

FARMAKOVIGILANCA

Milena Radoha Bergoč

Aleš Mrhar

Zakonodaja



- Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (Ur.L. RS, št. 101/99, 70/2000, 7/2002, 13/2002-Zkrmi, 67/2002, 47/04 ZdZPZ)
- Pravilnik o farmakovigilanci (Ur.L. RS, št. 94/2000)
- Odredba o določitvi pravne osebe za spremljanje neželenih škodljivih učinkov zdravil in neželenih učinkov medicinskih pripomočkov (Ur.L. RS, št. 100/2000)
- Pravilnik o kliničnem preskušanju zdravil (Ur.L. RS, št. 67/2000)

Zakonodaja-EU

- Kodificirana direktiva 2001/83, poglavje IX
- posamezne uredbe in odločbe Evropske unije (1084/2003 (EC)..)
- Guideline : The rules governing Medicinal Products in the EU: Volume 9-Pharmacovigilance -smernice glede zahtev, postopkov, vloge in aktivnosti na področju farmakovigilance tako za industrijo kot za regulatorne organe in vključuje mednarodne dogovore, ki so bili doseženi v okviru ICH . Dokument je pripravila Evropska komisija v sodelovanju z EMEA.

Farmakovigilanca

- proces, v katerem se ugotavlja in reagira na nova spoznanja glede varnosti zdravila med trženjem ali kliničnim preskušanjem - neprekinjen proces, v katerem je potrebno identificirati in zbrati varnostne signale, ovrednotiti potencialno tveganje in zagotoviti pravočasno ukrepanje za zaščito javnega zdravja
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora imeti zaposleno **odgovorno osebo za farmakovigilanco** z ustrežno izobrazbo in izkušnjami, ki je stalno dosegljiva

Definicije



- **neželen škodljiv učinek zdravila** je škodljiva in nenamerna reakcija, ki se lahko pojavi pri predpisani uporabi zdravila pri ljudeh ali živalih
- **nepričakovan neželen škodljiv učinek zdravila** je vsaka škodljiva in neželena reakcija, ki ni navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila
- **resen neželen škodljiv učinek zdravila** za uporabo v humani medicini je vsaka neželena in škodljiva reakcija, ki ima za posledico: smrt, neposredno živlensko ogroženost, pohabo, bolnišnično zdravljenje (če ga prej ni bilo) ali podaljšanje bolnišničnega zdravljenja
- **resen nepričakovan neželen škodljiv učinek zdravila** je reakcija, ki je hkrati resna in nepričakovana

Udeleženci v sistemu farmakovigilance

- Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke
- nacionalni center za spremljanje neželenih škodljivih učinkov zdravil in MP (Klinični center, Interna klinika, Center za zastropitve, Ljubljana)
- imetniki dovoljenj za promet z zdravili
- proizvajalci, izdelovalci, uvozniki in distributerji zdravil
- zdravniki, stomatologi, farmacevti, drugo zdravstveno osebje in uporabniki/bolniki
- ostali viri informacij (pristojne oblasti drugih držav, združenja, WHO, pravne ali fizične osebe, ki so pri svojem delu v stiku z zdravili, literaturni podatki..)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

- Odgovorna oseba za farmakovigilanco je odgovorna za:
 - postavitvev in vzdrževanje sistema, ki zagotavlja zbiranje in dostop do podatkov o vseh neželenih škodljivih učinkih in dogodkih
 - posredovanje poročil o neželenih škodljivih učinkih zdravil in MP nacionalnemu centru za farmakovigilanco in ARSZMP skladno s pravilnikom
 - na zahtevo ARSZMP je dolžna predložiti dodatne informacije potrebne za oceno razmerja med koristjo in tveganjem, podatke o porabi, PSUR
 - odgovorna oseba za farmakovigilanco je stalno dosegljiva

Nacionalni center za farmakovigilanco

- Klinični center, Interna klinika, Center za zastupitve, Ljubljana
- vzpostavitev in vzdrževanje sistema farmakovigilance (sprejem, zbiranje in ovrednotenje podatkov o neželenih škodljivih učinkih in dogodkih, ocenitev vzročne povezave, evaluiranje periodičnih poročil o varnosti zdravil, obveščanje ARSZMP v primeru suma potrebe po takojšnjem ukrepanju, vključevanje v mednarodni sistem farmakovigilance....)
- vodenje **Registra neželenih škodljivih učinkov zdravil**

Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke

- na podlagi podatkov o varnosti zdravila in oceni razmerja med koristjo in tveganjem lahko Agencija RS za zdravila in MP:
 - **odvzame dovoljenje** za promet z zdravilom
 - **začasno odvzame dovoljenje** za promet z zdravilom
 - **prepove prodajo** oziroma umakne s trga določeno serijo zdravila
 - **uvede spremembe dovoljenja za promet**, ki so posledica novo pridobljenih podatkov (dopolnitev povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila z novimi kontraindikacijami, dodatnimi opozorili, sprememba odmerjanja, omejitev indikacij, omejitev predpisovanja)

