

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SVETLANA STIPANIČ (ANDJELIĆ)

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SVETLANA STIPANIČ (ANDJELIĆ)

DEFINICIJA IN POMEN DOBRE REGULATORNE PRAKSE IN NJENO  
RAZUMEVANJE GLEDE NA POZICIJO IN IZOBRAZBO ZAPOSLENIH V  
FARMACEVTSKI INDUSTRIJI

*DEFINITION AND IMPORTANCE OF GOOD REGULATORY PRACTICE AND  
UNDERSTANDING DUE TO POSITION AND EDUCATION OF EMPLOYEES IN  
PHARMACEUTICAL INDUSTRY*

Ljubljana, 2014

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm.

#### *POSVETILO*

*Diplomsko delo posvečam staršem, ki sta mi omogočila študij in mi z vso ljubeznijo in potrpljenjem stala ob strani v vseh lepih in težkih trenutkih, za kar se jima lepo zahvaljujem.*

#### ZAHVALA

Zahvalila bi se rada svojemu mentorju, prof. dr. Stanku Srčiču, mag. farm., za strokovno pomoč in usmerjanje pri izdelavi diplomske naloge. Za vso strokovno pomoč bi se rada zahvalila tudi Poloni Župec-Jereb, mag. farm., in Neži Bah, mag. farm. Prav tako bi se rada zahvalila bratu Aleksandru, možu Jerneju in vsem, ki so mi pomagali in me spodbujali med študijem in pri izdelavi diplomske naloge.

#### IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Stanko Srčič, mag. farm. na Fakulteti za farmacijo.

Podpis: \_\_\_\_\_

## Povzetek

Farmacevtska industrija je ena najbolj reguliranih industrijskih panog. Farmacevtska regulativa zaradi zagotavljanja varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravil na trgu narekuje stroge zahteve pri njihovi izdelavi, v skladu z dobrimi praksami. Ena izmed njih je dobra regulatorna praksa (DRP), ki je del sistema obvladovanja kakovosti, ki zagotavlja, da so zdravila na trgu vodena in regulirana po nadzorovanih postopkih in v skladu z ustrezno zakonodajo glede na državo, v kateri se zdravilo trži.

Zahteve na področju regulative postajajo zaradi tragedij, ki so se zgodile v preteklosti, vse ostrejše, zapletena in zahtevna zakonodaja, visoki stroški registracije in vzdrževanja dovoljenja za promet pa dodajajo Regulatornemu oddelku vse večji pomen. Zaradi kompleksne zakonodaje je nujno, da so zaposleni izobraženi na področju regulatorne zakonodaje ter da le-to pravilno razumejo. V diplomski nalogi smo definirali, kaj je dobra regulatorna praksa in kaj farmakovigilanca, ter z vprašalniki ugotavljali poznavanje in razumevanje dobre regulatorne prakse v Sloveniji glede na različno strokovno izobrazbo in naravo dela, ki ga opravljajo izbrani anketiranci.

Z raziskavo smo ugotovili, da diplomanti, ki so bili vključeni v raziskavo, po zaključku študija malo vedo o delu v Regulatornem oddelku, ter slabo poznajo definicijo in pomen dobre regulatorne prakse in farmakovigilance. Za kompetentno opravljanje dela v Regulatornem oddelku je potrebno predznanje s področja farmacije in medicine, oseba mora imeti določene osebne karakteristike, ki se jih ne da naučiti, prav tako pa je pomembno, da se oseba, zaposlena v Regulatornem oddelku neprestano izobražuje in spremlja hitro spreminjajočo se zakonodajo.

## ABSTRACT

The pharmaceutical industry is one of the most regulated industries. In order to ensure the safety, efficacy and quality of medicines on the market, pharmaceutical regulations dictate strict requirements about manufacturing medicinal products in accordance with Good practices. One of them is a Good Regulatory Practice (GRP), part of the quality management system, which ensures that products on market are managed and controlled by procedures controlled in accordance with the relevant laws of the country in which the product is marketed.

Due to the tragedies that had occurred in the past, requirements in the area of regulations are becoming more and more complex. Higher costs of registration and maintenance of the marketing authorization are giving the Regulatory Affairs department growing importance. Because of the complexed legislation employees must be educated in the field of regulatory law, which must be properly understood. Within this research we tried to define what is Good Regulatory Practice and what Pharmacovigilance and research what knowledge and understanding about Good Regulatory Practice in Slovenia respondents have due to their position and education.

Research has shown that after graduation respondents, who were included in the research, have low knowledge about the work in Regulatory Affairs, they do not know the definition and importance of Good Regulatory Practice and Pharmacovigilance. To competently perform the work in the Regulatory Affairs department it is required to have knowledge in the field of pharmacy and medicine, a person must have certain personal characteristics that can not be learned, but it is also important that the person who is engaged in the Regulatory Affairs department constantly perform trainings and monitors the changing legislation.

## NAMEN:

Namen diplomske naloge je pregledati razvoj zakonodaje in smernic na področju regulative, predstaviti in kritično oceniti zakonska določila in smernice, ki se nanašajo na dobro regulatorno prakso, preveriti jasnost in razumljivost na področju regulative ter definirati dobro regulatorno prakso in farmakovigilanco. Preverjanje je potekalo v obliki ankete. Sodelovalo je 20 oseb, ki so odgovarjale na v vprašalniku zastavljena vprašanja. Hkrati so podale svoje mnenje o razumevanju dobre regulatorne prakse in farmakovigilance, označili in opisali so osebo, ki je po njihovem mnenju primerna za delo v Regulatornem oddelku, ter opredelili pojma dobra regulatorna praksa in farmakovigilanca. Glede na različno naravoslovno izobrazbenost smo ugotavljali, ali je za delo v Regulatornem oddelku pomembno, da so zaposleni v Regulatornem oddelku farmacevti oziroma ali lahko dodatna izobraževanja diplomantov drugih naravoslovnih smeri zagotovijo dovolj znanja za delo v Regulatornem oddelku. Preverili smo tudi, ali ima trenutna zaposlitev vpliv oziroma prispeva k znanju, ki je potrebno za delo v Regulatornem oddelku.

## SEZNAM OKRAJŠAV

JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
EMA	Evropska komisija za zdravila ( <i>angl. European Medical</i> )
GMP	dobra proizvodna praksa ( <i>angl. Good Manufacturing Practice</i> )
GLP	dobra laboratorijska praksa ( <i>angl. Good Laboratory Practice</i> )
GRP	dobra regulatorna praksa ( <i>angl. Good Regulatory Practice</i> )
GDP	dobra distribucijska praksa ( <i>angl. Good Distribution Practice</i> )
GCP	dobra klinična praksa ( <i>angl. Good Clinical Practice</i> )
GVP	Dobra farmakovigilančna praksa ( <i>angl. Good Pharmacovigilance practice</i> )
PhV	Farmakovigilanca ( <i>angl. Pharmacovigilance</i> )
MedDra	Specializirana medicinska terminologija
PSUR	Periodično poročilo o varnosti zdravila ( <i>angl. Periodic Safety Update Report</i> )
SOP	Standardni operacijski postopki ( <i>angl. Standard Operation Procedures</i> )
PIL	Navodilo za uporabo ( <i>angl. Product Information Leaflet</i> )
SmPC	Povzetek glavnih značilnosti zdravila ( <i>angl. Summary of Product Characteristics</i> )
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija ( <i>angl. World Human Organisation</i> )
eCTD	elektronski skupni tehnični dokument ( <i>angl. electronic Common Technical Document</i> )
ISO	Mednarodna organizacija za standardizacijo ( <i>angl. International Organisation of Standardization</i> )
EFTA	Evropsko združenje za prosto trgovino ( <i>angl. European Free Trade Association</i> )

## KAZALO

1.	UVOD.....	9
1.1.	RAZVOJ IN ZGODOVINA FARMACEVTSKE REGULACIJE .....	9
1.2.	VARNOST, UČINKOVITOST IN KAKOVOST .....	10
1.3.	TRAGEDIJA S TALIDOMIDOM .....	10
2.	REGULATORNE OBLASTI .....	12
2.1.	REGULATORNE OBLASTI V SLOVENIJI.....	12
2.1.1.	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke - JAZMP ..	12
2.1.2.	Inštitut za varovanje zdravja - IVZ .....	12
2.2.	REGULATORNE OBLASTI V EU .....	12
2.3.	REGULATORNE OBLASTI V ZDA - FDA.....	13
2.4.	REGULATORNE OBLASTI NA JAPONSKEM .....	14
3.	REGULATORNI ODDELEK V FARMACEVTSKEM PODJETJU .....	15
3.1.	RAZVOJ ZDRAVILA IN REGULATORNI ODDELEK .....	15
3.2.	ZAPOSLENI V REGULATORNIH ODDELKIH .....	16
3.3.	REGISTRACIJA NOVEGA ZDRAVILA IN VZDRŽEVANJE ŽE OBSTOJEČIH REGISTRACIJ .....	16
3.4.	KONTROLA VARIACIJ .....	17
3.5.	FARMAKOVIGILANCA .....	17
3.6.	DOBRA PRAKSA .....	18
	DOBRA FARMAKOVIGILANČNA PRAKSA .....	19
	DOBRA REGULATORNA PRAKSA.....	19
4.	RAZISKAVA.....	23
4.1.	NAMEN RAZISKAVE .....	23
4.2.	HIPOTEZE .....	23
4.3.	METODOLOGIJA .....	23
4.4.	REZULTATI RAZISKAVE.....	24
4.5.	PREVERJANJE HIPOTEZ .....	32
4.6.	POVZETEK UGOTOVITEV IN KRITIČNA ANALIZA .....	37
5.	ZAKLJUČEK.....	38
6.	LITERATURA IN VIRI .....	39
7.	PRILOGE.....	1
7.1.	ANKETNI VPRAŠALNIK .....	1



## KAZALO GRAFOV

Preglednica 1: Poznavanje dobrih praks (vprašanje 4.) .....	25
Preglednica 2: Definicija dobre regulatorne prakse (vprašanje 5) .....	27
Preglednica 4: Glavne naloge zaposlenega v Regulatornem oddelku (vprašanje 10).....	29
Preglednica 5: Glavne karakteristike zaposlenega v Regulatornem oddelku (vprašanje 11).....	30
Preglednica 6: Pomen poročanja neželenih učinkov (vprašanje 14).....	31
Preglednica 7: Poznavanje regulatorne prakse glede na izobrazbo anketirancev. ....	32
Preglednica 8: Poznavanje farmakovigilance glede na izobrazbo anketirancev. ....	33
Preglednica 9: Poznavanje dela v Regulatornem oddelku glede na izobrazbo anketirancev.....	35
Preglednica 10: Pomembne značilnosti osebe, zaposlene v Regulatornem oddelku glede na izobrazbo anketirancev.....	36

# 1. UVOD

## 1.1. RAZVOJ IN ZGODOVINA FARMACEVTSKE REGULACIJE

Kontrola farmacevtskih produktov je znana že od Egipta in antične Grčije naprej. V srednjem veku so se kontrola kakovosti, čistote in kvantifikacije zdravil, njihova priprava in uporaba dosegale s sklicevanjem na ugledni seznam zdravil, kar je vodilo v nastanek uradnega kompendija (Farmakopeje). Trenutno za najstarejšo med njimi velja zbirka receptov iz leta 1498, tako imenovan *Nuovo Receptario Composito* oz. *Florentine Receptario* (1), pripravljena s pomočjo zdravnikov in farmacevtov, ki so takrat delali na področju medicine in farmacije. V takratnih lokalnih in regionalnih farmakopejah so bili zbrani predpisi, ki so jih uporabljali na lokalnem in regionalnem nivoju. Od leta 1960 naprej je nacionalne farmakopeje dopolnila internacionalna farmakopeja. Sledila so usklajevanja in leta 1964 smo v Evropi dobili prvo Evropsko farmakopejo (2).

Razvoj eksperimentalne farmakologije in kemije se je začel v drugi polovici 19. stoletja s spoznanjem, da takrat uporabljene zdravilne rastline vsebujejo aktivne sestavine. Z razvojem sintezne kemije se je začela sintezna proizvodnja zdravilnih učinkovin in s tem tudi razvoj farmacevtske industrije. Pomanjkanje ustreznih sistemov in načinov za raziskovanje varnosti novih kemičnih spojin in nadzora nad uporabo le-teh je postalo tvegano zaradi proste in široke distribucije. Posledično se je za regulacijo farmacevtskih izdelkov leta 1906 v Združenih državah Amerike ustanovila *Food and Drug Administration* (v nadaljevanju FDA) (3). Gre za ameriški vladni urad za zdravila in prehrano, ki deluje pod okriljem ameriškega ministrstva za zdravje. Poglavitna naloga urada je skrb za javno zdravstvo v Združenih državah Amerike (v nadaljevanju ZDA). FDA nadzira varnost in učinkovitost humanih in veterinarskih zdravil, bioloških proizvodov, medicinskih pripomočkov, živil in sevajočih naprav. Nadzoruje doma izdelane proizvode in proizvode, ki se uvozijo v ZDA. V Evropski uniji je skrb za javno zdravstvo prevzel Generalni direktorat za zdravje in varstvo potrošnikov (Directorate General for Health & Consumers - European Commission). V Sloveniji za javno zdravstvo skrbi država preko ministrstva za zdravje oziroma Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju JAZMP) in Inštitut za varovanja zdravja Republike Slovenije (v nadaljevanju IVZ).

