



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



VETERINARSKA FARMAKOVIGILANCIJA

Hrvoje Pavasović, dr.med.vet.
Zavod za farmakologiju i toksikologiju
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu



Definicija

- ▶ Veterinarska farmakovigilancija (pharmacovigilance) je djelatnost iz područja veterinarske farmakologije i toksikologije koja obuhvaća otkrivanje, prikupljanje, znanstvenu obradu i posljedično sprječavanje štetnih učinaka veterinarskih lijekova.



Zakonska osnova u RH

- ▶ **Zakon o veterinarsko-medicinskim proizvodima (NN 84/08)**
- ▶ **Pravilnik o veterinarsko-medicinskim proizvodima (NN 30/09)**
- ▶ **Pravilnik o veterinarskoj farmakovigilanciji (u izradi)**



Zakon o VMP (NN 84/08)

- ▶ Farmakovigilancija su mjere vezane uz otkrivanje, prikupljanje podataka, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava VMP kao i novih saznanja o škodljivosti primjene VMP
- ▶ Nuspojava je štetna i neželjena reakcija na VMP koja se javlja pri primjeni propisanih doza u ciljnih životinjskih vrsta u profilaksi, dijagnosticiranju ili liječenju bolesti ili u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija
- ▶ Ozbiljna nuspojava je nuspojava čija je posljedica smrt, po život opasno stanje, značajan invaliditet ili nesposobnost, prirođena mana, mana od rođenja, ili ostavlja trajne ili dugotrajne posljedice na liječenoj životinji



Zakon o VMP (NN 84/08)

- ▶ Očekivana nuspojava je nuspojava navedena u uputi o VMP
- ▶ Neočekivana nuspojava je nuspojava čija priroda, jačina i ishod nije u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava VMP
- ▶ Periodična izvješća o neškodljivosti (engl. Periodic Safety Update Reports, skraćeno PSUR) su periodička izvješća o upotrebi VMP koja sadržavaju podatke u skladu s posebnim propisom



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



Zakon o VMP (NN 84/08)

- ▶ **Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora odmah obavijestiti nadležno tijelo o svakom novom podatku koji može utjecati na procjenu odnosa rizika i koristi, a posebno o mjerama, ograničenjima ili zabranama koje su na snazi u drugim državama u kojima je VMP stavljen u promet**
- ▶ **Nadležno tijelo može u interesu zaštite veterinarskoga javnog zdravstva i na temelju opravdanih razloga vezanih za farmakovigilanciju i uz obrazloženje nositelju odobrenja za stavljanje VMP u promet izdati odobrenje s rokom važenja od 5 godina**
- ▶ **Nadležno tijelo ukida odobrenje za stavljanje VMP u promet kad utvrdi da je odnos rizika i koristi VMP nepovoljan**



Zakon o VMP (NN 84/08)

- ▶ **Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora uspostaviti sustav vođenja farmakovigilancije i odrediti odgovornu osobu za farmakovigilanciju koja mora biti stalno dostupna.**
- ▶ **Odgovorna osoba za farmakovigilanciju mora biti veterinar sa prebivalištem na području Republike Hrvatske.**

Zakon o VMP (NN 84/08)



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



- ▶ **Nositelj odobrenja obvezan je voditi evidenciju o svim nuspojavama koje se utvrde u Republici Hrvatskoj, Europskoj uniji ili trećoj zemlji.**
- ▶ **Nositelj odobrenja je obvezan ozbiljnu nuspojavu za koju je saznao prijaviti nadležnom tijelu najkasnije u roku 15 dana od saznanja.**
- ▶ **Nositelj odobrenja je obvezan nadležnom tijelu dostaviti izvješća o svim nuspojavama ili sumnjama na iste, i to: očekivanim, neočekivanim i ozbiljnim nuspojavama u obliku izvješća o neškodljivosti odmah po zahtjevu nadležnog tijela ili periodično u skladu s rokovima određenim u posebnim propisom. Procjena odnosa rizika i koristi VMP.**
- ▶ **Nadležno tijelo u suradnji s EMEA-om mora uspostaviti elektronsku mrežu za obradu podataka radi kontrole i razmjene podataka o farmakovigilanciji VMP koji se stavljaju u promet u Europskoj uniji.**

Zakon o VMP (NN 84/08)



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



- ▶ Radi ograničenja indikacija ili dostupnosti, izmjene doziranja, dodavanja kontraindikacije ili novih mjera opreza nadležno tijelo može ukinuti ili izmijeniti odobrenje za stavljanje VMP u promet.
- ▶ U slučaju opasnosti za zdravlje ljudi i životinja nadležno tijelo može ukinuti odobrenje za stavljanje VMP u promet.

Zakon o VMP (NN 84/08)



- ▶ **Obaveze nositelja odobrenja**
 - **Sustav farmakovigilancije**
 - **QPPV**
 - **Prijava ozbiljnih nuspojava NCA u roku 15 dana**
 - **Evidencija nuspojava**
 - **Izvješća o nuspojavama (po zahtjevu ili PSUR)**



Pravilnik o VMP (NN 30/09)

- ▶ **Nadležno tijelo primjenjuje sustav farmakovigilancije kako bi se osiguralo donošenje odgovarajućih odluka o odobrenim VMP - prikupljanje podataka za nadzor VMP, s posebnim naglaskom na nuspojave u životinja i ljudi povezane s uporabom VMP kao i znanstvenu ocjenu tih podataka.**
- ▶ **Sustav farmakovigilancije uzima u obzir sve raspoložive podatke koji se odnose na izostajanje očekivane djelotvornosti, neodobrene indikacije (engl. off-label), ispitivanje karencije i moguće ekološke probleme koji se mogu pojaviti zbog uporabe VMP**