Poročanje

- poročanje je zakonsko obvezujoče za vse udeležence v sistemu farmakovigilance (obrazec priloga pravilnika)
- varovanje zaupnih podatkov
- posredovanje poročil o neželenih škodljivih učinkih zdravil in MP nacionalnemu centru za farmakovigilanco čimprej ali najkasneje v 15 dneh od prejema obvestila
- posredovanje poročil o resnih neželenih škodljivih učinkih tudi ARSZMP čimprej ali najkasneje v 15 dneh od prejema obvestila
- takojšnje posredovanje poročil o resnih neželenih škodljivih učinkih, ki zahtevajo nujno ukrepanje zaradi neposrednega ogrožanja javnega zdravja ARSZMP in nacionalnemu centru za farmakovigilanco

Periodično poročilo o varnosti zdravila (PSUR)

- vsebuje kumulativne podatke o neželenih škodljivih učinkih in dogodkih ter znanstveno oceno razmerja med koristjo in tveganjem glede na nova spoznanja o zdravilu v času trženja in predlog za spremembe v dovoljenju za promet
- PSUR predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pristojnemu organu:
 - v prvih dveh letih po pridobitvi dovoljenja za promet enkrat v 6 mesecih
 - nadaljnja 3 leta enkrat letno
 - nato ob vsaki nadaljnji obnovi dovoljenja za promet
- vloga PSUR-a postaja v EU zakonodaji vse bolj pomembna-Review 2001-predlog ukinitve obnove zdravil, okrepi se farmakovigilanca in vloga PSUR-a

Sistem hitrega obveščanja (RAS- Rapid Alert System)



- za zagotavljanje hitrega prenosa najnujnejših informacij, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje, je vzpostavljen sistem hitrega obveščanja med pristojnimi organi (sistem nujnega opozorila)
- RA pošlje pristojni organ države, ki je zaznala problem, na predpisanem obrazcu, s podatki, ki so nujni za identifikacijo zdravila, navedbo vzroka za ukrepanje, klasifikacija urgentnosti in podatki o distribuciji zdravila; vzrok za RA je lahko sprememba razmerja med koristjo in tveganjem pri predpisani uporabi zdravila ali pa neustrezna kakovost določenih serij zdravila
- NUIS (Non Urgent Information System) -obveščanje o farmakovigilančnih informacijah, ki ne zahtevajo takojšnjega ukrepanja ali so samo dodatna informacija
- transparentna in dogovorjena regulatorna akcija

Ukrepanje v krizni situaciji

- sodelovanje Agencije RS za zdravila in MP, nacionalnega centra za farmakovigilanco in imetnika dovoljenja za promet z zdravilom
- medsebojno obveščanje
- SOP (Standardni operativni postopek) za postopek ukrepanja v kriznih situacijah (Crisis management plan)
- pridobitev informacij o ukrepih drugih držav

Nujni varnostni ukrep

- Ne glede na postopek redne priglasiitve oziroma odobritve sprememb, lahko imetnik dovoljenja za promet v primeru potrebe po nujnih varnostnih ukrepih zaradi varovanja javnega zdravja, o teh obvesti ARSZMP in samostojno ukrepa, če v 24 urah ARSZMP ne odloči drugače in ga o tej odločitvi ne obvesti

EudraVigilance-elektronski sistem prenosa informacij v sistemu farmakovigilance

- skupen projekt EU za elektronsko pošiljanje, procesiranje, obdelavo poročil, izmenjavo poročil, stalno analizo podatkov
- v projekt so vključeni pristojni organi držav članic, farmacevtska industrija in EMEA
- enotna farmakovigilancijska podatkovna baza za zdravila, ki so registrirana v EU : povečanje transparentnosti, uniformnosti in kakovosti poročil, varen prenos podatkov, lažja identifikacija varnostnih signalov, lažja detekcija tveganja, ocena tveganja in **najpomembnejše -obvladovanje tveganja**, lažja komunikacija

EudraVigilance

- predpogoj je standardizacija vseh postopkov
- enotni standardi za elektronsko izmenjavo podatkov, enoten format in terminologija (usklajevanje v okviru ICH, terminologija MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Sodelovanje z inštitucijami EU

- EMEA (European Medicines Agency)
- CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) - evropska komisija za zdravila: ima vrsto pristojnosti, eno od področij je **farmakovigilanca**, pripravi mnenje za Evropsko komisijo.
- PhVWP (Pharmacovigilance Working Party): delovna skupina CHMP-ja:
 - forum za dialog med državami članicami,
 - strokovna vloga pri obravnavi posameznih primerov v zvezi z varnostjo zdravil,
 - na podlagi ocene razmerja med koristjo in tveganjem pripravi poročilo in predloge za CHMP
- Agencije za zdravila članic EU in EGP

Sklep

- farmakovigilanca je **kritičen dejavnik**, ki obvladuje tveganje in določa usodo zdravila v sistemu
- evropska zakonodaja daje **vse večji pomen farmakovigilanci**
- spremljanje zdravila na trgu, poročanje o neželenih škodljivih učinkih zdravil s strani vseh udeležencev sistema, hiter prenos nujnih informacij, obdelava podatkov, so osnova za **učinkovit sistem farmakovigilance**, kar pomembno prispeva k **večji varnosti uporabe zdravil**
- vzpodbujati zdravstvene delavce k poročanju
- varovanje javnega zdravja je naša skupna skrb