toegepast als de beschikbare informatie het causale verband niet kan uitsluiten. In dit geval kan het BD of EMA een hogere frequentie van rapportage opleggen. 'Close monitoring' kan alleen worden gestopt na een gedetailleerde toelichting. Ook 'close monitoring' moet worden geregistreerd bij de EMA in IRIS.
 - Surveillance studie opzetten om het signaal verder te onderzoeken (zie 'surveillance studies' onder [Hoofdstuk 2.2 Bronnen voor vermoedelijke bijwerkingen, voorziene meldingen](#))
- Het gedetecteerde signaal blijkt na analyse toch geen signaal:
 - Het potentiële signaal is beoordeeld (geëvalueerd) waarna het verworpen is en het signaalbeheerproces verder gaat. Het signaal kan heropend worden, mocht in de toekomst nieuwe relevante informatie beschikbaar komen.
 - Het signaal moet in IRIS worden geregistreerd voor de jaarlijkse rapportage (EMA/522332/2021)

3.4.2 Terugroepactie

Als een gevonden signaal betrekking heeft op één of meer specifieke batches, of als op een andere manier een kwaliteitsfout in een batch wordt gevonden dat een risico vormt voor diergezondheid of volksgezondheid, moet een terugroepactie worden overwogen. Terugroepacties zijn mogelijk op niveau van groothandel, dierenarts en eindgebruiker, afhankelijk van de ernst van het risico.

Terugroepacties vallen wettelijk onder Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1248 artikel 32. Omdat deze uitvoeringsverordening betrekking heeft op goede distributie praktijken van diergeneesmiddelen (GDP), valt een terugroepactie slechts deels onder farmacovigilantie. Als in het kader van farmacovigilantie een probleem met een batch wordt opgemerkt, maakt de verantwoordelijke persoon voor farmacovigilantie (Qualified Person responsible for Pharmacovigilance, QPPV) de beslissing tot een terugroepactie. Deze beslissing wordt gemaakt op basis van het risico voor diergezondheid, -welzijn en volksgezondheid, de ernst van het kwaliteitsdefect, de impact op de markt en de oorzaak van het defect. Hierna licht de QPPV de verantwoordelijk persoon voor goede distributiepraktijken (Qualified Person, QP) in, de QP rolt de terugroepactie uit. Alle overige terugroepacties (bijv. een opgemerkt kwaliteitsdefect) gaan volledig via de QP.

Terugroepacties moeten zo spoedig mogelijk worden gemeld bij het BD (VO 2021/1248, art. 32(3)), en in het geval van een centraal geregistreerd product ook bij de EMA. Daarnaast moeten de bevoegde autoriteiten van landen waar het product ook is gedistribueerd (binnen en buiten de EU) op de hoogte worden gesteld. Als het om een ernstig risico voor dier- en volksgezondheid gaat, wordt dit gedaan via het 'rapid alert' systeem van de EMA.

3.5 Checklist

Signaalprioritering, -validatie, -detectie en -beoordeling	JA	NEE
• Is er een procedure die omschrijft op basis van welke eigenschappen van een melding of signaal wordt geprioriteerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft aan de hand van welke eigenschappen signaaldetectie plaatsvindt en welk systeem hiervoor wordt gebruikt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe signaalbeoordeling wordt uitgevoerd, waarbij gewaarborgd wordt dat elk signaal op dezelfde wijze beoordeeld wordt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 Rapportage aan de EMA

De handelsvergunninghouder heeft verschillende verplichtingen tot registratie in de systemen van de EMA. Individuele meldingen worden in EVVet gerapporteerd, beoordeelde signalen en de jaarlijkse evaluatie van het signaalbeheerproces in IRIS. In dit handboek wordt voornamelijk ingegaan op de uitvoering van de wetgeving in de praktijk, en wordt niet ingegaan op hoe EVVet en IRIS werken. Meer informatie over hoe de systemen van de EMA werken, kan worden gevonden op de website van de EMA in de documenten over '[user guidance](#)'.

4.1 Rapportage van signalen

Als een signaal is geconstateerd en beoordeeld, dat geen 'Emerging Safety Issue' is, moet de uitkomst van de signaalbeoordeling binnen 30 dagen worden geregistreerd in IRIS via het hiervoor bedoelde formulier. De volgende informatie moet ten minste worden ingevuld:

- Administratieve informatie: naam diergeneesmiddel, naam handelsvergunninghouder, werkzame stof
- Signaal-specifieke informatie: diersoorten en VeDDRA-termen of type bijwerking, cumulatief aantal meldingen en aantal meldingen dat het signaal steunt (incl. Unique AERID nummer van elke melding), rapport van de signaalbeoordeling met resultaten van het signaalbeheerproces, incl. conclusie van het potentiële causale verband en voorstellen voor maatregelen (incl. maatregelen voor minimaliseren van de risico's).

4.2 Jaarlijkse rapportage van signaalbeheerproces

Er moet jaarlijks een conclusie van de baten-risicobalans voor elk product waar de handelsvergunninghouder een registratie voor heeft in IRIS worden geregistreerd, samen met een bevestiging dat het signaalbeheerproces is uitgevoerd (VO 2019/6, art. 81(2), VO 2021/1281, art. 19(1)). Ook als er dat jaar geen signaal is gedetecteerd, moet dit jaarlijks rapport worden ingediend. Deze bestaat in dat geval uit een standaard statement dat bevestigt dat het signaalbeheerproces is uitgevoerd volgens de richtsnoeren van de EMA en een statement dat verklaart dat de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel niet is veranderd (EMA/522332/2021). Deze statements zijn onderdeel van het in te vullen formulier in IRIS.

Als er dat jaar wel een signaal is gedetecteerd, hoeven deze signalen niet nogmaals te worden ingevoerd in IRIS. De handelsvergunninghouder moet in dit geval verklaren dat alle beoordeelde signalen gerapporteerd zijn in IRIS. De volgende velden moeten ten minste worden ingevuld (EMA/522332/2021):

- Administratieve informatie: naam diergeneesmiddel, naam handelsvergunninghouder, werkzame stof
- Per signaal: diersoorten en VeDDRA-termen of type bijwerking, cumulatief aantal meldingen (met korte samenvatting van de meldingen en samenvatting van de beoordeling) en aantal meldingen dat het signaal steunt (incl. dossiernummer van elke melding).

Weerlegde signalen van eerdere jaarlijkse statements, waar geen nieuwe relevante informatie over is, hoeven niet opnieuw te worden ingediend.

Als het product onder 'close monitoring' staat en de vorige hierbij horende statement meer dan zes maanden oud is, moet een update worden gerapporteerd. Deze update bestaat uit een samenvatting van nieuwe en vergelijkbare casussen die zijn ontvangen sinds de voorgaande update. Als 'close monitoring' al minstens twee jaar plaatsvindt, kan de handelsvergunninghouder dit beëindigen door

een verklaring in te leveren die uitgebreid beargumenteert waarom ‘close monitoring’ kan worden beëindigd.

De jaarlijkse rapportage van het signaalbeheerproces moet binnen twee maanden voor de ‘due date’ worden ingediend (EMA/522332/2020). Deze ‘due date’ wordt door de EMA bepaald en bekend gemaakt voor elk product op basis van de werkzame stof.