## 1.2. VARNOST, UČINKOVITOST IN KAKOVOST

V zgodnjih 50. letih prejšnjega stoletja se je začela razvijati farmakovigilanca. Zaradi nezgod, ki so se dogajale zaradi pomanjkanja kontrole varnosti, se je začelo reguliranje na področju varnosti. Ena izmed prvih nesreč, ki se je zgodila, je bila nesreča s talidomidom. Talidomid se je v začetku 60. let uporabljal za zdravljenje različnih stanj, kot so depresija, anksioznost, lajšanje jutranjih slabosti v zgodnji nosečnosti, infekcij in prehladov, samostojno ali v kombinaciji z analgetiki in drugimi sedativi. Veljal je za zdravilo, ki pozdravi mnoge težave, zato so ga v državah, kjer se ni predpisoval na recept, uporabljali za različne zdravstvene težave. Zaradi pomanjkanja študij o toksikologiji v primeru dolgoročne terapije samostojnega povišanega odmerka zdravila so se začeli pojavljati nevropatološki simptomi, kot so ataksija, paraestezija in otrplost, pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale zdravilo, pa so se pojavile večje anomalije, kot na primer fokomelija (oseba, ki se rodi brez uda). Zdravilo so zaradi teratogenih učinkov leta 1962 umaknili iz trga (4), (5).

Zaradi katastrof, ki so se pojavile zaradi pomanjkljivih predkliničnih študij, so se posledično vsa nova zdravila začela toksikološko testirati najprej na živalih. Prav tako se je zakonodaja za kontrolo procesov izdelave pred prihodom farmacevtskih proizvodov na trg poostрила. Med leti 1960 in 1970 se je povečalo število zakonov s področja varnosti zdravil, ki so predpisovali različne tehnike testiranja glede na državo znotraj Evropske unije. Zaradi izgube časa in denarja ob ponavljajočih testiranjih so se leta 1965 harmonizirale zahteve glede testiranj proizvedenih serij, prav tako je bila leta 1965 izdana prva Evropska farmakopeja. Internacionalno usklajevanje se je začelo leta 1990, ko so Evropa, Japonska in ZDA začele usklajevati zahteve v okviru mednarodne konference o harmonizaciji (International Conference on Harmonization oz. ICH) (6). Namen ICH-smernic je bil povečati internacionalno usklajenost z namenom, da bi zagotovili dobro kakovost, varnost in učinkovitost razvitih in registriranih zdravil na najboljši in stroškovno najbolj učinkovit način.

## 1.3. TRAGEDIJA S TALIDOMIDOM

Po letu 1962, ko so zdravilo z zdravilno učinkovino talidomid umaknili s trga, so v Kanadi zaradi Conterganskega škandala (*škandal je dobil ime po imenu zdravila Contegran<sup>®</sup>*), ki se je zgodil v Evropi, začeli z razvojem epidemioloških študij. Od 1. 4. 1960 je bil talidomid v Kanadi, tako kot v Avstriji in Švici, možno dobiti samo na recept, zato je bilo v

primerjavi z drugimi evropskimi državami manj rojenih otrok s fokomelijo. Prav tako je kanadska agencija sodelovala s proizvajalcem in zdravniki, ki so zdravilo predpisovali in je ob vsaki novi ugotovitvi in novici iz tujine o tragičnih posledicah talidomida, ki so ga jemale nosečnice, o tem poročala preko opozorilnega pisma zdravnikom, tako da so bili ti redno obveščeni o dogodkih. Zaradi vodenja evidenc, ker je bilo zdravilo predpisano na recept, so po 20. 7. 1962, zdravilo umaknili s trga in naredili odpoklic do ravni bolnikov ter izvedli epidemiološko študijo, ali zdravilo res povzroča fokomelijo. Študija je pokazala, da so zaradi jemanja talidomida med letoma 1961 in 1962 nastale malformacije pri 115 otrocih, pri čemer jih je 33 umrlo.

Kasnejše raziskave so pokazale, da je talidomid kiralna spojina, kjer S-oblika povzroča teratogenost, R-oblika pa deluje pomirjevalno. Zdravilo je v takratnem času vsebovalo racemno zmes, dodatno pa je R-oblika v telesu racemizirala v teratogeno S-obliko.

»Conterganski škandal« je imel največje posledice v Nemčiji, kjer se je rodilo 10.000 otrok s fokomelijo, medtem ko v državah, kjer je bilo zdravilo predpisano le na recept, do tako množične tragedije ni prišlo. V Avstriji je bilo prizadetih 13, v Švici pa 9 otrok, medtem ko v ZDA do tragedije ni prišlo, saj zdravilo ni dobilo dovoljenja za promet.

V novejših kliničnih študijah je talidomid pokazal protivnetne, antineoplastične in antiangiogenetične terapevtske učinke, tako da so ga, s strogim režimom predpisovanja ponovno začeli predpisovati za zdravljenje gobavosti, multiplega mieloma, eritromatoznega lupusa in avtoimunih bolezni.

Leta 1998 je FDA odobrila talidomid za zdravljenje gobavosti (7), čeprav je svetovna zdravstvena organizacija (*angl. World Human Organisation oz. WHO*) kasneje priporočila, da se talidomid zaradi znanih teratogenih učinkov za to ne uporablja (8).

Leta 2005 je FDA pospešeno odobrila kombinacijo talidomida z deksametazonom za zdravljenje na novo diagnosticiranih bolnikov z multiplim mielomom (9). Po samo sedmih letih od prvega uspešnega zdravljenja, ki je bilo navedeno v medicinskih člankih, so zaradi pospešenega predpisovanja izven preverjenih indikacij zdravila (»off-label use«) odobrili kombinacijo zdravila za indikacijo plazmocitoma. Kanadska agencija je za predpisovanje in izdajo talidomida uvedla stroge pogoje in kontroliran sistem »RevAid«. Zdravilo se lahko predpisuje le bolnikom, ki so starejši od 65 let z diagnosticiranim multiplim mielomom v kombinaciji z melfalanom in prednisonom. Leta 2012 je agencija opozorila, da zdravljenje multiplega mieloma s talidomidom pospešuje razvoj druge oblike raka in nastanek krvnih strdkov, kar ogroža zdravje bolnikov (10).

## 2. REGULATORNE OBLASTI

### 2.1. REGULATORNE OBLASTI V SLOVENIJI

#### 2.1.1. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke - JAZMP

Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (ARSZMP) in Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil Ljubljana (ZAF) sta se 01. 01. 2007 preoblikovala v novo pravno osebo, Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Ta skrbi za varovanje javnega zdravja z regulacijo in nadzorom zdravil, medicinskih pripomočkov, krvi, tkiv in celic ter z njimi povezanih dejavnosti v zasebnem in javnem sektorju. Zavezani so h kakovosti in razvoju, reševanju slabosti in izogibanju nevarnostim. JAZMP je pristojen organ na področju zdravil, medicinskih pripomočkov, preskrbe s krvjo ter človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje (11).

#### 2.1.2. Inštitut za varovanje zdravja - IVZ

IVZ so ustanovili 16. julija 1923 kot Higienški zavod, na katerem se je prvotno raziskovala pitna voda. Tam je bila stalna bakteriološka postaja v Ljubljani. Glede na potrebe so se ustanavljali dodatni oddelki, zdravstveni domovi in oblikovali drugi zavodi. Leta 1951 je bil ustanovljen Centralni higienški zavod, leta 1992 pa je bil z vladnim sklepom ustanovljen Inštitut za varovanje zdravja RS. Danes je IVZ osrednja nacionalna ustanova, katere glavni namen je proučevanje, varovanje in zviševanje ravni zdravja prebivalstva Republike Slovenije s pomočjo ozaveščanja prebivalstva in z drugimi preventivnimi ukrepi (12).

### 2.2. REGULATORNE OBLASTI V EU

Vzporednica ameriškemu Uradu za prehrano in zdravila (FDA) je v Evropski uniji Evropska agencija za zdravila (EMA, angl. *European Medicines Agency*, nekoč EMEA), ki usklajuje regulativo na področju zdravil po celotni Evropski uniji. Agencija s sedežem v Londonu je odgovorna za vrednotenje in nadzor zdravil za uporabo pri ljudeh in živalih ter s tem za doseganje varovanja in promocije javnega zdravja. S strani Evropske unije je bila ustanovljena leta 1995.

Tako kot v ZDA je tudi v Evropi potekal razvoj regulative postopoma. V Nemčiji je v 19. stoletju zakonodaja veljala za lekarniško dejavnost, medtem ko za proizvodnjo zdravil

ni bilo predpisanih pravilnikov in zakonov vse do leta 1961 (13), ko so za vsak proizvod na tržišču uvedli številko registracije in ugotovili, da imajo na trgu 55.000 zdravil. V takratnem času so bila tudi na nemškem trgu vsa zdravila brez dokazil o kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Po letu 1960 so se zaradi tragedije z zdravilom Contegran® (talidomid) zakoni poosttrili. Matere, ki so v zgodnji nosečnosti jemale zdravilo talidomid kot zdravilo, ki je preprečevalo jutranjo slabost, so rojevale otroke brez udov. Posledično so od leta 1976 za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom proizvajalci morali vlogi priložiti dokazilo o varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila.

EMA skrbi za promocijo javnega zdravja in zdravja živali. Odgovorna je za znanstveni razvoj in odobritve dovoljenja za promet zdravil, ki so vložene po centraliziranem postopku, dovoljenje velja v vseh državah članicah Evropske unije. Vloga se odda enkrat za vse države hkrati. Odobritev velja za vse države Evropske Unije, dodatno pa še za Lihtenštajn, Norveško in Islandijo (EFTA). Agencija je odgovorna za koordinacijo in spremljanje varnosti zdravila preko farmakovigilančnih sistemov EudraVigilance, ki služi kot sistem za poročanje in shranjevanje neželenih učinkov ter podpora aktivnosti identifikacije. Zaradi rednega spremljanja se lahko določi razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo (*benefit-risk ratio*) tudi po pridobitvi dovoljenja za promet. Komisija PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), ki je ena od komisij na EMA, določi, ali je glede na določeno razmerje potreben odpoklic zdravila. Poleg formalnih vlog za registracijo, agencija spremlja in nadzira tudi pravilno delovanje farmacevtskih podjetij, izdaja smernice in standarde ter jih po potrebi spreminja in posodablja, hkrati pa javnost obvešča o varnosti zdravil.

### 2.3. REGULATORNE OBLASTI V ZDA - FDA

Prvotno farmacevtski izdelki niso bili registrirani s strani državnih organov. V Ameriki so se specifični zakoni, ki so bili vezani na farmacevtske izdelke, razvili med vojno z Mehiko, saj so Američani ugotovili, da je v Ameriki vse več produktov uvoženih. Tako je leta 1848 nastal Akt o uvozu zdravil, kar se je nadaljevalo tudi z večjim sanitarnim nadzorom prehrabnih izdelkov z namenom zagotavljanja kakovosti in varnosti javnega zdravja.

Kontaminacija antitoksina Diphtheria antitoxin v St. Louisu, ZDA, je leta 1902 povzročila smrt 12 otrok, kar je bil vzrok za razvoj Biologics Acts in uvedbo licenc za biološka zdravila in proizvodnjo le-teh. Med letoma 1902 in 1907 so se začele na prostovoljcih izvajati študije o varnosti aditivov, ki so jih takrat uporabljali v prehrabni industriji.

Leta 1906 je začel veljati Pure Food and Drug Act, ki je prepovedal uporabo salicilne kisline, boraksa, formaldehida in bakrovega sulfata, saj so med študijo izkazali za nevarne. Prvi začetki zakonov so prepovedali ali omejili uporabo kemičnih aditivov, tako da so posledično nastali USP (United States Pharmacopeia) in nacionalni formularij, kot uradni standard. Leta 1937 se je na tržišču pojavilo zdravilo za zdravljenje težav in obolenj grla ter zgornjih dihalnih poti, ki je vsebovalo sulfanilamid, raztopljen v dietilenglikolu. Dietilenglikol se je v avtomobilski industriji uporabljal tudi kot sredstvo proti zamrzovanju. Ker takrat klinične študije niso bile potrebne, je zaradi uporabe tega zdravila umrlo 107 ljudi, večinoma otrok. Zaradi te tragedije je leta 1938 nastal the Food Drug and Cosmetics Act (FD&C Act), ki je zahteval odobritev varnosti zdravila oziroma izdelkov, preden se le-ti začnejo tržiti. To je pomenilo, da so lahko proizvajalci 60 dni po prejemu odobritve s strani takratne FDA zdravilo začeli tržiti. Zaradi nesreče s talidomidom so se za takratne razmere uvedli še bolj strogi nadzori odobritve zdravila. Zgolj formalno odobritev FDA je leta 1962 zamenjala odobritev učinkovitosti zdravila in vpeljava smernic dobre proizvodne prakse (GMP) (13). Sledile so mnoge spremembe zakonov, smernic in posodobitev, ki se posodablajo in se bodo posodabljali glede na nove ugotovitve.

#### 2.4. REGULATORNE OBLASTI NA JAPONSKEM

Na Japonskem v okviru ministrstva za zdravje, delo in socialne zadeve deluje japonska regulatorna agencija (PMDA – Pharmaceutical and Medical Devices Agency) z namenom zaščite javnega zdravja in zagotavljanja varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravil in medicinskih pripomočkov na japonskem trgu (14). Tam zdravila na trgu spremljajo tudi po dodelitvi vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili in medicinskimi pripomočki. Odgovorni so za odškodnine, ki so jih oškodovanci upravičeni zahtevati, če pride do obolenja zaradi neželenih učinkov zdravila in okužb s farmacevtskimi in biotehnološkimi proizvodi. Tako kot ostale primerljive agencije, skrbijo za nadzor, da farmacevtska industrija deluje skladno s smernicami, veljavnimi zakoni in v okviru dobrih praks. Za obveščanje zdravstvenih delavcev se poslužujejo dveh oblik pisem. Za urgentno komunikacijo, v primeru pomembnih informacij o varnosti, uporabljajo t. i. rumeno pismo, za opozorila pa t. i. modro pismo.