4.3 Rapportage aan derde landen

Als het diergeneesmiddel ook wordt verkocht buiten de EU, moet worden voldaan aan de farmacovigilantie eisen voor het desbetreffende land. Noorwegen, IJsland en Liechtenstein zijn geen lid van de EU, maar wel van de [Europese Economische Ruimte](#) (EER), in het kader hiervan hebben deze landen besloten farmacovigilantie uit te voeren volgens het signaalbeheer van de EU.

Sinds de Brexit is het Verenigd Koninkrijk (Engeland, Schotland en Wales) geen onderdeel meer van de EU. Omdat zij ook geen deel uitmaken van de EER hebben deze landen andere eisen voor farmacovigilantie. Momenteel werken ze hier nog met PSUR’s, maar waarschijnlijk wil het Verenigd Koninkrijk ook overstappen naar een signaalbeheerproces. Het is echter nog onbekend wanneer deze overstap gaat plaatsvinden. De meest recente informatie over de verplichtingen van de handelsvergunninghouder voor diergeneesmiddelen verkocht in het Verenigd Koninkrijk kunnen worden gevonden op de website van het ‘Veterinary Medicines Directorate’, op hun [veterinaire farmacovigilantie pagina](#).

Ook Zwitserland behoort niet tot de EER en heeft andere eisen voor farmacovigilantie. Hier geldt een hybride systeem van PSUR’s en het signaalbeheerproces van de EU, waarbij gedurende de eerste paar jaar PSUR’s moeten worden ingediend, afhankelijk van hoe lang het diergeneesmiddel al op de markt is. Voor de meest recente informatie wordt geadviseerd te kijken op de website van de bevoegde autoriteit in Zwitserland (Swissmedic) op hun [diergeneesmiddelen pagina](#); onder ‘Documents and Forms – Veterinary medicinal product’ staat een document met meer informatie over ‘PSUR Signal Management’.

Handelsvergunninghouders die in verschillende continenten gevestigd zijn, voeren farmacovigilantie uit volgens de farmacovigilantie wetgeving voor de desbetreffende vestigingsregio. Als in een regio buiten de EU een registratie wordt stopgezet in verband met een verhoogd risico, moet dit ook worden gerapporteerd aan de EU en moet de baten-risicobalans van de toelating van dat diergeneesmiddel in de EU opnieuw worden beoordeeld op basis van de nieuwe informatie.

4.4 Checklist

Rapportage aan de EMA	JA	NEE
• Is er een procedure die omschrijft hoe de rapportage van beoordeelde signalen in IRIS moet worden uitgevoerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe de publicatie van de ‘due dates’ voor de jaarlijkse rapportage in de gaten worden gehouden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe de jaarlijkse rapportage in IRIS moet worden uitgevoerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is inzichtelijk in welke derde landen het diergeneesmiddel wordt verkocht, en welke wettelijke eisen voor farmacovigilantie daar gelden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5 Farmacovigilantiesysteem

Een handelsvergunninghouder heeft bij wet verschillende verantwoordelijkheden met betrekking tot farmacovigilantie. Zo moet hij beschikken over een farmacovigilantiesysteem dat aan alle eisen voldoet, zoals een PSMF en het onderbrengen van taken en verantwoordelijkheden bij de juiste werknemers met als doel kwalitatief goede farmacovigilantie uit te voeren. (VO 2021/1281, art. 77)

5.1 Personeel

Binnen de organisatie van een handelsvergunninghouder zijn veel medewerkers op verschillende manieren en niveaus betrokken bij farmacovigilantie. De rollen en verantwoordelijkheden van alle betrokken medewerkers bij farmacovigilantie van de handelsvergunninghouder zijn omschreven in de PSMF (VO 2021/1281, art. 4(7)), inclusief het trainingsplan dat zorgt voor hun basis- en doorlopende training is hierin vastgelegd (VO 2021/1281, art. 6(2)).

5.1.1 Verantwoordelijke persoon (QPPV)

De handelsvergunninghouder heeft één of meer medewerkers die verantwoordelijk zijn voor farmacovigilantie (Qualified Person responsible for Pharmacovigilance, QPPV). De handelsvergunninghouder kan er ook voor kiezen een externe partij in te huren als QPPV die de verantwoordelijkheden op zich neemt. De QPPV woont en werkt in een land van de Europees Economische Ruimte (EER) en is voortdurend beschikbaar, ook buiten kantooruren, voor de handelsvergunninghouder (VO 2019/6, art. 77(8)). De QPPV is een dierenarts, of wordt bijgestaan door een dierenarts (VO 2021/1281, art. 3(2)). Ook heeft de QPPV gedocumenteerde ervaring in farmacovigilantie (VO 2021/1281, art. 3(1)). Vanwege de wettelijke verplichting voor de permanente beschikbaarheid van een QPPV en assistent-dierenarts, moeten er back-up regelingen zijn voor het geval de QPPV of de assistent-dierenarts afwezig zijn (VO 2021/1281, art. 2(6)). Als een handelsvergunninghouder meerdere QPPV's heeft, wordt één hiervan aan elk PSMF gekoppeld (VO 2019/6, art. 77(8)). De QPPV beheert of overziet taken omtrent de PSMF en de gebruikte databank voor meldingen, het toepassen van het signaalbeheerproces, het opstellen van een actieplan waar nodig en het zorgen dat deze wordt uitgevoerd, het rapporteren binnen gestelde termijnen in EVVet en IRIS, het communiceren waar nodig met het BD en de EMA, het zorgen dat aan verzoeken van het BD en de EMA wordt voldaan en het zorgen voor voortdurende training van medewerkers betrokken bij farmacovigilantie (VO 2021/1281, art. 78(1)). De QPPV hoeft niet al deze taken volledig zelf te doen, maar kan deze ook delegeren naar andere medewerkers. Deze delegatie van taken wordt gedocumenteerd in het PSMF (VO 2021/1281, art. 22(3b)).

5.1.2 Lokale of regionale vertegenwoordiger

Naast de QPPV is een lokale of regionale vertegenwoordiger aangesteld waarbij meldingen van vermoedelijke bijwerkingen kunnen worden gedaan. In het geval dat de QPPV niet in Nederland woont, moet voor het melden van bijwerkingen een vertegenwoordiger in Nederland of België worden aangewezen, die Nederlands spreekt (VO 2019/6, art. 77(3)). Deze persoon hoeft farmacovigilantie niet als hoofdtaak te hebben, maar moet wel adequaat zijn getraind voor het herkennen van vermoedelijke bijwerkingen en het opnemen hiervan. Het advies is ook dat deze persoon inzicht heeft in (patho)fysiologische en farmacologische processen, zodat de juiste informatie wordt uitgevraagd voor een goede beoordeling van de melding en zo min mogelijk aanvullende informatie achteraf moet worden opgevraagd.

5.1.3 Medewerkers betrokken bij verzamelen vermoedelijke bijwerkingen

Bij het verzamelen van vermoedelijke bijwerkingen zijn veel medewerkers van een handelsvergunninghouder betrokken, gezien de meldingen van uiteenlopende bronnen afkomstig kunnen zijn (zie [Hoofdstuk 2.2 Bronnen voor vermoedelijke bijwerkingen](#)). Het is mede daarom

belangrijk dat alle medewerkers die op deze of een andere manier betrokken zijn bij farmacovigilantie, een basis- en doorlopende training hiervoor ondergaan (VO 2021/1281, art. 6(1)). Hiermee waarborgt de handelsvergunninghouder dat medewerkers die direct contact hebben met dierenartsen of eindgebruikers, vermoedelijke bijwerkingen herkennen en weten wat met dergelijke meldingen moet worden gedaan.

5.2 Kwaliteitsbeheersysteem

In het kwaliteitsbeheersysteem liggen processen, procedures en verantwoordelijkheden vast, die omschrijven hoe kwaliteitsbeleid en -doelstellingen worden gerealiseerd door een organisatie zo te sturen dat haar doeltreffendheid en efficiëntie continu verbetert (VO 2021/1281, art. 1(a)). Naast procedures voor alle farmacovigilantie activiteiten, omvat het kwaliteitsbeheersysteem ook beleidslijnen en processen voor documentbeheer, opleiding van bij farmacovigilantie betrokken werknemers, audits en veranderingsmanagement (VO 2021/1281, art. 4(1) en (3)). Het kwaliteitsbeheersysteem is onderdeel van de PSMF (zie [Bijlage III Overzicht en inhoud basisdossier \(PSMF\)](#)).

Volgens Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1281, artikel 8 wordt het kwaliteitsbeheersysteem opgezet door gebruik te maken van:

- a) Kwaliteitsplanning: opzet van structuren, geïntegreerde planning en consistente processen (=PSMF);
- b) Kwaliteitsbewaking: uitvoering van taken en verantwoordelijkheden volgens de kwaliteitsvoorschriften (=dagelijkse werkzaamheden);
- c) Kwaliteitscontrole en -borging: controle en evaluatie van de doeltreffendheid van de opgezette structuren en processen, en van de uitvoering daarvan (=audits en inspecties);
- d) Kwaliteitsverbeteringen: correctie en verbetering van de structuren en processen waar nodig (=veranderingsmanagement).

5.2.1 Audits, controles en inspecties

Door het uitvoeren van audits en inspecties kan de kwaliteit van het farmacovigilantiesysteem worden getest. Inspecties worden uitgevoerd door de bevoegde autoriteiten (in Nederland het BD) (VO 2021/1281, art. 27(1)). Als bij de handelsvergunninghouder geen inspectie plaatsvindt in een periode, is het advies ten minste één keer per jaar zelf het systeem te (laten) controleren door het uitvoeren van interne of externe audits. Deze controles worden uitgevoerd op basis van prestatie-indicatoren, zijnde de gegevens die op gezette tijden worden verzameld om de prestaties van het systeem te controleren (VO 2021/1281, art. 1(b)). De onderbouwing voor de gekozen prestatie-indicatoren en hoe ze worden gebruikt, wordt opgenomen in de PSMF onder punt iv) van Bijlage IV (VO 2021/1281, art. 7) (zie [Bijlage III](#)).

5.2.2 Veranderingsmanagement

Veranderingsmanagement is het proces waarin corrigerende en preventieve maatregelen worden opgezet en uitgevoerd, om eventuele afwijkingen aan te pakken die tijdens audits, dagelijkse werkzaamheden of inspecties zijn geconstateerd (VO 2021/1281, art. 9(1)). Als een maatregel wordt toegepast, zorgt de handelsvergunninghouder ook dat deze wordt gecontroleerd en beoordeeld op doeltreffendheid (VO 2021/1281, art. 9(3)). Genomen maatregelen worden gedocumenteerd en gedurende vijf jaar bewaard in de PSMF (VO 2021/1281, art. 9(1)).

5.3 Basisdossier (PSMF)

De handelsvergunninghouder borgt de betrouwbaarheid van de uitkomst van het farmacovigilantieproces door middel van het vastleggen van procedures. Deze procedures worden gebundeld in de Pharmacovigilance System Master File (PSMF). In de Nederlandstalige wetgeving

wordt hiervoor de term ‘basisdossier’ gebruikt, maar gezien de term ‘PSMF’ meer gangbaar is, wordt deze gebruikt in dit handboek. Voor verschillende categorieën diergeneesmiddelen kunnen verschillende PSMF’s worden opgesteld (VO 2021/1281, art. 21(3)), maar aan elk toegelaten diergeneesmiddel wordt slechts één PSMF gekoppeld (VO 2019/6, art. 77(2)).

5.3.1 Inhoud en opzet van de PSMF

De Uitvoeringsverordening 2021/1281 (art. 22(2)) stelt eisen aan de inhoud en opbouw van de PSMF. De PSMF bestaat uit een hoofddeel (deel A t/m deel F) en enkele bijlagen (VO 2021/1281, art. 22(1)). Het referentienummer van de PSMF en de gegevens van de QPPV komen na toelating in IRIS (VO 2019/6, art. 74(1)). Een samenvatting van de PSMF moet worden ingeleverd bij de aanvraag voor toelating van het diergeneesmiddel (VO 2021/1281, art. 23):

- a) Referentienummer van de PSMF;
- b) Locatie van de PSMF;
- c) Naam, contactgegevens en plaats van werkzaamheden van QPPV;
- d) Verklaring dat de QPPV de taken en verantwoordelijkheden van VO 2019/6 kan uitvoeren (ondertekend door de QPPV en handelsvergunninghouder);
- e) Soort register dat wordt gebruikt voor meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, indien van toepassing incl. naam gebruikte databank.

In Tabel 1 staat kort aangegeven welke onderwerpen in de PSMF worden behandeld, de wettelijke eisen aan de inhoud zijn uitgewerkt en samengevat in [Bijlage III](#).

Deel	Inhoud	Bijlage	Inhoud
A	Algemene informatie over de PSMF	1	Logboek veranderingen PSMF
B	Informatie over de QPPV, (indien van toepassing) de dierenarts en back-upprocedures	2	Aanvullende informatie over de QPPV, (indien van toepassing) de dierenarts en back-upprocedures
C	Informatie over de handelsvergunninghouder	3	Aanvullende informatie over de handelsvergunninghouder
D	Beschrijving documentbeheersysteem		
E	Beschrijving kwaliteitsbeheersysteem	4	Aanvullende details kwaliteitsbeheersysteem
F	Beschrijving contractuele overeenkomsten met derde partijen	5	Aanvullende informatie contractuele overeenkomsten met derde partijen

Tabel 1 - Beknopt overzicht PSMF

De wijzigingen die in het logboek worden bijgehouden, worden gedurende minimaal vijf jaar bewaard (VO 2021/1281, art. 24(4)).

Een handelsvergunninghouder heeft de mogelijkheid taken of verantwoordelijkheden omtrent farmacovigilantie uit te besteden aan derde partijen. Als er sprake is van uitbesteding, moeten de taken of verantwoordelijkheden die zijn uitbesteed ook worden omschreven in de PSMF, samen met informatie over de derde partij (VO 2019/6, art. 77(7), VO 2021/1281, art. 21(2)).