### 3. REGULATORNI ODDELEK V FARMACEVTSKEM PODJETJU

Smernice Dobre regulatorne prakse definirajo vlogo in pozicijo Regulatornega oddelka znotraj farmacevtskega podjetja. Aktivnosti Regulatornega oddelka so odvisne od politike in strukturne organizacije farmacevtskega podjetja. Načeloma se od oddelka pričakuje primerno in učinkovito vodenje regulatornih procesov, pripravo popolne, natančne in točne dokumentacije za registracijo in pridobitev dovoljenja za promet z zdravili in medicinskimi pripomočki, ter vzdrževanje potrebne dokumentacije za vzdrževanje zdravil in medicinskih pripomočkov, ki so že na tržišču. Vse to poteka skladno s pravnimi, znanstvenimi, etičnimi in administrativnimi zahtevami.

Pomembno je, da so aktivnosti podjetja skladne z lokalnimi in globalnimi zahtevami. Za celotno kakovostno vodenje farmacevtskega podjetja je pomembno, da je v skladu z Dobre regulatorno prakso od samega začetka razvojne faze zdravilne učinkovine in se nadaljujejo do prihoda zdravila na trg. Nato je Regulatorni oddelek zadolžen za aktivnosti, povezane z ohranitvijo dovoljenja za promet in s postmarketinškimi aktivnosti.

Za zagotovitev učinkovitosti glede na neprestano spreminjanje in kompleksnost regulatornih zahtev so za Regulatorni oddelek zelo pomembne dobra organiziranost in natančno definirane metode dela. Zaposleni v Regulatornem oddelku znotraj farmacevtskega podjetja so vedno povezani z ostalimi oddelki in tako prenašajo informacijo o poteku razvoja zdravila in postopkih registracije zdravila. Razvoj dobre regulatorne prakse pomembno prispeva k celokupnemu kakovostnemu vodenju farmacevtskega podjetja z vseh vidikov Regulatornega oddelka in je pomembna disciplina v celokupnem kakovostnem vodenju.

#### 3.1. RAZVOJ ZDRAVILA IN REGULATORNI ODDELEK

V Regulatornih oddelkih v farmacevtskih podjetjih so zaposleni po izobrazbi večinoma diplomanti s področja naravoslovnih in medicinskih strok. Po 4 do 5 letih delovnih izkušenj lahko opravijo specializacijo in postanejo specialisti na področju regulative. Zaposleni povezujejo regulatorna in medicinska področja, ter področje zakonodaje. Te dejavnosti se opravljajo v interesu potrošnikov in javnega zdravja z namenom



preprečevanja nepotrebnega podvajanja študij, dela in dokumentacije, vendar še vedno v skladu z regulatornimi zahtevami glede varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila.

### 3.2. ZAPOSLENI V REGULATORNIH ODDELKIH

V Regulatornih oddelkih v farmacevtskih podjetjih so zaposleni po izobrazbi večinoma diplomanti s področja naravoslovnih in medicinskih strok. Po 4 do 5 letih delovnih izkušenj lahko opravijo specializacijo in postanejo specialisti na področju regulative. Zaposleni povezujejo regulatorna in medicinska področja, ter področje zakonodaje. Te dejavnosti se opravljajo v interesu potrošnikov in javnega zdravja z namenom preprečevanja nepotrebnega podvajanja študij, dela in dokumentacije, vendar še vedno v skladu z regulatornimi zahtevami glede varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila.

### 3.3. REGISTRACIJA NOVEGA ZDRAVILA IN VZDRŽEVANJE ŽE OBSTOJEČIH REGISTRACIJ

Regulatorni oddelek je odgovoren za predloge o najboljši strategiji registracije z upoštevanjem vplivov registracije na intelektualno lastnino. Zaposleni v Regulatornem oddelku pripravijo regulatorni strateški dokument, ki vsebuje vse mejne podatke: od znanstvenega in strokovnega mnenja do časovnih intervalov za strategijo predaje dokumentacije, izbora držav, kjer se bo zdravilo registriralo in tržilo, jakosti zdravila, farmacevtske oblike in števila pakiranj, odgovorov na vprašanja pristojnega organa, intelektualne lastnine, posodobitve in obnove dokumentacije, periodično poročilo o varnosti (PSUR), ter načrtovanih in nenačrtovanih planov.

Dokumentacija mora vsebovati ime in predlagano označevanje zdravila, predlagano ceno in plan o povračilu stroškov s strani države. O vsem naštetem se Regulatorni oddelek posvetuje z drugimi oddelki v podjetju, ki so odgovorni za promocijo in prodajo zdravila. Dokumentacijo se sprti pregleduje in posodablja. Prav tako je Regulatorni oddelek vključen v pripravo informacij o zdravilu, pripravo ovojnine in načrta pediatričnih preiskav. Zagotoviti mora, da se vse aktivnosti nanašajo na pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (DzP), da so v skladu z obstoječo zakonodajo, predpisi, direktivami in smernicami države, v kateri se bo zdravilo tržilo. Potrebno je razmisliti o proaktivnih predlogih, kot so priporočila, komentarji in pripombe, da so le-ti v naprej pripravljene, če jih je treba predložiti.

Regulatorni oddelek mora določiti etične, praktične, tehnične in regulatorne standarde, ki so vključeni v standardne operacijske postopke (SOP), ki določajo odgovornost vsakega zaposlenega in opišejo postopke, ki zagotavljajo, da je dokumentacija v skladu z obstoječimi zakoni ter drugimi akti za registracijo zdravila in pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom. Oddelek si prizadeva, da sta navodila za uporabo (PIL) in povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) med seboj usklajena in redno obnavljana v vseh državah, kjer se zdravilo trži. Prevodi morajo biti pravilni, reprodukcija in odpošiljanje dokumentacije v dotične države pa točna.

Dokumentacija že registriranih zdravil mora biti skladno z zakonodajo in smernicami ustrezno arhivirana. Prav tako se ustrezno posodablja glede na nova dognanja, raziskave in spreminjajočo se zakonodajo. Glede na spremembe in nova dognanja se spreminja dokumentacija vključno z navodili za bolnika, ovojnino in povzetkom značilnosti zdravila. Najbolj pogoste spremembe so spremembe v SPC, PIL, ovojnini ter spremembe, ki so vezane na nove neželene stranske učinke.

### 3.4. KONTROLA VARIACIJ

Vodenje evidence o spremembah in obrazcih o variacijah je eden ključnih delov dobre regulatorne prakse. Spremembe vsebujejo podatke o zdravilu in specifikacije, dokumentacijo o proizvodnji ali analitskih metodah, spremembah dobaviteljev, postopkov, roku uporabe in dodatnih indikacij. Take spremembe se usklajujejo s pristojnim organom v skladu z zakonodajo dotične države. Regulatorni oddelek se pred izdajo variacije posvetuje z oddelki, odgovornimi za konkretno področje, tako da pridobi dodatne informacije in pripravi dokumentacijo, ki mora biti predana v časovnih rokih glede na zakonodajo in smernice. Oddelek, zadolžen za pakiranje, proizvodnja in oddelek za trženje vedno pravočasno predajo dokumentacijo Regulatornemu oddelku, ki nato nadaljuje s postopkom variacije.

### 3.5. FARMAKOVIGILANCA

Farmakovigilanca je glede na definicijo iz Uradnega lista: »Farmakovigilanca je sistem ugotavljanja, zbiranja in vrednotenja neželenih stranskih učinkov zdravil in drugih spoznanj o varnosti zdravil ter ukrepanja z namenom upravljanja in zmanjševanja tveganja, povezanega z zdravili. Neželeni učinek zdravila je škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za

preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije.« (15)

Dolžnost vseh zaposlenih v farmacevtskem podjetju je, da vsako informacijo o neželenem učinku prijavijo v oddelek, odgovoren za farmakovigilanco. Oseba, ki je odgovorna za farmakovigilanco, uporablja za poročanje neželenih učinkov različne informacijske baze. Ena izmed baz je CSI (Core Safety Information), kjer so vneseni stranski učinki zdravila. Prav tako so je razvili CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Science), ki je močno vplival na prakso in zakonodajo o varnosti zdravil.

Podatki o varnosti se zbirajo od predkliničnih in kliničnih študij razvoja zdravila, do nadzora, ko je zdravilo odobreno, ima dovoljenje za promet in se trži. Proizvajalec in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom spremljata in redno vnašata rezultate v bazo podatkov o varnosti zdravila. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) je komite na EMA, ki je odgovorna za spremljanje podatkov o varnosti zdravil.

### 3.6. DOBRA PRAKSA

Dobra praksa je metoda oziroma tehnika, ki se uporablja kot merilo za doseganje kakovosti. S pomočjo dobrih praks dosegamo boljše rezultate kot s pomočjo drugih orodij, ki imajo enak namen. Dobra praksa se glede na nova odkritja razvija in izboljšuje in je po mnenju mnogih strokovnjakov najboljši način za opis procesa, zato se jo poslužujejo različna podjetja in organizacije. Farmacevtska proizvodnja je vse bolj nadzorovana in izdelki so natančno proizvedeni v skladu s ustreznimi standardi in glede na njihov namen. Dobra praksa se uporablja za doseganje kakovosti in kot predstavljeno dopolni zakonsko obveznim standardom. Temeljijo na primerjavi in samooceni (16).

Poznamo več dobrih praks, od katerih so v farmaciji najbolj poznane:

- dobra proizvodna praksa (GMP)
- dobra laboratorijska praksa (GLP)
- dobra regulatorna praksa (GRP)
- dobra distribucijska praksa (GDP)
- dobra klinična praksa (GCP)
- dobra farmakovigilančna praksa (GVP)

## DOBRA FARMAKOVIGILANČNA PRAKSA

Glede na definicijo iz Uradnega lista je: »Dobra farmakovigilančna praksa (*angl. Good Pharmacovigilance Practice – GVP*) je niz ukrepov, pripravljenih za lažje izvajanje farmakovigilance v Evropski uniji. Uporabljajo jo imetniki dovoljenja za promet, EMA in nacionalni regulatorni organi v državah članicah EU. Velja za vsa zdravila, registrirana po centraliziranem postopku, postopku z medsebojnim priznavanjem, decentraliziranim postopku in nacionalnemu postopku.« (15)

## DOBRA REGULATORNA PRAKSA

Dobra regulatorna praksa je predlog za kakovosten sistem. Razvoj dobre regulatorne prakse izhaja iz problemov, ki so se dogajali v preteklosti. Na področju regulative je bilo sodelovanje farmacevtske industrije z nacionalnimi regulatornimi organi sprva slabo, saj je bil odnos nasprotujoč, namesto da bi oba partnerja strmela k istemu cilju in interesu. Farmacevtska industrija je predajala neuskkljeno in nepopolno ter nekakovostno dokumentacijo in je hkrati pričakovala hitro odobritev s strani nacionalnega regulatornega organa. Z razvojem regulative so se vpeljale različne smernice, strožja zakonodaja, poenoteni obrazci za predajo, časovne smernice za predajo dokumentacije in SOP.

Vpeljava dobre regulatorne prakse se je začela z opisom dela zaposlenih v Regulatornem oddelku. Veljala je tako za Regulatorne oddelke v farmacevtskem podjetju kot tudi za nacionalne regulatorne agencije. Določili so se cilji, opisi del, definirali so se načini, kako se zahtevano delo opravi. Prednost dobre regulatorne prakse so strmenje k skupnemu cilju po pripravi in izdelavi kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil, ki so pravočasno na voljo bolnikom.

Z vidika farmacevtske industrije je opravljanje dobre regulatorne prakse vezano na nacionalni in internacionalni regulatorni organ na naslednjih področjih:

- hitra odobritev z zagotovitvijo varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila;
- hitra odzivnost oziroma zavrnitev v primeru pomanjkljive dokumentacije;
- zagotavljanje visokega ugleda nacionalnega regulatornega organa z vidika drugih regulatornih agencij po svetu;
- enakopraven način obravnavanja vlog za vsa farmacevtska podjetja;
- strmenje k skupnemu interesu, tj. varnim, učinkovitim in kakovostnim zdravilom;

- strokovno usposobljeno osebje, ki ne pregleduje samo formalnosti, ampak je usposobljeno tudi za vsebinski pregled dokumentacije;
- fleksibilnost zaposlenih.

Z vidika nacionalnega in internacionalnega regulatornega organa je opravljanje dobre regulatorne prakse farmacevtskega podjetja vezano na:

- pripravo kvalitetne in popolne dokumentacije z namenom preprečevanja podvajanja dela in posledično dvigom produktivnosti zaposlenih na agenciji, kar vpliva na stroškovno učinkovitost;
- pravočasno predano dokumentacijo, v skladu s časovnimi smernicami;
- doseganje in ohranitev podobe visokega ugleda podjetja z namenom boljšega zaupanja;
- strmenje k skupnemu interesu.

#### ZAGOTAVLJANJE DOBRE REGULATORNE PRAKSE (DRP)

Kakovosten in dobro definiran sistem bo omogočal nadaljnji razvoj DRP, vodil bo v zmanjševanje podvajanja dela, kar bo posledično prihranilo čas in dodatno delo zaposlenih. Za kakovosten sistem morajo zaposleni pravilno razumeti vse predpise, zakonodajo in SOP, kar pomeni, da se morajo neprestano izobraževati in svoje delo opravljati predano in odgovorno. Poleg dobrega arhiviranja, poročanja o oceni (Assessment Reports), revidiranja in usklajevanja dokumentacije, priprave postopkov za odobritve, priprave vlog, PSUR, pravočasnega poročanja neželenih učinkov, označevanja obnove DzP zdravila, uporabe standardnih predlog, uporabe terminologije v skladu z MedDRA je pomembno, da zaposleni v Regulatornem oddelku nikoli ne poskuša prikriti kakršne koli napake in se zaveda pomembnosti svojega dela.

#### NOTRANJI NADZOR

Zagotavljanje in preprečevanje napak je mogoče z natančnim delom zaposlenega in upoštevanjem SOP ter smernic in natančnim pregledom s strani druge osebe, ki je prav tako zaposlena v Regulatornem oddelku. Z notranjim nadzorom s strani druge osebe se prepreči predajo nepravilne dokumentacije in s tem dvigne ugled in zaupanje podjetja s strani nacionalnega in internacionalnega regulatornega organa.

## IZOBRAŽEVANJA

Univerzitetna izobrazba je pogoj za opravljanje visoko-kvalificiranega dela. Zmotno je splošno razmišljanje, da je delo v Regulatornem oddelku enostavno in ga lahko opravlja vsak diplomant brez dodatnih izobraževanj. Potrebna so približno 3 leta dodatnih izobraževanj, da zaposleni poleg teoretičnega znanja pridobi tudi potrebne praktične izkušnje. Delo v skladu s smernicami dobre regulatorne prakse podjetju prihrani veliko denarja in časa, še bolj pomembno pa je, da ne pride do usodnih napak, ki jih lahko občutijo bolniki in seveda tudi predlagatelji (podjetja).

## ARHIVIRANJE

Sprva se je obsežna dokumentacija predajala samo v papirnati obliki, zato je bilo arhiviranje v preteklosti drugačno kot danes, ko se dokumentacija predaja preko eCTD-vlog. Pomembno je, da se predana dokumentacija hrani zaščitena pred zunanjimi vplivi (npr. v protipožarnih omarah, v prostoru z reguliranimi zunanjimi pogoji). Namen arhiviranja ni samo zagotovitev skladnosti z zakonom arhiviranja podatkov, ampak tudi, da se lahko spremlja zgodovino poteka posodobitev dokumentacije zdravila.

## OSEBA, ZAPOSLENA V REGULATORNEM ODDELKU V FARMACEVTSKEM PODJETJU

Zaposleni morajo biti primerno strokovno izobraženi, usposobljeni in izkušeni za delo v Regulatornem oddelku. Praviloma so v Regulatornih oddelkih v farmacevtskih podjetjih in na JAZMP zaposleni večinoma farmacevti ali diplomanti s VII. stopnjo naravoslovne smeri ali več. Ne glede na smer in stopnjo izobrazbe, pa so osebe, ki so zaposlene v Regulatornem oddelku označene kot osebe, ki imajo:

- predznanje s področja farmacije, medicine, splošnega naravoslovja, računalniškega znanja in zakonodaje Republike Slovenije;
- dobro razumevanje slovenskega in angleškega jezika;
- dobre komunikacijske sposobnosti (pisne in verbalne);
- kritično razmišljanje;
- pri reševanju problemov sposobnost, usmerjenosti k objektivnim rešitvam;
- sposobnost sodelovanja z zaposlenimi v drugih oddelkih znotraj farmacevtskega podjetja in z drugimi strokovnjaki, ki niso zaposleni znotraj farmacevtskega oddelka,
- dobre organizacijske sposobnosti;

- dobra regulatorna intuicija;
- zmožnost razmišljanja z druge perspektive;
- natančnost, prilagodljivost, izkušnost, splošna razgledanost in potrpežljivost.

Oseba, ki je zaposlena v Regulatornem oddelku, mora biti zaradi narave dela zelo potrpežljiva. Poleg vsega naravoslovnega, farmacevtskega in medicinskega predznanja z leti pridobiva znanje s področja zakonodaje in vseh hitro se spreminjajočih smernic in postopkov. Ker je področje regulative v stalnem razvijanju, se smernice neprestano spreminjajo. Zaposleni morajo tako upoštevati trenutno veljavne SOP, smernice dobre regulatorne prakse in se odločati na podlagi svojih izkušenj oz. se morajo posvetovati z drugimi zaposlenimi v Regulatornem oddelku in z drugimi strokovnjaki, s katerimi sodelujejo. Zaradi hitrega spreminjanja se mora oseba, ki je zaposlena v Regulatornem oddelku, neprestano izobraževati. Dokumentacija, ki je predana na JAZMP ali druge mednarodne regulatorne organe, mora biti na najvišjem kakovostnem nivoju, predana in arhivirana skladno z veljavno zakonodajo. Potreben je tudi razvoj in vzdrževanje internih baz podatkov, da so lahko podatki na voljo takoj, ko se jih potrebuje.

#### KRITIČNA OCENA ZAKONODAJE IN TRENUTNEGA STANJA

Glede na to, da se regulativa v primerjavi z ostalimi področji v farmacevtski industriji razvija, bi lahko naredili korak naprej, ter še bolj natančno definirali splošne smernice, ki bi se jih lahko nato vsi zaposleni v Regulatornih oddelkih držali. Definirati bi bilo treba tudi sam pomen DRP, napisati SOP, in redno izobraževati zaposlene.

## 4. RAZISKAVA

### 4.1. NAMEN RAZISKAVE

Namen diplomske naloge je definirati dobro regulatorno prakso in preveriti jasnost in dojetje razumevanja zakonodaje na področju regulative v skladu s predpisanimi smernicami. Preverjanje je potekalo v obliki vprašalnikov. Sodelovalo je 20 oseb, ki so odgovarjale na v vprašalniku zastavljena vprašanja. Hkrati so podali svoje mnenje o razumevanju dobre regulatorne prakse in opisali osebo, ki je po njihovem mnenju primerna za delo v Regulatornem oddelku. Namen naloge je raziskati razumevanje zakonodaje s področja regulative zdravil glede na različno naravoslovno in medicinsko izobrazbo zaposlenih in predstaviti ter kritično oceniti zakonska določila in smernice, ki se nanašajo na dobro regulatorno prakso.

### 4.2. HIPOTEZE

Osebe, ki so po stroki magistri/magistre farmacije, so v primerjavi z diplomanti drugih naravoslovnih in medicinskih smeri:

- a) bolj izobražene o pomenu in poznavanju definicije dobre prakse;
- b) bolj izobražene o pomenu in poznavanju definicije farmakovigilance;
- c) bolj poznajo delo, ki poteka v Regulatornem oddelku farmacevtskega podjetja ali agencije;
- d) bolj opredelijo osebo, ki je primerna za delo v Regulatornem oddelku.

### 4.3. METODOLOGIJA

Anketo smo izvedli preko elektronskega programa, ki zagotavlja anonimnost anketirancev. V vzorec sta bila vključena dva magistra farmacije, ki sta zaposlena v lekarni, tri osebe, ki delajo v Medicinskem oddelku farmacevtskega podjetja kot magistri farmacije in doktorji medicine, dve osebi iz oddelka Raziskave in razvoj v farmacevtskem podjetju, ki sta magistra farmacije oziroma doktorja naravoslovnih znanosti, trije magistri farmacije, ki so zaposleni v Regulatornem oddelku farmacevtskega podjetja, štiri študenti medicine in farmacije in šest oseb iz različnih naravoslovnih strok, ki so zaposlene v marketingu, pri



čemer tri osebe delajo kot strokovni sodelavci, tri pa kot vodje marketinga in prodaje. Rezultati raziskave so bili izračunani kot povprečne vrednosti, ki smo jih dobili s pomočjo ankete. Vzorec ni reprezentativen, ker je premajhen, da bi lahko govorili o zanesljivosti ocen, ki so pridobljene na podlagi omenjenega vzorca anketirancev, so pa neke vrste pokazatelj slike, ki je na tem področju prisotna.

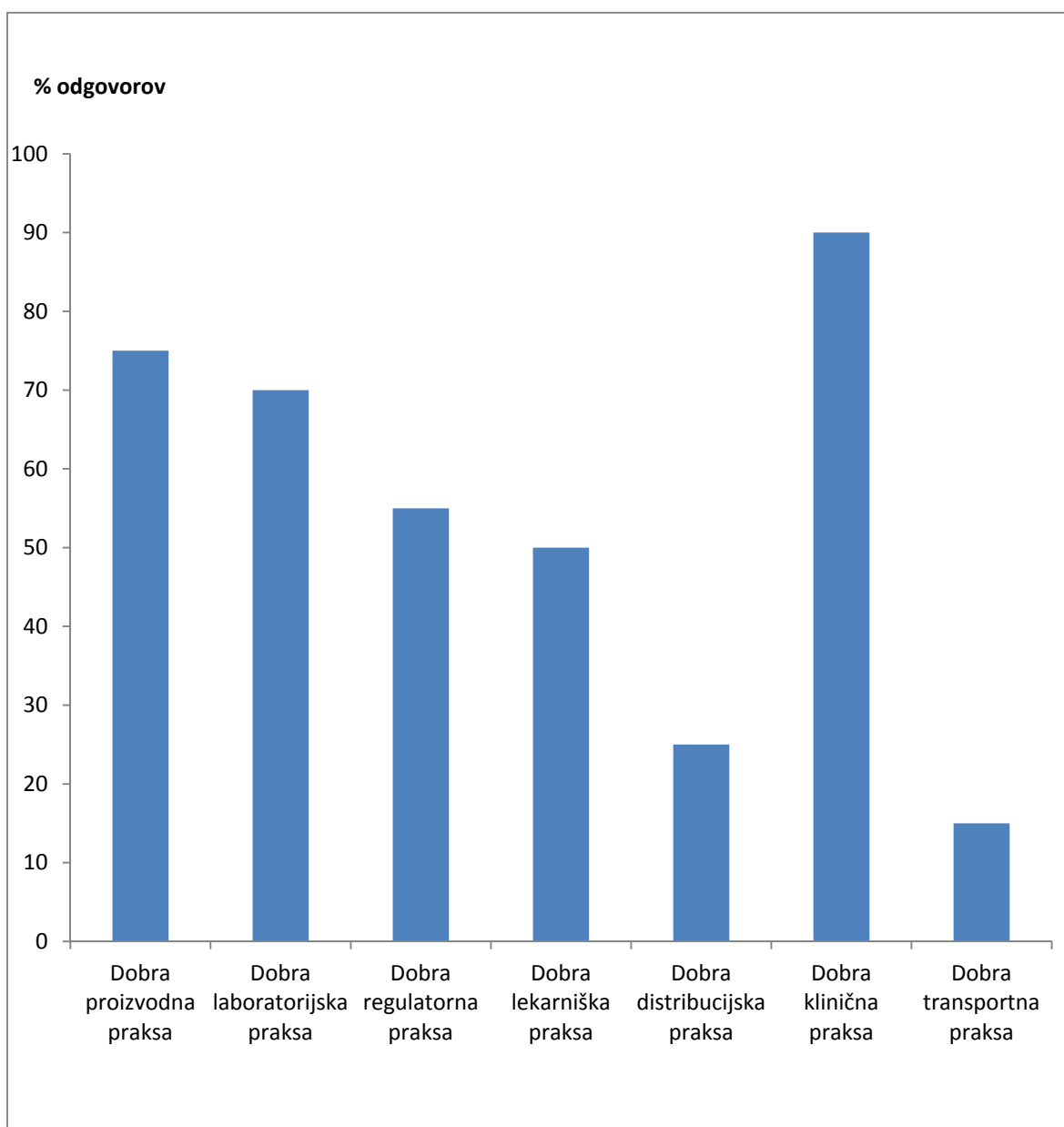
#### 4.4. REZULTATI RAZISKAVE

Med anketiranci je bilo 10 moških in 10 žensk, v starostni skupini od 24 do 50 let. Povprečna starost je bila 33,2 leta. Med 20 udeleženci so bile 4 osebe nezaposlene, s statusom študenta na Medicinski fakulteti ali Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, 2 osebi sta bili magistri farmacije, zaposleni v različnih lekarnah v Republiki Sloveniji, 14 oseb pa je bilo zaposlenih v različnih farmacevtskih podjetjih v Republiki Sloveniji in so zaključile dodiplomski ali doktorski študij različnih naravoslovnih smeri.

Med anketiranci 4 osebe še nikoli niso slišale za termin dobra praksa. Vse štiri osebe so bile moškega spola v starostni skupini od 24 do 45 let. Med njimi so bili trije študenti medicine in farmacije in ena oseba, ki je zaposlena v farmacevtskem podjetju v oddelku Marketing, z zaključenim dodiplomskim študijem.

Vse štiri omenjene osebe so na vprašanje številka 4. *»KATERE OD SPODAJ NAŠTETIH PRAKS STE ŽE SLIŠALI OZIROMA POZNATE NJIHOVO DEFINICIJO? (MOŽNIH JE VEČ ODGOVOROV)«* odgovorile in prepoznale dobro klinično prakso. Študent farmacije je poleg dobre klinične prakse prepoznal tudi dobro laboratorijsko in proizvodno prakso.