5.3.2 Bewaren en onderhoud van de PSMF

De PSMF moet worden bewaard op de locatie waar de belangrijkste farmacovigilantietaken worden uitgevoerd, of op de locatie waar de QPPV werkzaam is (VO 2021/1281, art. 25(1)). Het mag ook elektronisch worden opgeslagen, zolang de gebruikte media doorzoekbaar is en leesbaar blijft (VO 2021/1281, art. 25(2)). De PSMF moet altijd toegankelijk zijn voor de QPPV, voor verzoeken tot kopieën van BD of EMA en beschikbaar zijn voor onmiddellijke inspectie (VO 2021/1281, art. 24(2) en (5), art. 25(4)).

De handelsvergunninghouder draagt zorg voor het actueel houden van de PSMF (VO 2021/1281, art. 24(1)), de laatste datum van bijwerken wordt erin vermeld en er wordt versiecontrole uitgevoerd (VO 2021/1281, art. 24(3)). De handelsvergunninghouder hoeft het BD en de EMA alleen te informeren over wijzigingen in de samenvatting van de PSMF (VO 2021/1281, art. 24(6)). Hiervoor is geen beoordeling van het BD of de EMA vereist en geldt een termijn van 30 dagen (VO 2019/6, art. 61(1)). Alle wijzigingen in de PSMF van de laatste vijf jaar worden gedetailleerd bijgehouden in een logboek (VO 2021/1281, art. 24(4)) en zijn ook beschikbaar voor verzoek tot kopieën van het BD en de EMA (VO 2021/1281, art. 24(5)).

5.4 Checklist

	JA	NEE
Personeel		
• Zijn er één of meer werknemers met ervaring in farmacovigilantie in de EU (EER) aangewezen als QPPV voor de farmacovigilantie activiteiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is de QPPV een dierenarts, of wordt deze bijgestaan door een dierenarts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is de QPPV voortdurend beschikbaar, ook buiten kantoor tijden, en zijn er back-up regelingen opgezet i.v.m. mogelijke afwezigheid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Zijn de taken en verantwoordelijkheden van alle betrokken medewerkers omschreven in de PSMF?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Als de QPPV verantwoordelijk is voor het signaalbeheerproces voor verschillende landen, is er in elk land een lokale of regionale vertegenwoordiger die de lokale taal spreekt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is voor alle medewerkers die betrokken zijn bij farmacovigilantie een plan voor basis- en doorlopende training?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Zijn alle medewerkers die contact hebben met dierenartsen of eindgebruikers in staat vermoedelijke bijwerkingen te herkennen en bekend met de procedure hoe te handelen in dergelijke gevallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kwaliteitsbeheersysteem	JA	NEE
• Is het kwaliteitsbeheersysteem opgesteld op basis van prestatie-indicatoren die de doeltreffendheid en efficiëntie van de organisatie toetsen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een overzicht van ingeplande audits in de PSMF beschikbaar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Zijn er procedures die veranderingsmanagement gestructureerd aanpakken en zorgen dat de effectiviteit van genomen maatregelen wordt gecontroleerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PSMF	JA	NEE
• Is er ten minste één PSMF aanwezig voor farmacovigilantie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is elk PSMF volledig? (Zie Bijlage III)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een samenvatting van elk PSMF en zijn de nodige gegevens geregistreerd in IRIS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is de PSMF bewaard op de locatie waar de belangrijkste farmacovigilantietaken worden uitgevoerd, of op de locatie waar de QPPV werkzaam is?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is de PSMF voor de juiste personen altijd toegankelijk?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Zijn de taken die zijn uitbesteed aan derde partijen vastgelegd in de PSMF?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6 Communicatie

In het geval dat er ernstige zorgen zijn over de veiligheid van een diergeneesmiddel, moet dit tijdig en doeltreffend naar relevante belanghebbenden (dierenartsen, andere medische professionals, klanten en dierhouders of -eigenaren) worden gecommuniceerd. De noodzaak voor communicatie moet daarom tijdens het hele signaalbeheerproces overwogen worden. Afstemming met de autoriteiten voordat er daadwerkelijk wordt gecommuniceerd, is vereist. Aangezien de onderwerpen waarover gecommuniceerd wordt sterk uiteen kunnen lopen, moet er een overkoepelend communicatieplan aanwezig zijn waarmee voor elke situatie een specifiek communicatieplan kan worden opgesteld (VO 2021/1281, art. 2)). Het overkoepelend communicatieplan moet worden opgenomen in de PSMF als onderdeel van het kwaliteitsbeheersysteem (VO 2021/1281, art. 4(2)).

Het communicatieplan omschrijft de manier waarop (VO 2021/1281, art. 20(2)):

- a) De doelgroep wordt vastgesteld;
- b) Doeltreffende middelen voor communicatie met de beoogde doelgroep worden gekozen;
- c) De specifieke doelstellingen voor de communicatie worden vastgesteld;
- d) Een tijdschema voor communicatie wordt vastgesteld;
- e) De relevantie en duidelijkheid van de informatie voor de beoogde doelgroep wordt gewaarborgd;
- f) Alle bij de communicatie betrokken belanghebbenden worden geïdentificeerd en hoe de communicatie wordt gecoördineerd;
- g) Afhankelijk van de situatie het BD of de EMA, bij voorkeur vooraf, maar minstens gelijktijdig op de hoogte worden gebracht van de openbare mededeling (volgens VO 2019/6, art. 77(11));
- h) De doeltreffendheid van de communicatie wordt gemeten.

De VGVP-guideline 'Veterinary pharmacovigilance communication' (EMA/63454/2021) omschrijft dat een communicatieplan kan worden verdeeld in drie fases: voorbereiding, uitvoering en opvolging. Het doel van een communicatieplan voor farmacovigilantie is het overbrengen van relevante, duidelijke, accurate, consistente en tijdige berichten aan de juiste doelgroep, zodat deze de benodigde maatregelen kan nemen. De volgende punten zijn hierbij belangrijk (EMA/63454/2021):

- De inhoud mag niet promotioneel of commercieel zijn;
- In de inhoud moet worden meegenomen:
 - De reden voor de communicatie;
 - Een objectieve omschrijving van het risico;
 - Aanbevelingen hoe de ontvanger met de informatie om zou moeten gaan;
 - Informatie met contactgegevens van een aanspreekpunt;
 - Eventuele aanvullende informatie zoals wetenschappelijke literatuur;
 - Eventueel een herinnering om vermoedelijke bijwerkingen te melden.
- De inhoud moet duidelijk, maar beknopt zijn;
- De inhoud moet in voor de ontvanger begrijpelijke taal zijn gemaakt.