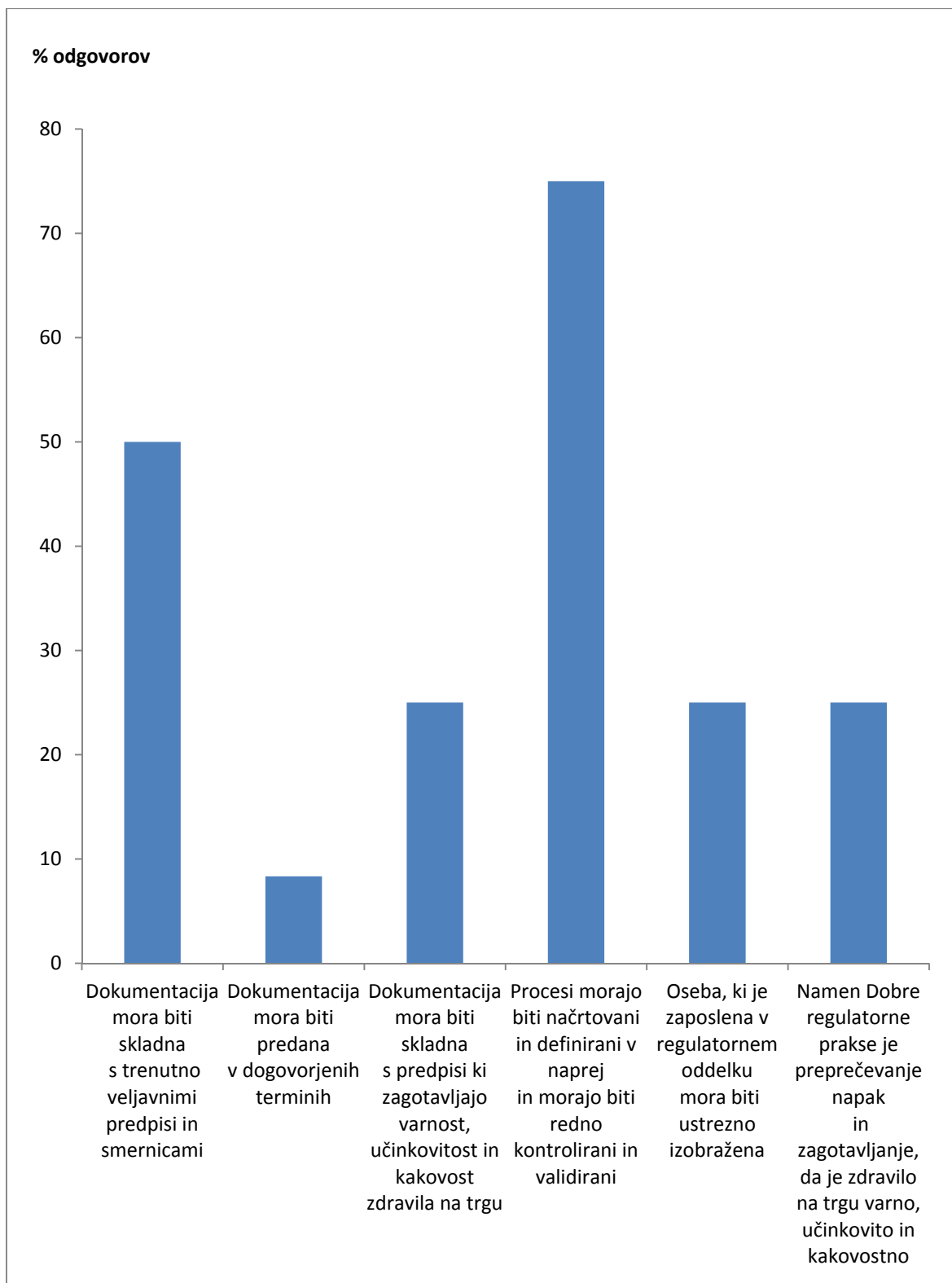
Med vsemi anketiranci je na vprašanje številka 4. »KATERE OD SPODAJ NAŠTETIH PRAKS STE ŽE SLIŠALI OZIROMA POZNATE NJIHOVO DEFINICIJO? (MOŽNIH JE VEČ ODGOVOROV)« 15 anketirancev (75 %) prepoznalo dobro proizvodno prakso, 14 anketirancev (70 %) dobro laboratorijsko prakso, 11 anketirancev (55 %) dobro regulatorno prakso, 10 anketirancev (50 %) dobro lekarniško prakso, 5 anketirancev (25 %) dobro distribucijsko prakso, 18 anketirancev (90 %) dobro klinično prakso in 3 anketiranci (15 %) dobro transportno prakso. (Graf 2)



Preglednica 1: Poznavanje dobrih praks (vprašanje 4.)

Na vprašanje številka 5. »*KAKO BI DEFINIRALI DOBRO REGULATORNO PRAKSO*« smo dobili različne odgovore, saj je bilo vprašanje esejskega tipa. Od 20 anketirancev je 12 anketirancev odgovorilo in pravilno definiralo dobro regulatorno prakso, pri čemer so bili anketiranci enotni. 9 anketirancev je izpostavilo, da morajo biti procesi načrtovani in definirani vnaprej in morajo biti redno kontrolirani in validirani. Od 12 anketirancev, ki so pravilno odgovorili na vprašanje, je 6 anketirancev izpostavilo, da mora biti dokumentacija skladna s trenutno veljavnimi predpisi in smernicami. 3 anketiranci so izpostavili, da mora biti dokumentacija skladna s predpisi, ki zagotavljajo varnost, učinkovitost in kakovost zdravil na trgu, da je namen dobre regulatorne prakse preprečevanje napak ter da je pomembno, da ima oseba, ki je zaposlena v Regulatornem oddelku v farmacevtskem podjetju, farmacevtsko predznanje in je ustrezno usposobljena za delo.

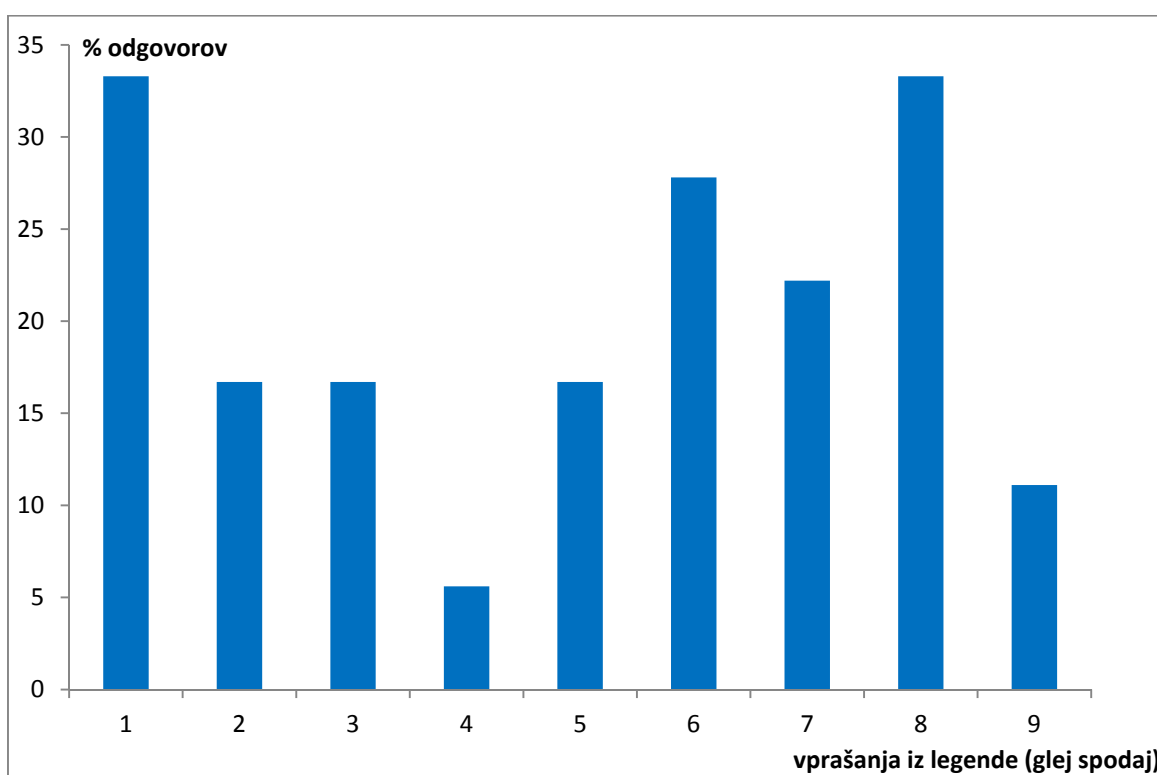
5 anketirancev je napačno odgovorilo oz. niso odgovorili, 2 anketiranca pa sta napisala, da za dobro regulatorno prakso še nista slišala, vendar sta v nadaljevanju vseeno pravilno definirala odgovor. Anketiranci, ki niso odgovorili na vprašanje, so bili trije, čeprav sta dva od teh treh anketirancev na predhodno vprašanje odgovorila, da poznata dobro regulatorno prakso. Napačno definicijo so napisali 3 anketiranci, ki so na predhodno vprašanje (vprašanje 4) odgovorili, da za dobro regulatorno prakso še niso slišali in je ne poznajo.



Preglednica 2: Definicija dobre regulatorne prakse (vprašanje 5)

Da je Regulatorni oddelek v farmacevtskem podjetju pomemben, je odgovorilo in utemeljilo 18 anketirancev, medtem ko 2 anketiranci nista vedela, ali je oddelek za podjetje pomemben ali ne, in sta na predhodno zastavljeni vprašanji 4. in 5. odgovorila napačno oz. nista odgovorila. Oba sta bila študenta. Anketiranci so svoj odgovor utemeljili, zakaj se jim zdi Regulatorni oddelek v farmacevtskem podjetju pomemben. Najpogosteje so navedli, da je oddelek pomemben zaradi:

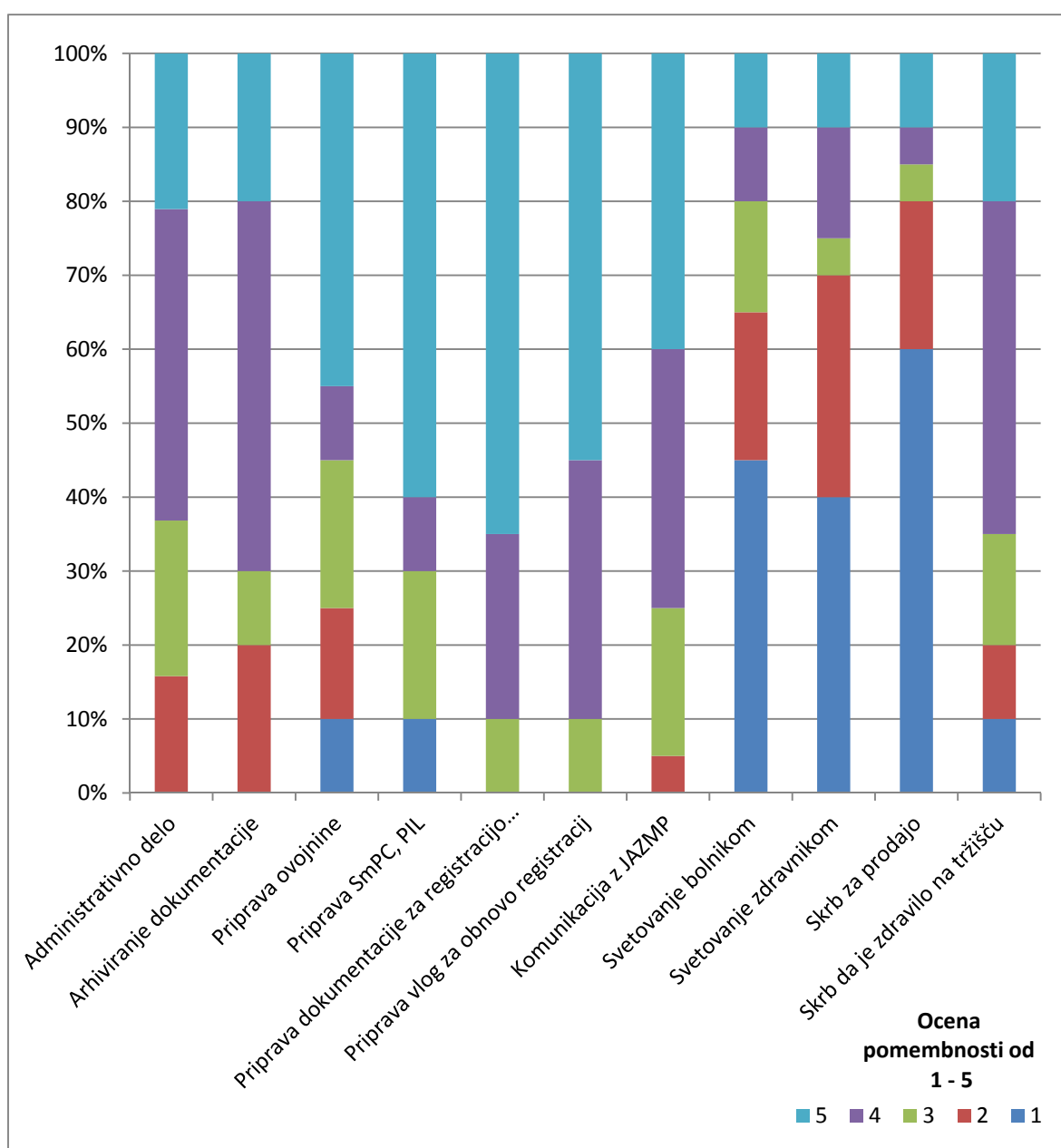
- pridobivanja dovoljenja za promet z zdravilom;
- skrbi za skladno delovanje farmacevtskega podjetja s predpisi in zakonodajo;
- posodabljanja SmPC in PIL;
- komunikacije z državnimi in evropskimi regulatornimi oblastmi.



Legenda:

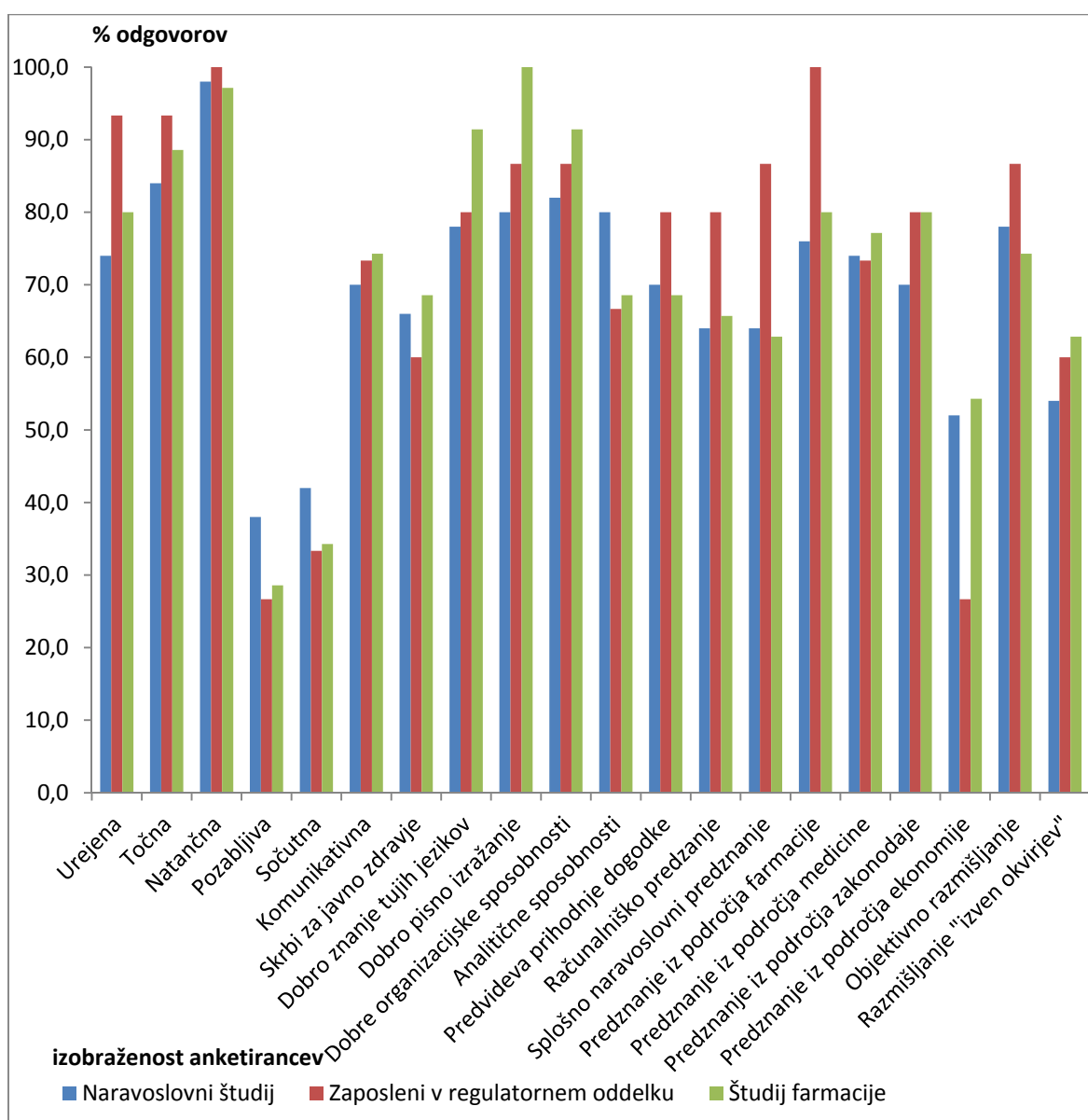
- 1- pridobivanje dovoljenja za promet;
- 2- kontrola proizvedenih zdravil in doseganje zahtevanih standardov;
- 3- skrb za točnost in posodobitev dokumentacije;
- 4- sledljivost zdravil;
- 5- zagotavljanje varnosti, učinkovitosti in kakovosti zdravila in poročanje neželenih učinkov;
- 6- posodobitev SmPC, PIL;
- 7- komunikacija z državnimi in evropskimi regulatornimi oblastmi;
- 8- skrb za skladno delovanje farmacevtskega podjetja s predpisi in zakonodajo;
- 9- skrb da je zdravilo na trgu.

Na vprašanje številka 10. »KAJ SO PO VAŠEM MNENJU GLAVNE NALOGE OSEBE, KI JE ZAPOSLENA V REGULATORNEM ODDELKU V FARMACEVTSKEM PODJETJU« so anketiranci odgovarjali zelo usklajeno. Kot najpomembnejšo nalogo, ki jo opravlja oseba, zaposlena v Regulatornem oddelku v farmacevtskem podjetju, so z 90 % odgovorili, da je to priprava dokumentacije za registracijo zdravila in priprava vlog za obnovo registracij, z več kot 70 % pa so definirali, da zaposleni komunicira z JAZMP, pripravlja SmPC in PIL in arhivira dokumentacijo. Prav tako so bili z več kot 65 % usklajeni, da zaposleni ne svetuje bolnikom in zdravnikom in ne skrbi za prodajo. Ostale zadolžitve so razporedili kot srednje pomembne.



Preglednic 3: Glavne naloge zaposlenega v Regulatornem oddelku (vprašanje 10).

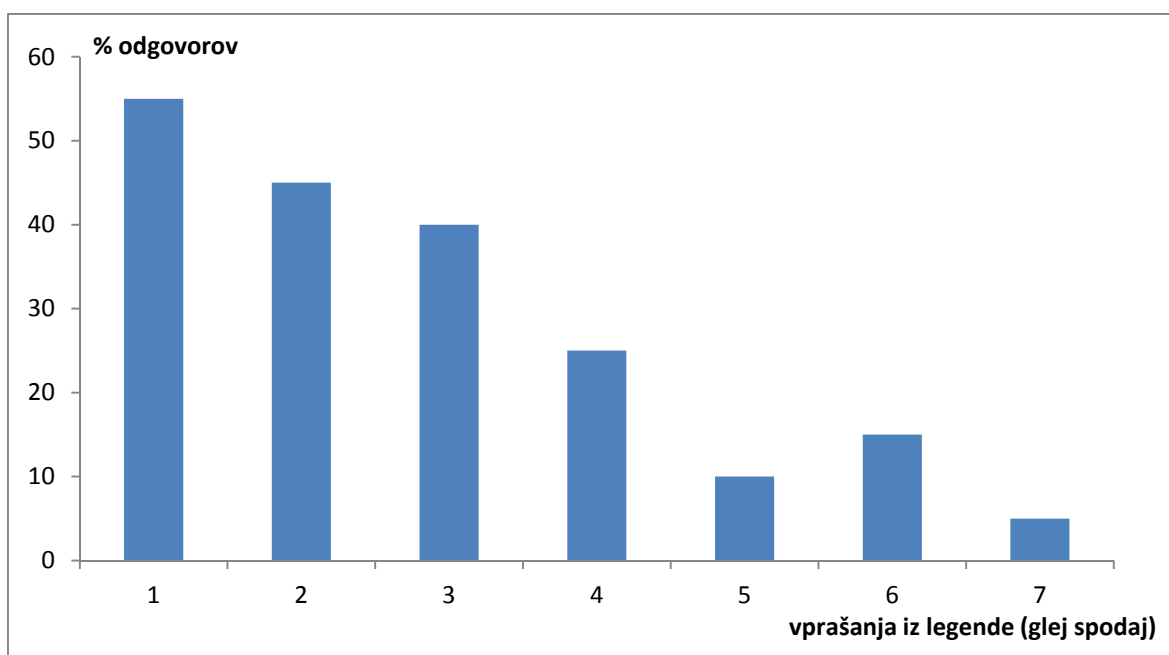
Na vprašanje številka 11. »KATERE LASTNOSTI SO POMEMBNE PRI OSEBI, KI JE ZAPOSLENA V REGULATORNEM ODDELKU FARMACEVTSKEGA PODJETJA (OCENITE OD 1 DO 5, PRI ČEMER OCENA 1 POMENI NAJMANJ POMEMBNO IN 5 NAJBOLJ POMEMBNO)?« so anketiranci ponovno odgovarjali zelo usklajeno. Kot najpomembnejšo lastnost so opredelili natančnost in točnost zaposlenega v Regulatornem oddelku. Sledili so še: dobro pisno izrazoslovje, dobro znanje tujih jezikov, dobre organizacijske sposobnosti, objektivno razmišljanje in farmacevtsko predznanje. Menili so tudi, da je pomembno, da je oseba, zaposlena v Regulatornem oddelku v farmacevtskem podjetju, komunikativna, ima analitske sposobnosti, predvideva prihodnje dogodke in ima predznanje s področja medicine in zakonodaje.



Preglednica 4: Glavne karakteristike zaposlenega v Regulatornem oddelku (vprašanje 11).

Na vprašanje številka 12 o poznavanju farmakovigilance in njeni definiciji je pravilno odgovorilo 16 anketirancev. Farmakovigilanco so definirali kot sistem, ki spremlja varnost zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet s pomočjo zbiranja podatkov o neželenih učinkih. Štirje anketiranci niso prepoznali pojma farmakovigilanca in ga tudi niso znali definirati. Med osebami, ki pojma niso prepoznali, so bili oseba s končanim doktorskim študijem Biomedicina na Fakulteti za farmacijo na Univerzi Ljubljana in trije študenti.

Na zadnje vprašanje številka 14, zakaj je poročanje neželenih učinkov pomembno, so vsi anketiranci odgovorili pravilno. Kot najpomembnejši razlog so izpostavili zagotovitev večje varnosti za bolnika, ter objektivno spremljanje učinkovitosti in omogočeno sledljivost in spremljanje zdravila v realnem okolju, na večjem vzorcu in v daljšem časovnem obdobju v primerjavi s kliničnim preizkušanjem.



Preglednica 5: Pomen poročanja neželenih učinkov (vprašanje 14).

Legenda:

- 1- zagotovitev večje varnosti za bolnika;
- 2- objektivno spremljanje učinkovitosti;
- 3- omogoča sledljivost in spremljanje zdravila v realnem okolju, na večjem vzorcu in v daljšem časovnem obdobju;
- 4- z namenom preprečevanja neželenih učinkov v prihodnosti;
- 5- omogoča spremljanje novih indikacij Boljše svetovanje bolniku;
- 6- pridobivanje več podatkov za zdravljenje pri nosečnicah.



#### 4.5. PREVERJANJE HIPOTEZ

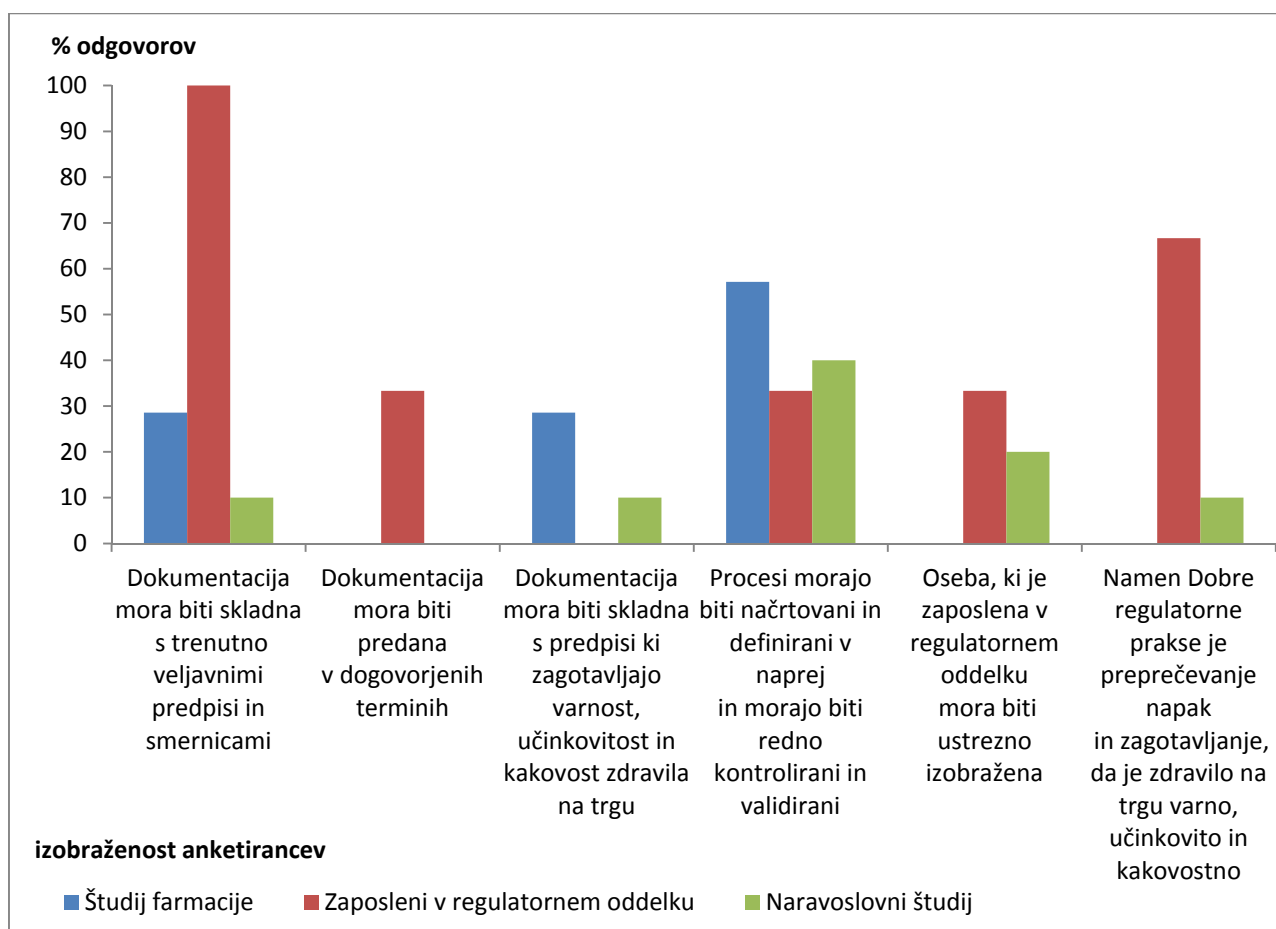
Osebe, ki so po stroki magistri farmacije, so v primerjavi z diplomanti drugih naravoslovnih smeri

##### a) bolje izobraženi o pomenu in poznavanju definicije dobre prakse

Za referenčno skupino smo vzeli odgovore zaposlenih v Regulatornem oddelku farmacevtskega podjetja (RA, v nadaljevanju referenčna skupina). Glede na graf vidimo, da so na zastavljeno vprašanje anketiranci s Fakultete za farmacijo (v nadaljevanju prva skupina) v primerjavi z anketiranci drugih naravoslovnih smeri (v nadaljevanju druga skupina) odgovorili usklajeno samo o tem, da morajo biti procesi načrtovani in definirani vnaprej in morajo biti redno kontrolirani in validirani.