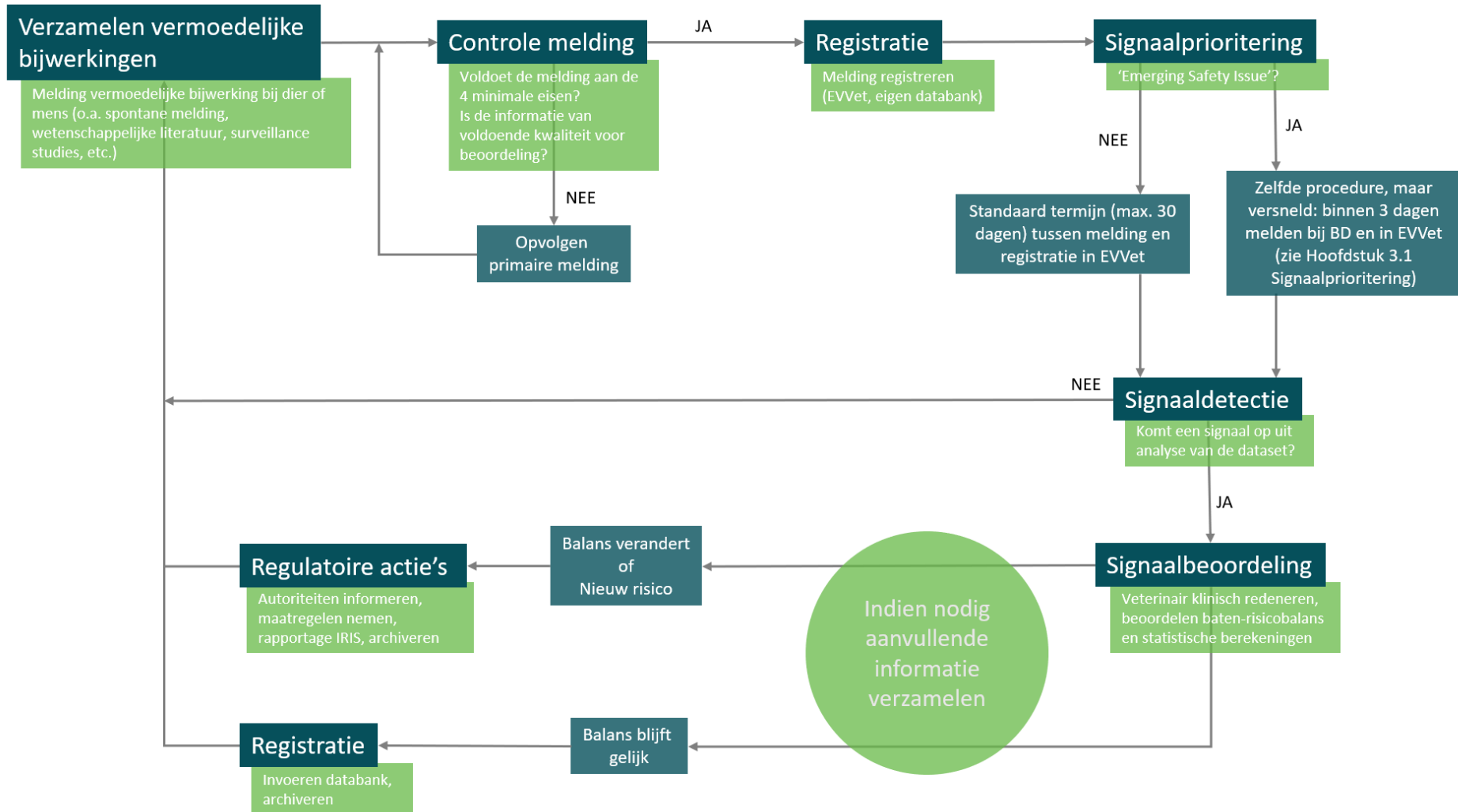
Bij het opvolgen van de uitgevoerde communicatie is het belangrijk te controleren of de boodschap is ontvangen en begrepen (VO 2021/1281, art. 20(2h)). Het opvolgen en controleren kan moeilijk zijn, hier dient redelijke en passende tijd en energie in gestoken te worden. Er moet ook worden geëvalueerd of de procedure voor het opzetten van een communicatieplan moet worden aangepast om het te verbeteren. (EMA/63454/2021)

6.1 Checklist

Communicatieplan

- | | JA | NEE |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Is er een overkoepelend communicatieplan voor het geval er ernstige zorgen zijn over de veiligheid van een diergeneesmiddel? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is in het overkoepelend communicatieplan onderbouwd op basis van welke afwegingen een onderwerp specifiek communicatieplan wordt opgebouwd? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is in het communicatieplan vastgelegd hoe wordt gewaarborgd dat de boodschap van de communicatie ontvangen en begrepen is door de doelgroep? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bijlage I Flowchart farmacovigilantie



Bijlage II Checklist farmacovigilantie (compleet)

	JA	NEE
Verzamelen van vermoedelijke bijwerkingen (Hoofdstuk 2)		
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat spontane meldingen worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat meldingen uit wetenschappelijke literatuur worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat meldingen uit niet-medische bronnen worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat resultaten die relevant zijn voor farmacovigilantie van klinische en surveillance studies na het op de markt brengen worden verzameld en bij de juiste persoon of afdeling terecht komen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gegarandeerd dat meldingen van vermoedelijke bijwerkingen in derde landen worden verzameld?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe binnenkomende meldingen worden verwerkt, gecontroleerd op de aanwezigheid van de vier minimale eisen en indien nodig worden opgevolgd bij de melder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe wordt gezorgd dat meldingen binnen 30 dagen worden geregistreerd in EVVet en indien van toepassing worden geregistreerd in de eigen databank?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signaalmanagement (Hoofdstuk 3)	JA	NEE
• Is er een procedure die omschrijft op basis van welke eigenschappen van een melding of signaal wordt geprioriteerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft aan de hand van welke eigenschappen signaaldetectie plaatsvindt en welk systeem hiervoor wordt gebruikt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe signaalbeoordeling wordt uitgevoerd, waarbij gewaarborgd wordt dat elk signaal op dezelfde wijze beoordeeld wordt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rapportage aan de EMA (Hoofdstuk 4)	JA	NEE
• Is er een procedure die omschrijft hoe de rapportage van beoordeelde signalen in IRIS moet worden uitgevoerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe de publicatie van de 'due dates' voor de jaarlijkse rapportage in de gaten worden gehouden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is er een procedure die omschrijft hoe de jaarlijkse rapportage in IRIS moet worden uitgevoerd?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is inzichtelijk in welke derde landen het diergeneesmiddel wordt verkocht, en welke wettelijke eisen voor farmacovigilantie daar gelden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personeel (Hoofdstuk 5.1)	JA	NEE
• Zijn er één of meer werknemers met ervaring in farmacovigilantie in de EU (EER) aangewezen als QPPV voor de farmacovigilantie activiteiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is de QPPV een dierenarts, of wordt deze bijgestaan door een dierenarts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Is de QPPV voortdurend beschikbaar, ook buiten kantoortijden, en zijn er back-up regelingen opgezet i.v.m. mogelijke afwezigheid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Zijn de taken en verantwoordelijkheden van alle betrokken medewerkers omschreven in de PSMF?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Als de QPPV verantwoordelijk is voor het signaalbeheerproces voor verschillende landen, is er in elk land een lokale of regionale vertegenwoordiger die de lokale taal spreekt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| • Is voor alle medewerkers die betrokken zijn bij farmacovigilantie een plan voor basis- en doorlopende training? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Zijn alle medewerkers die contact hebben met dierenartsen of eindgebruikers in staat vermoedelijke bijwerkingen te herkennen en bekend met de procedure hoe te handelen in dergelijke gevallen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kwaliteitsbeheersysteem (Hoofdstuk 5.2) | JA | NEE |
| • Is het kwaliteitsbeheersysteem opgesteld op basis van prestatie-indicatoren die de doeltreffendheid en efficiëntie van de organisatie toetsen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is er een overzicht van ingeplande audits in de PSMF beschikbaar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Zijn er procedures die veranderingsmanagement gestructureerd aanpakken en zorgen dat de effectiviteit van genomen maatregelen wordt gecontroleerd? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PSMF (Hoofdstuk 5.3) | JA | NEE |
| • Is er ten minste één PSMF aanwezig voor farmacovigilantie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is elk PSMF volledig? (Zie Bijlage III) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is er een samenvatting van elk PSMF en zijn de nodige gegevens geregistreerd in IRIS? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is de PSMF bewaard op de locatie waar de belangrijkste farmacovigilantietaken worden uitgevoerd, of op de locatie waar de QPPV werkzaam is? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is de PSMF voor de juiste personen altijd toegankelijk? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Zijn de taken die zijn uitbesteed aan derde partijen vastgelegd in de PSMF? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Communicatieplan (Hoofdstuk 6) | JA | NEE |
| • Is er een overkoepelend communicatieplan voor het geval er ernstige zorgen zijn over de veiligheid van een diergeneesmiddel? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is in het overkoepelend communicatieplan onderbouwd op basis van welke afwegingen een onderwerp specifiek communicatieplan wordt opgebouwd? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Is in het communicatieplan vastgelegd hoe wordt gewaarborgd dat de boodschap van de communicatie ontvangen en begrepen is door de doelgroep? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Overig | JA | NEE |
| • Zijn de verantwoordelijkheden t.a.v. farmacovigilantie goed vastgelegd, in het geval van in- en uitlicentiëring? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bijlage III Overzicht en inhoud basisdossier (PSMF) (o.b.v. VO 2021/1281, art. 22(2) en (3))

Deel A – Algemene informatie over PSMF	Bijlage I – Logboek met gedetailleerde omschrijving van wijzigingen hoofddeel PSMF
i) <u>Referentienummer van het PSMF</u>	Incl. deel dat is gewijzigd, datum en aard van de wijziging, de QPPV en indien van toepassing de reden voor wijziging (VO 2021/1281, art. 24(4))
ii) <u>Locatie van het PSMF</u>	
Deel B – Informatie over de QPPV, (indien van toepassing) assistent-dierenarts en back-upprocedures	Bijlage II – Aanvullende informatie over de QPPV, (indien van toepassing) assistent-dierenarts en back-upprocedures
i) <u>Informatie over de QPPV, incl. naam, contactgegevens, en een verklaring dat de QPPV de taken en verantwoordelijkheden van VO 2019/6 kan uitvoeren (ondertekend door QPPV en handelsvergunninghouder)</u>	i) Curriculum Vitae (incl. informatie kwalificaties en opleidingen) van de QPPV en indien van toepassing ondersteunend dierenarts
ii) Indien van toepassing documentatie over regelingen omtrent de ondersteunend dierenarts, incl. contactgegevens	ii) Beschrijving van taken en verantwoordelijkheden van QPPV
iii) Back-upprocedures die van toepassing zijn bij afwezigheid van de QPPV of (indien van toepassing) ondersteunend dierenarts	iii) Bewijs van registratie in EVVet
	iv) Lijst van farmacovigilantietaken welke door de QPPV zijn gedelegeerd naar derde partijen
Deel C – Informatie over handelsvergunninghouder	Bijlage III – Aanvullende informatie handelsvergunninghouder
i) Gedetailleerde beschrijving van de organisatiestructuur van de handelsvergunninghouder, incl. moederonderneming of groep geassocieerde ondernemingen	i) Lijst van alle diergeneesmiddelen in het PSMF, incl. algemene internationale benaming (INN) van werkzame stoffen, lidstaten waarin het product is toegelaten en bijbehorende vergunning nummers en gebruikte vergunningsprocedures
ii) Positie van de QPPV binnen de organisatie	ii) Indien van toepassing, lijst van referentienummers voor andere PSMF's van dezelfde handelsvergunninghouder
	iii) Lijst van lokale en regionale vertegenwoordigers bij wie vermoedelijke bijwerkingen kunnen worden gemeld, incl. contactgegevens, verantwoordelijkheden en grondgebieden
	iv) Lijst met locaties waar activiteiten benoemd in VO 2021/1281, art. 4, leden 3 t/m 6* worden uitgevoerd

Deel D – Beschrijving documentbeheer systeem (VO 2021/1281, art. 5), incl. het register van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen	
VO 2021/1281, art. 10(2) = eisen register van meldingen:	
a)	<u>Soort register dat wordt gebruikt voor meldingen, indien van toepassing incl. naam gebruikte databank</u>
b)	Locatie waar register wordt bewaard
c)	Beschrijving functionaliteit register
d)	Operationele verantwoordelijkheid van QPPV
e)	Samenvatting van doelmatigheidsbeoordeling
Deel E – Beschrijving kwaliteitsbeheersysteem	Bijlage IV – Aanvullende details kwaliteitsbeheersysteem
i)	Beschrijving van processen voor activiteiten benoemd in VO 2021/1281, art. 4, leden 3 t/m 6*
ii)	Beschrijving van het opleidingssysteem voor de basis- en doorlopende opleiding van hun personeel (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 6(2))
iii)	Beschrijving van het systeem gebruikt om informatie te documenteren en archiveren, en om versie-controle uit te voeren (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 5(2))
iv)	Beschrijving van het systeem om de prestaties van het farmacovigilantiesysteem te controleren (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 7)
v)	Beschrijving van verantwoordelijkheden voor audits inzake kwaliteitsborging van het farmacovigilantiesysteem, indien van toepassing incl. auditeren van onderaannemers (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 8)
vi)	Een lijst van audits m.b.t. onopgeloste kritieke of belangrijke bevindingen
vii)	Beschrijving van het actieplan voor corrigerende en preventieve maatregelen en veranderingsmanagement (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 9)
i)	Lijst van documenten, beleidslijnen, procedures en processen die worden gebruikt voor het uitvoeren van activiteiten benoemd in VO 2021/1281, art. 4, leden 3 t/m 6*
ii)	Lijst van alle geplande en voltooide audits, incl. lijst van resterende kritieke en belangrijke bevindingen
iii)	Lijst van prestatie-indicatoren en hoe deze te gebruiken (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 7)
iv)	Informatie over opleidingsplannen en -gegevens (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 6(2))
v)	Methode voor berekening van de dose factor (zoals bedoeld in VO 2021/1281, art. 14(2), zie Hoofdstuk 3.3 Signaalbeoordeling)
vi)	Lijst van risicobeheersmaatregelen en resultaat van risicobeperkende maatregelen