Iz rezultatov bi lahko potrdili hipotezo, da so magistri farmacije boljše prepoznali definicijo dobre regulatorne prakse v primerjavi z diplomanti drugih naravoslovnih smeri, pri čemer se kaže tudi razlika med farmacevti, ki so zaposleni v Regulatornem oddelku, in farmacevti, ki delajo v drugih oddelkih v farmacevtski industriji ali lekarni.

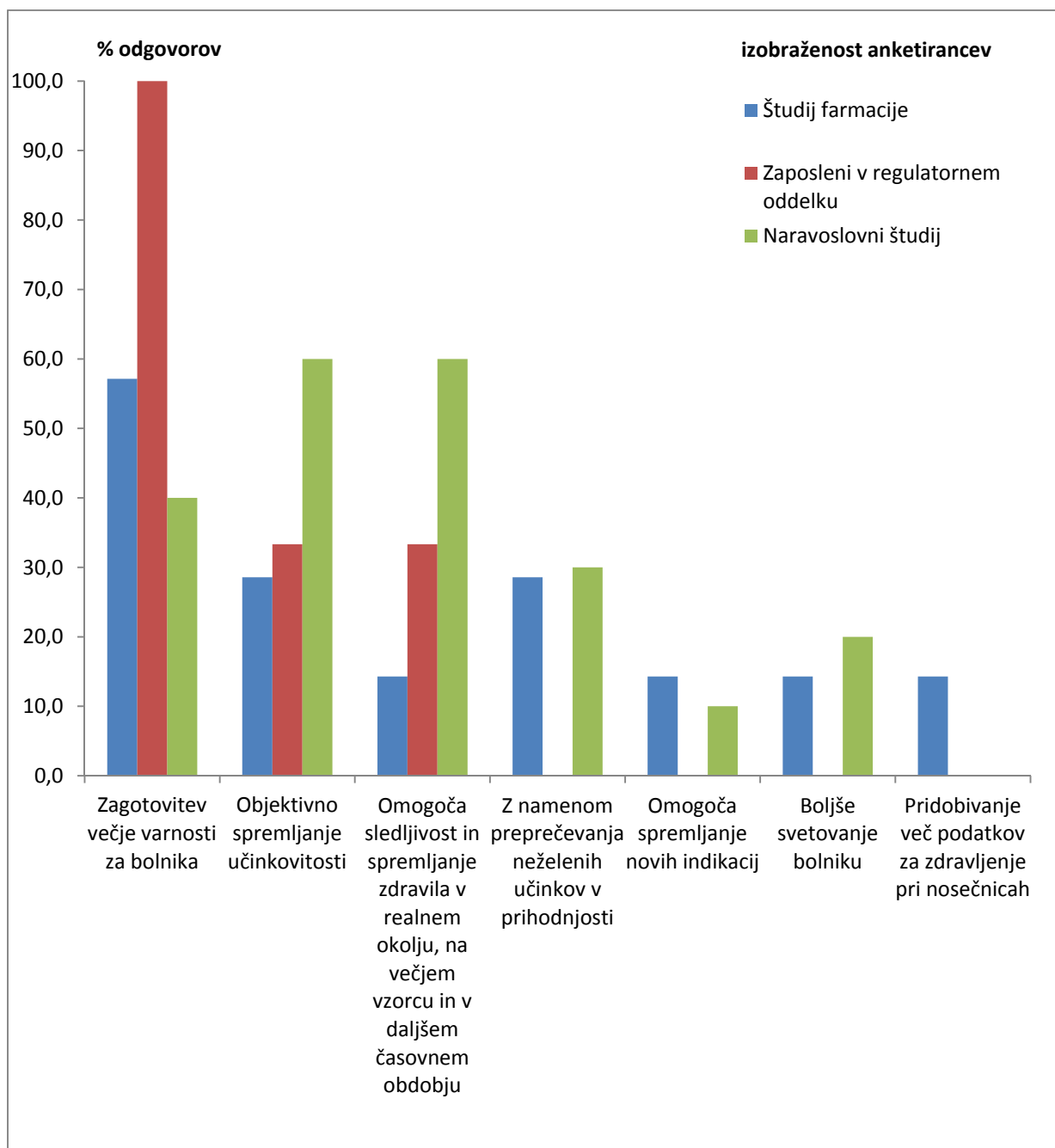
V primerjavi obeh skupin z zaposlenimi v RA so se vsi opredelili bolj splošno in neenotno.



Preglednica 6: Poznavanje regulatorne prakse glede na izobrazbo anketirancev.

b) bolje izobraženi o pomenu in poznavanju definicije farmakovigilance

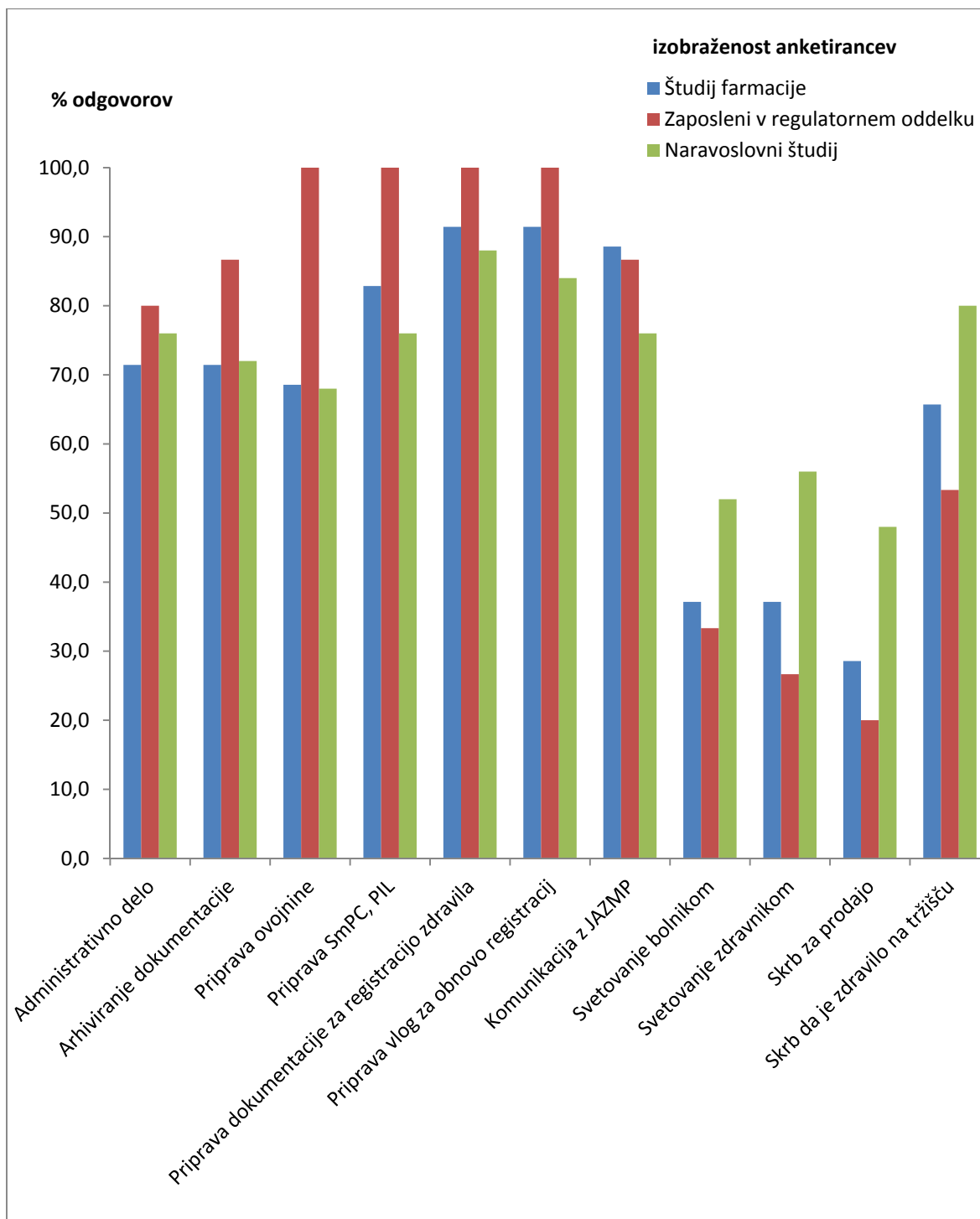
Ne glede na vrsto študija vidimo, da smo dobili bolj specifične in enotne odgovore referenčne skupine, medtem ko so bili odgovori prve in druge skupine neenotni ali celo napačni. Iz rezultatov bi težko potrdili hipotezo, da so magistri farmacije bolj izobraženi o farmakovigilanci kot ostali diplomanti naravoslovnih študijev. Glede na to, da nekateri anketiranci niso prepoznali pojma farmakovigilanca in ga povezali z poročanjem neželenih učinkov, je graf realen prikaz ugibanja anketirancev, kaj termin farmakovigilanca sploh pomeni.



Preglednica 7: Poznavanje farmakovigilance glede na izobrazbo anketirancev.

a) bolje poznajo delo, ki poteka v Regulatornem oddelku farmacevtskega podjetja

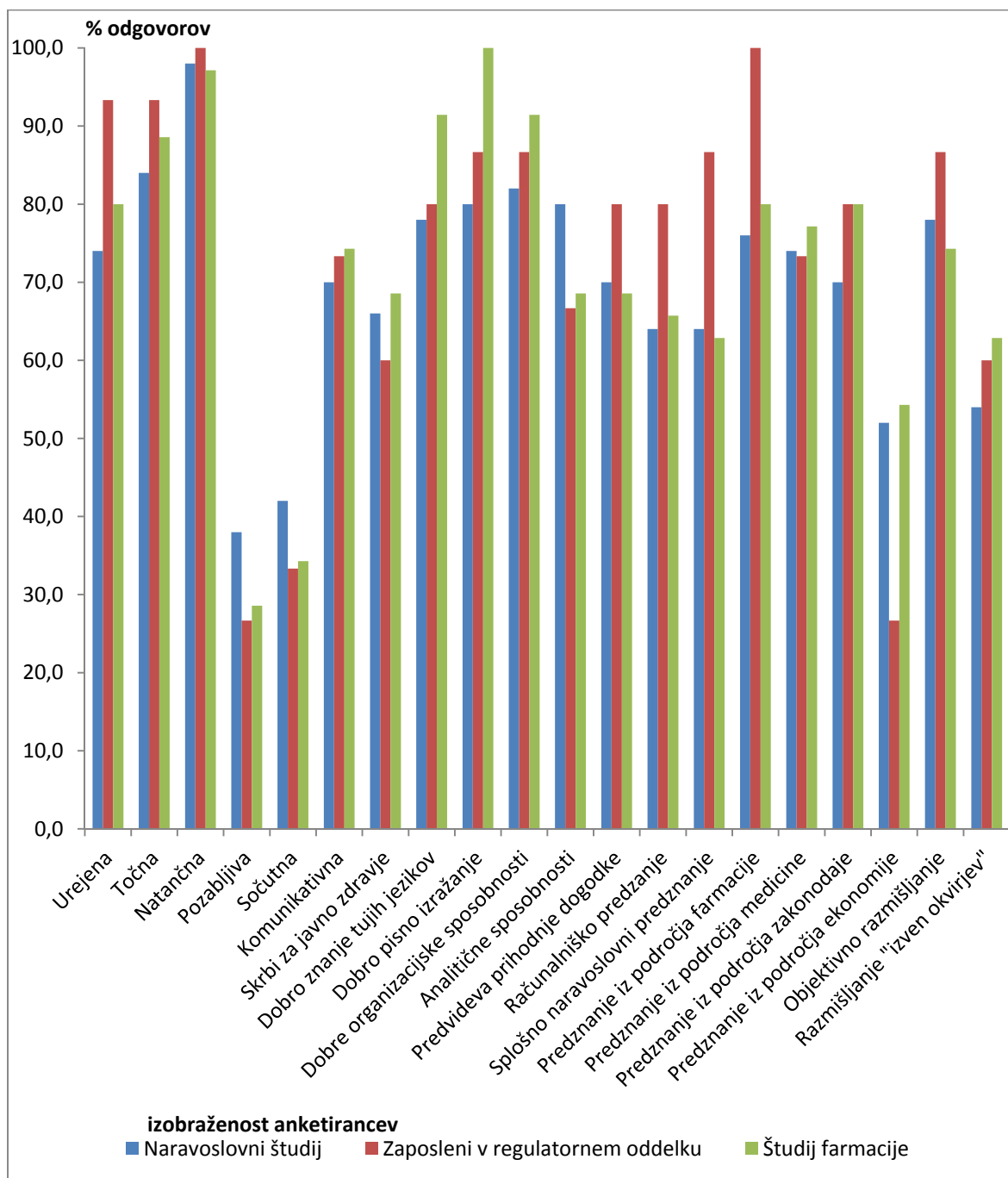
Obe skupini sta se opredelili in ovrednotili delo v Regulatornem oddelku dokaj usklajeno (v opisu del glede na legendo od 1 do 7), medtem ko so bili v prepoznavanju opisa del glede na legendo od 8 do 11 neusklajeni. Glede na to, da zaposleni v Regulatornem oddelku nimajo stika z bolniki in zdravniki, ter da ne skrbijo za prodajo, bi se pričakovalo, da bodo po pomembnosti rezultati nižji, višje rezultate pa smo pričakovali pri opisu, da zaposleni v Regulatornem oddelku arhivira dokumentacijo in pripravlja ovojnino, kar je tudi del dobre regulatorne prakse.