Deel F – Beschrijving contractuele overeenkomsten tussen de handelsvergunninghouder en derde partijen (indien van toepassing)	Bijlage V – Aanvullende informatie contractuele overeenkomsten tussen de handelsvergunninghouder en derde partijen
	i) Lijst van farmacovigilantie activiteiten/diensten die zijn uitbesteed aan derde partijen en informatie over deze partijen (incl. naam en adres)
	ii) Lijst van taken QPPV die (deels) zijn uitbesteed, informatie over deze partij (incl. naam en adres)
	iii) Indien van toepassing, lijst van bestaande contracten en overeenkomsten met derde partijen, incl. desbetreffende producten en gebieden

Onderstreept = onderdelen samenvatting PSMF (VO 2021/1281, art. 23)

* VO 2021/1281, art. 4, leden 3 t/m 6 = De handelsvergunninghouder zorgt ervoor dat het kwaliteitsbeheersysteem gedetailleerde beleidslijnen, processen en procedures bevat voor farmacovigilantie activiteiten van art. 5 t/m 20, art. 24 en art. 25. Artikel 5 t/m 20, 24 en 25 gaan over: documentbeheersysteem (art. 5), opleiding van personeel (art. 6), prestatie indicatoren van het farmacovigilantie systeem (art. 7), audits (art. 8), corrigerende en preventieve maatregelen en veranderingsmanagement (art. 9), register voor beheer van meldingen (art. 10), bronnen van meldingen (art. 11), registratie van meldingen (art. 12), verzameling en verwerking van aanvullende gegevens van meldingen (art. 4(4b) en (4c), registratie van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen in EVVet (art. 13) en controle van de kwaliteit, integriteit en volledigheid van alle informatie die hierin geregistreerd wordt (art.4(4f), verstrekking van aanvullende gegevens (art. 14), surveillance studies na het op de markt brengen (art. 15), archivering van relevante documenten voor register en gegevensverzameling (art. 4(4h), risicobeheersysteem (art. 16), signaalbeheerproces (art. 17), controle van de baten-risicobalans (art. 18), conclusie over de baten-risicobalans (art. 19), communicatie aan alle relevante belanghebbenden (art. 20), onderhoud van het PSMF (art. 24) en locatie en beschikbaarheid van het PSMF (art. 25).

Bijlage IV 'Medically Important' (MI) VeDDRA-termen

MI VeDDRA-term	Diersoort	MI VeDDRA-term	Diersoort
Any event	Mens	Hepatic failure	Alle diersoorten
Abdominal pain	Paard	Hypersensitivity reaction	Alle diersoorten
Abomasitis	Herkauwer, kameel	Hypocalcaemic condition	Herkauwer, kameel
Abortion	Alle diersoorten	Hypomagnesaemic condition	Herkauwer, kameel
Acute mastitis	Herkauwer, kameel, paard	Impaired hearing	Alle diersoorten
Aggression	Alle diersoorten	Impaired vision	Alle diersoorten
Anaphylaxis	Alle diersoorten	Immune mediated thrombocytopenia	Alle diersoorten
Anorexia	Paard	Increased coagulation time	Alle diersoorten
Apnoea	Alle diersoorten	Ketosis	Herkauwer, kameel
Ataxia	Paard	Laminitis	Paard
Bee systemic disorders NOS*	Bijen	Loss of consciousness	Alle diersoorten
Birth defect	Alle diersoorten	Lying down	Paard, herkauwer, varken, kameel
Blindness	Alle diersoorten	Metastatic neoplasia	Alle diersoorten
Bone marrow hypoplasia	Alle diersoorten	Metritis	Paard, herkauwer, kameel
Cardiac arrest	Alle diersoorten	Moribund	Alle diersoorten
Cardiac insufficiency	Alle diersoorten	Multi-organ failure NOS*	Alle diersoorten
Circulatory shock	Alle diersoorten	Myoglobinuria (Horses only)	Paard
Coagulopathy	Alle diersoorten	Paralysis	Alle diersoorten
Collapse NOS*	Alle diersoorten	Paresis	Alle diersoorten
Coma	Alle diersoorten	Perinatal mortality	Alle diersoorten
Convulsion	Alle diersoorten	Recumbency	Paard, herkauwer, varken, kameel
Deafness	Alle diersoorten	Renal insufficiency	Alle diersoorten
Death	Alle diersoorten	Reticulitis	Herkauwer, kameel
Diabetes mellitus	Alle diersoorten	Stillbirth	Alle diersoorten
Disseminated intravascular coagulation	Alle diersoorten	Suspected infectious agent transmission	Alle diersoorten
Dyspnoea	Alle diersoorten		
Epileptic seizure	Alle diersoorten		
Fish asphyxia	Vissen		
Fish body deformity	Vissen		
Haemolytic anaemia	Alle diersoorten		
Haemorrhagic gastroenteritis	Alle diersoorten		
Heart block	Alle diersoorten		

* - NOS: Not otherwise specified

Bron: Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Signal Management (EMA/522332/2020). Gepubliceerd op 18 November 2021. Geraadpleegd op 2 mei 2022.

Bijlage V Relevante farmacovigilantiebronnen

[Verordening \(EU\) 2019/6](#)

[Uitvoeringsverordening \(EU\) 2021/1281](#)

[Regeling diergeneesmiddelen 2022](#)

[Besluit diergeneesmiddelen 2022](#)

['Guidelines on veterinary good pharmacovigilance practices \(VGVP guidelines\)' van de EMA,](#)
bestaande uit:

- Module: Collection and recording of suspected adverse events for veterinary medicinal products (EMA/306663/2021)
- Module: Signal Management (EMA/522332/2020)
- Module: Veterinary pharmacovigilance communication (EMA/63454/2021)
- Module: Pharmacovigilance systems, their quality management systems and pharmacovigilance system master files (EMA/595115/2021)
- Module: Controls and pharmacovigilance Inspections (EMA/328998/2021)
- Module: Glossary (EMA/118227/2021)

[Website van de EMA waar de meest recente lijst VeDDRA-termen beschikbaar is](#)

[Website van het Bureau Diergeneesmiddelen](#)

Bijlage VI Relevante farmacovigilantie organisaties

FIDIN (branchevereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen)

Postbus 80523, 2508 GM Den Haag (NL)

+31 (0) 70 750 31 16



fidin@fidin.nl

www.fidin.nl

BD (Bureau Diergeneesmiddelen)

aCBG – Bureau Diergeneesmiddelen, Afdeling Farmacovigilantie, Postbus 8275, 3503 RG Utrecht (NL)

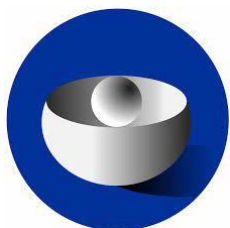
+31 (0) 88 224 8000



vetpharvig@cbg-meb.nl

<https://www.cbg-meb.nl/onderdelen/diergeneesmiddelen>

EMA (European Medicines Agency), veterinary pharmacovigilance



PO Box 71010, 1008 BA Amsterdam (NL)

+31 (0) 88 781 86 24

vet-phv@ema.europa.eu

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-medicines-regulatory-information>

Animal Health Europe



168 Avenue de Tervueren box 8, 5th floor, 1150 Brussels (BE)

+32 (0) 2 543 75 60

info@animalhealtheuropa.eu

<https://animalhealtheuropa.eu/>

VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products)

c/o HealthforAnimals, Avenue de Tervueren, 168 – Box 8 – 1150 Brussels (BE)

+32 (0) 2 543 75 72

sec@vichsec.org

www.vichsec.org



Bijlage VII Afkortingen en definities

VII.1 Afkortingen

ABON	Systeem voor causaliteitsbeoordeling dat in vroegere wetgeving was opgenomen, maar nog steeds gebruikt kan worden.
AhE	Animalhealth Europe, vereniging die de diergeneesmiddelenbranche vertegenwoordigt in Europa.
BD	Bureau Diergeneesmiddelen, de veterinaire tak van het CBG die namens de minister van het LNV optreedt in Nederland.
CBG / aCBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, in Nederland (wettelijk) de verantwoordelijke i.h.k.v. beoordelen, bewaken en stimuleren van goed gebruik van medicijnen, het Agentschap van het CBG (aCBG) is hier onderdeel van.
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products, de commissie bij de EMA die verantwoordelijk is voor diergeneesmiddelen.
EC	Europese Commissie, doet voorstellen en voert het EU-beleid in.
EER	Europees Economische Ruimte, breidt EU-bepalingen uit naar landen van de Europese Vrijhandelsassociatie.
EMA	Europees Medicijn Agentschap, een gedecentraliseerd agentschap van de EU dat verantwoordelijk is voor de wetenschappelijke evaluatie, toezicht en monitoring van de veiligheid van geneesmiddelen in de EU.
EVVet	EudraVigilance Veterinary, centrale databank voor diergeneesmiddelenbewaking van de EMA.
FIDIN	Branchevereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen, vereniging die de diergeneesmiddelenbranche vertegenwoordigt in Nederland.
LNV	Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.
MI-terms	Medically Important terms, VeDDRA-termen die helpen bij signaalprioritering.
MRL	Maximaal Residu Limiet, maximale hoeveelheid van (een metaboliet van) een farmacologisch werkzame stof die in levensmiddelen van dierlijke oorsprong aanwezig mogen zijn.
PSMF	Pharmacovigilance System Master File (NL: basisdossier), de beschrijving van het farmacovigilantiesysteem van de handelsvergunninghouder waarmee de betrouwbaarheid van de uitkomst van farmacovigilantie gewaarborgd wordt.
PSUR	Periodiek veiligheidsrapport (Periodic Safety Update Report), periodiek verslag op basis waarvan o.a. onder vroegere wetgeving farmacovigilantie werd uitgevoerd.
QPPV	Qualified Person responsible for Pharmacovigilance, de voor (veterinaire) farmacovigilantie verantwoordelijke persoon bij een handelsvergunninghouder
SPC	Samenvatting van de Productkenmerken (Summary of Product Characteristics), puntsgewijze samenvatting van het registratiedossier op basis waarvan een diergeneesmiddel wordt toegelaten.
UPD	Union Product Database, database met diergeneesmiddelen die in een lidstaat in de EU zijn geregistreerd.
VeDDRA	Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs, Engelstalige termen opgesteld door de EMA die zorgen voor standaardisatie en harmonisatie van het signaalbeheerproces.
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements of Veterinary Medicinal Products, een samenwerkingsverband tussen de EU, Japan en de VS ter harmonisatie van de technische eisen voor registratie van diergeneesmiddelen.
VGVP	Veterinary Good Pharmacovigilance Practices, goede veterinaire farmacovigilantie praktijken.

VII.2 Definities

Baten-risicobalans	<p>Een beoordeling van de positieve effecten van het diergeneesmiddel ten opzichte van de onderstaande met het gebruik van het diergeneesmiddel verbonden risico's:</p> <ol style="list-style-type: none">elk risico voor de gezondheid van dier of mens dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen;elk risico van ongewenste effecten op het milieu;elk risico voor de ontwikkeling van resistentie. <p>(VO 2019/6, art. 4(19))</p>
Cascade	<p>Gebruik van diergeneesmiddelen buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, om onaanvaardbaar lijden te voorkomen. (VO 2019/6, art. 112 t/m 114)</p>
Derde landen	<p>Landen die niet lid zijn van de Europese Unie (EU)</p>
Diergeneesmiddel	<p>Elke stof of combinatie van stoffen die aan ten minste één van de volgende voorwaarden voldoet:</p> <ol style="list-style-type: none">ze wordt aangeboden als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren;ze is bestemd voor gebruik bij of toediening aan dieren om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen;ze is bestemd voor gebruik bij dieren om een medische diagnose te stellen;ze is bestemd om te worden gebruikt voor euthanasie bij dieren. <p>(VO 2019/6, art. 4(1))</p>
Farmacovigilantie	<p>Geneesmiddelenbewaking, de wetenschap en de activiteiten die verband houden met de opsporing, beoordeling, kennis en preventie van vermoedelijke ongewenste effecten of andere met een geneesmiddel verband houdende problemen. (VO 2019/6, art. 4(30))</p>
Handelsvergunninghouder	<p>Een bedrijf dat de vergunning voor de toelating van een diergeneesmiddel op de markt bezit.</p>
Melding	<p>Een melding van een vermoedelijke bijwerking na toepassing van een (dier)geneesmiddel bij dieren, één of meerdere meldingen kunnen leiden tot een signaal.</p>
Off-label gebruik	<p>Toepassing van een diergeneesmiddel anders dan vastgelegd in de registratie (diersoort, indicatie voor gebruik, dosering en toedieningsweg).</p>
Signaal	<p>Informatie die afkomstig is uit één of meer bronnen, met inbegrip van waarnemingen en experimenten, die doet vermoeden dat er sprake is van een mogelijk nieuw oorzakelijk verband, een nieuw aspect van een bekend causaal verband tussen een interventie en een ongewenst effect, of een reeks samenhangende ongewenste effecten, die waarschijnlijk verder onderzoek naar een nieuw oorzakelijk verband rechtvaardigt. (VO 2021/1281, art. 1(c))</p>
Signaalbeheerproces	<p>Het proces met als doel de uitoefening van actief toezicht op gegevens inzake de bewaking van diergeneesmiddelen, teneinde</p>

	die gegevens te beoordelen en te bepalen of de baten-risicobalans van die diergeneesmiddelen veranderd is teneinde de risico's voor de diergezondheid, de volksgezondheid of milieubescherming op te sporen. (VO 2019/6, art. 4(41))
Toelating	Officiële toestemming van het BD dat een diergeneesmiddel op de markt verkocht wordt, het diergeneesmiddel krijgt dan een registratienummer.
Vermoedelijke bijwerking/ vermoedelijk ongewenst effect	Elk onbedoeld effect bij een dier, mens of in het milieu dat optreedt na toepassing van het (dier)geneesmiddel, in de wetgeving wordt ook wel gesproken van 'ongewenst effect'.
Vermoedelijke bijwerking bij de mens	Een onbedoeld effect dat optreedt bij de mens na het toedienen van een diergeneesmiddel bij een dier.

Bijlage VIII Formulier bijwerkingen melden van het BD
[Meldformulier voor vermoedelijke bijwerkingen van het Bureau Diergeneesmiddelen](#)