Preglednica 8: Poznavanje dela v Regulatornem oddelku glede na izobrazbo anketirancev.

b) bolje okarakterizirajo osebo, ki je primerna za delo v Regulatornem oddelku

Glede na referenčno skupino so bili odgovori prve in druge skupine anketirancev primerljivi, razen v dveh primerih, kjer so večjo oceno dodelili predznanju s področja ekonomije, ki ga zaposleni v Regulatornem oddelku ne potrebuje, ter slabši oceni predznanja s področja farmacije oziroma naravoslovja, ki je za delo ključnega pomena.



Preglednica 9: Pomembne značilnosti osebe, zaposlene v Regulatornem oddelku glede na izobrazbo anketirancev.

#### 4.6. POVZETEK UGOTOVITEV IN KRITIČNA ANALIZA

Glede na to, da je bila anketa opravljena na relativno majhnem številu anketirancev, so rezultati nereprezentativni, zato težko govorimo o zanesljivosti pridobljenih rezultatov, so pa gotovo vredni razmisleka in ukrepanja.

Povzamemo lahko, da diplomanti po zaključku študija malo vedo o delu v Regulatornem oddelku, slabo poznajo definicijo in pomen dobre regulatorne prakse in farmakovigilance. Nekateri anketiranci niso niti prepoznali, kaj je dobra praksa, dobra regulatorna praksa ali farmakovigilanca, pa so na podlagi sklepanja vseeno odgovarjali na nadaljnja vprašanja, kar je tudi vplivalo na končni rezultat ankete.

Kot je bilo pričakovano, so osebe, ki so opravile dodatna izobraževanja in so zaposlene v Regulatornem oddelku, v primerjavi z ostalimi anketiranci bistveno bolj izobražene o dobrih praksah in farmakovigilanci ter bolj poznajo sam pomen dobre regulatorne prakse, ker se z njo soočajo vsak dan.

Ker je vsak anketiranec podal svojo subjektivno definicijo, težko pa je ovrednotiti njihovo splošno razgledanost in mogoče tudi izkušnje, ki jih je vsak posameznik že pridobil z delom, ki ga je opravljal, bi težko potrdili ali ovrgli, da so magistri farmacije nasplošno bolj izobraženi o dobrih praksah in farmakovigilanci, čeprav je to glede na kurikulum pričakovano. Nedvomno pa drži, da je za kompetentno opravljanje dela v Regulatornem oddelku potrebno predznanje s področja farmacije in medicine. Ostale veščine in dodatna znanja lahko oseba pridobi s stalnim izobraževanjem in željo po dodatnem znanju. Za delo v Regulatornem oddelku prav tako ni primeren vsak diplomant, saj so določene osebne karakteristike osebe zelo pomembne za delo in se jih ni mogoče naučiti (npr. natančnost, redoljubnost ...).

Dobro regulatorno prakso bi lahko definirali kot sistem kakovosti, ki se nanaša na izvajanje, organizacijo in nadzor dela v Regulatornih oddelkih. Zagotavlja, da je delo opravljeno učinkovito in kakovostno, dokumentacija skladna s pravnimi, etičnimi, znanstvenimi in administrativnimi smernicami in predpisi, ter da so osebe specifično, strokovno izobražene in delajo z namenom doseganja skupnega cilja, t.j. zaščite in varovanja javnega zdravja.

## 5. ZAKLJUČEK

Glede na razvoj farmacevtske stroke in regulative v zadnjih 50 letih lahko sklepamo, da se bodo spremembe in razvoj različnih načinov zdravljenja razvijali še naprej. Predvidevamo lahko, da bo vse več sprememb v zdravljenju s pomočjo genske terapije. Zaradi vse bolj obsežne zakonodaje se bodo osebe, zaposlene v Regulatornih oddelkih, morale prilagoditi na številne spremembe zakonodaj, postopkov in novih načinov zdravljenja. Pripravljene bodo morale biti na vse spremembe v procesih, imeti bodo morale veliko željo po dodatnem znanju in izobraževanju, biti bodo morale potrpežljive, ter zanesljive in še bolj razmišljati izven »okvirov«. Ohraniti bodo morale objektivni pogled pri ocenjevanju koristi in tveganja z namenom preprečevanja tragedij ter še naprej skrbeti za varovanje javnega zdravja.

Pri zaposlovanju na področju regulative bi morali dati poleg zahtev po ustrezni izobrazbi velik poudarek tudi na splošno razgledanost diplomantov in na njihove osebne karakteristike. Glede na rezultate, ki smo jih dobili, menimo, da bi morali študenti med študijem pridobiti več znanj s področja regulative in farmakovigilance, saj bi jih s tem bolje pripravili za delo na regulatornih področjih.

## 6. LITERATURA IN VIRI

- 1 <http://dlib.gnm.de/item/2Inc147570/16/html/z600> (dostopano v juliju 2013)
- 2 <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/050.htm> (dostopano v juliju 2013)
- 3 <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/CentennialofFDA/default.htm>  
(dostopano v juliju 2013)
- 4 Miller M.T.: Thalidomide Embryopathy: A Model for the Study of Congenital Incomitant Horizontal Strabismus. Transaction of the American Ophthalmological Society. 1991; 81: 623–674
- 5 Webb JF.: Canadian Thalidomide Experience. Can Med Assoc J. 1963; 89: 987-92
- 6 <http://www.ich.org> (dostopano v juliju 2013)
- 7 Stolberg S.G.: Thalidomide Approved to Treat Leprosy, With Other Uses Seen. 1998. New York Times. Retrieved 8 January 2012
- 8 <http://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/index.html> (dostopano v juliju 2013)
- 9 <http://www.publicintegrity.org/2005/07/07/5785/fda-shell-its-former-self> (dostopano v juliju 2013)
- 10 <http://www.cbc.ca/news/health/story/2013/05/22/thalidomide-cancer.html>  
(dostopano v juliju 2013)
- 11 <http://www.jazmp.si/> (dostopano v juliju 2013)
- 12 <http://www.ivz.si/> (dostopano v juliju 2013)
- 13 Mathieu, M. 1987 New Drug Development: A Regulatory Overview, newly revised and updated edition, Cambridge: Parexel
- 14 <http://www.pmda.go.jp/english/> (dostopano v juliju 2013)
- 15 Uradni list RS, št. 31/2006, 1266. Zakon o zdravilih (ZZdr-1), 1.2006, stran 3217, 6.člen
- 16 Bogan, C.E. and English, M.J. (1994) Benchmarking for Best Practice: Winning Through Innovative Adaptation, New York ,McGraw-Hill



## 7. PRILOGE

### 7.1. ANKETNI VPRAŠALNIK

#### VPRAŠALANIK

Sem Svetlana Andjelić, absolventka Fakultete za farmacijo, kjer izdelujem diplomsko nalogo z naslovom: »Definicija in pomen dobre regulatorne prakse in njeno razumevanje glede na pozicijo in izobrazbo zaposlenih v farmacevtski industriji«.

Pred vami je anketa, s katero želim raziskati in zbrati podatke ter mnenja o dobri regulatorni praksi.

Podatki v anketi bodo služili izključno za raziskovalni del diplomske naloge. Anketa je anonimna.

Hvala in lep pozdrav, Svetlana Andjelić

#### 1) SPOL:

- a) Moški
- b) Ženski

#### 2) STAROST:

(Možnost izbire od 18 – 65 let)

#### 3) STOPNJA IZOBRAZBE:

- a) Osnovno izobraževanje
- b) Srednješolsko izobraževanje
- c) Poklicno izobraževanje
- d) Diploma
- e) Višješolsko izobraževanje
- f) Nedokončano višješolsko izobraževanje
- g) Magisterij
- h) Več kot magisterij
- i) drugo

#### 4) VAŠA TRENUTNA ZAPOSLOVANJE:

- a) Zaposlen/a sem v farmacevtskem podjetju
- b) Zaposlen/a sem v lekarni
- c) Zaposlen/a sem na Javni Agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke ( JAZMP)
- d) Drugo: \_\_\_\_\_

**5) ODDELEK OZ. DELODAJALEC, PRI KATEREM STE TERNUTNO ZAPOSLENI:**

- a) Marketing
- b) Prodaja
- c) Medicinski oddelek
- d) Regulatorni oddelek
- e) Lekarna
- f) Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)
- g) Drugo : \_\_\_\_\_

**6) ALI STE ŽE SLIŠALI ZA »DOBRO PRAKSO«?**

- a) Da
- b) Ne

**7) KATERE OD SPODAJ NAŠTETIH PRAKS STE ŽE SLIŠALI OZIROMA POZNATE NJIHOVO DEFINICIJO? (MOŽNIH JE VEČ ODGOVOROV)**

- a) dobra proizvodna praksa
- b) dobre lekarniška praksa
- c) dobra laboratorijska praksa
- d) dobra regulatorna praksa
- e) dobra klinična praksa
- f) dobra distribucijska praksa
- g) dobra transportna praksa

**8) KAKO BI DEFINIRALI DOBRO REGULATORNO PRAKSO?**

---

---

---

**9) ALI MENITE DA JE REGULATORNI ODDELEK POMEMBEN V FARMACEVTSKEM PODJETJU IN ZAKAJ?**

---

---

---

**10) KAJ SO PO VAŠEM MNENJU GLAVNE NALOGE OSEBE, KI JE ZAPOSLENA V REGULATORNEM ODDELKU V FARMACEVTSKEM PODJETJU (OCENITE OD 1 DO 5, PRI ČEMER OCENA 1 POMENI NAJMANJ POMEMBNO IN 5 NAJBOLJ POMEMBNO)?**

a) Administrativno delo	1	2	3	4	5
b) Arhiviranje dokumentacije	1	2	3	4	5
c) Priprava ovojnine	1	2	3	4	5
d) Priprava SmPC, PIL	1	2	3	4	5
e) Priprava dokumentacije za registracijo zdravila	1	2	3	4	5
f) Priprava vlog za obnovo registracij	1	2	3	4	5
g) Komunikacija z JAZMP	1	2	3	4	5
h) Svetovanje bolnikom	1	2	3	4	5
i) Svetovanje zdravnikom	1	2	3	4	5
j) Skrb za prodajo	1	2	3	4	5
k) Skrb, da je zdravilo na tržišču	1	2	3	4	5

**11) KATERE LASTNOSTI SO POMEMBNE PRI OSEBI, KI JE ZAPOSLENA V REGULATORNEM ODDELKU FARMACEVTSKEGA PODJETJA (OCENITE OD 1 DO 5, PRI ČEMER OCENA 1 POMENI NAJMANJ POMEMBNO IN 5 NAJBOLJ POMEMBNO)?**

a) Urejena	1	2	3	4	5
b) Točna	1	2	3	4	5
c) Natančna	1	2	3	4	5
d) Pozabljiva	1	2	3	4	5
e) Sočutna	1	2	3	4	5
f) Komunikativna	1	2	3	4	5
g) Skrbi za javno zdravje	1	2	3	4	5
h) Dobro znanje tujih jezikov	1	2	3	4	5
i) Dobro pisno izražanje	1	2	3	4	5
j) Dobre organizacijske sposobnosti	1	2	3	4	5
k) Dobre analitične sposobnosti	1	2	3	4	5
l) Predvideva prihodnje dogodke	1	2	3	4	5
m) Računalniško predznanje	1	2	3	4	5
n) Splošno naravoslovno predznanje	1	2	3	4	5
o) Predznanje iz področja farmacije	1	2	3	4	5
p) Predznanje iz področja medicine	1	2	3	4	5
q) Predznanje iz področja zakonodaje	1	2	3	4	5
r) Predznanje iz področja ekonomije	1	2	3	4	5
s) Objektivno razmišljanje	1	2	3	4	5
t) Razmišljanje »izven okvirjev«	1	2	3	4	5

**12) ALI STE ŽE SLIŠALI ZA FARMAKOVIGILANCO?**

- a) DA
- b) NE

**13) Kako bi definirali farmakovigilanco?**

---

---

---