Pravilnik o VMP (NN 30/09)

- ▶ **Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora stalno imati na raspolaganju stručnu osobu koja je odgovorna za farmakovigilanciju - mora imati prebivalište u RH, a nakon pristupanja RH Europskoj uniji, ima prebivalište u EU i odgovorna je za:**
 - **uspostavu i održavanje sustava farmakovigilancije**
 - **sastavljanje izvješća za nadležna tijela**
 - **dostavljanje nadležnom tijelu svih traženih podataka**



Pravilnik o VMP (NN 30/09)

- ▶ **Obaveze nositelja odobrenja**
 - zabilježiti sve sumnje na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje su povezane s VMP za koje je saznao i za koje se opravdano može pretpostaviti da su mu poznate, te ih odmah prijaviti nadležnom tijelu, a najkasnije u roku od 15 dana od zaprimanja obavijesti
 - PSUR – prije stavljanja u promet i prve dvije godine nakon stavljanja u promet svakih 6 mjeseci; u slijedeće dvije godine svakih 1 godinu; nakon toga svake 3 godine



Zakonska osnova u EU

- ▶ Direktiva Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 06. studenog 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode
- ▶ Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove
- ▶ Svezak 9B Pravila koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji – Smjernice za farmakovigilanciju veterinarsko-medicinskih proizvoda, listopad 2011.

- ▶ **Smjernice za farmakovigilanciju VMP**
 - Smjernice za nositelje odobrenja VMP
 - Smjernice za nadležna tijela i EMA-u
 - Smjernice za nositelje odobrenja VMP, nadležna tijela i EMA-u o elektroničkoj razmjeni farmakovigilancijskih podataka u EU
 - Smjernice o obavješćivanju javnosti o sigurnoj i učinkovitoj primjeni VMP



Obveze prijavljivanja

- ▶ Veterinar i liječnik koji tijekom rada utvrde štetne događaje VMP ili sumnju na štetne događaje ili ozbiljne štetne događaje u životinja ili štetni učinak kod ljudi, obvezni su ga prijaviti nositelju odobrenja za stavljanje VMP u promet. Ozbiljne štetne događaje VMP kod životinja ili ljudi, veterinar mora prijaviti i nadležnom tijelu.
- ▶ Nositelj odobrenja je obvezan ozbiljan štetan događaj za koji je saznao prijaviti nadležnom tijelu najkasnije u roku od 15 dana od saznanja.
- ▶ Nositelj odobrenja je obvezan nadležnom tijelu dostaviti izvješća o svim štetnim događajima ili sumnjama na iste, i to: očekivanim, neočekivanim i ozbiljnim nuspojavama u obliku izvješća o neškodljivosti odmah po zahtjevu ili periodično (PSUR)



Obveze prijavljivanja

- ▶ **Nositelj odobrenja obavezan je za sve odobrene VMP žurno prijaviti (unutar 15 dana):**
 - sve ozbiljne štetne događaje u životinja i štetne reakcije u ljudi iz EGP nadležnom tijelu države članice u kojoj su se javili
 - sve ozbiljne i neočekivane štetne događaje u životinja, štetne reakcije u ljudi i sumnju na prijenos zarazne bolesti koji su se dogodili izvan područja EGP u EVVet bazu podataka.



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



Načini prijavljivanja

- ▶ Eudravigilance Veterinary (EVVet)
- ▶ Online obrazac – ispunjava se i šalje izravno na web stranici (u izradi)
- ▶ Obrazac dostupan za preuzimanje s web stranice u .doc/.pdf formatu za upisivanje podataka na računalu nakon čega se šalje e-mailom
- ▶ Ispisani obrazac za ručno upisivanje podataka koji se može poslati poštom ili skenirati i poslati e-mailom
- ▶ Osobno, telefonom

Sadržaj prijave

- ▶ **Prijava o štetnom događaju mora sadržavati najmanje sljedeće podatke:**
 - 1. Prepoznatljiv izvor informacija (puno ime i adresa izvornog prijavitelja)**
 - 2. Podaci o životinji (vrsta, spol i dob) ili čovjeku (spol i dob)**
 - 3. VMP za koji se sumnja da je uzrok štetnog događaja (naziv i broj odobrenja)**
 - 4. Detalji o štetnom događaju**
- ▶ **Nositelj odobrenja obvezan je štititi identitet prijavitelja na način da podatke o prijavitelju u prijavi izvješća o pojedinačnom slučaju dostavlja isključivo nadležnom tijelu, i ne smije ga otkrivati trećim osobama.**



Sadržaj prijave

- ▶ Podaci o MAH-u i izvornom prijavitelju
- ▶ Podaci o životinji
- ▶ Podaci o suspektom VMP (rok valjanosti)
- ▶ Podaci o tretmanu
 - prethodno izlaganje i reakcija (re-challenge)
- ▶ Drugi proizvodi primijenjeni istodobno
- ▶ Podaci o štetnom događaju u životinje
 - učinak prekida tretmana (de-challenge)
- ▶ Drugi podaci
- ▶ Rezultati istrage
- ▶ Prosudba uzročno-posljedične povezanosti (ABON klasifikacija)

Sadržaj prijave



- ▶ **Štetne reakcije u ljudi**
 - Podaci o pacijentu
 - Spol, dob i zanimanje
 - Datum izlaganja i datum reakcije
 - Podaci o VMP
 - Način izlaganja
 - Opis i ishod štetne reakcije
 - Kontakt podaci liječnika, ako je konzultiran
 - Podaci o životinji i tretmanu
 - Zanimanje i kontakt podaci prijavitelja



PSUR treba uključivati sljedeće:

- ▶ Svi štetni događaji u životinja i ljudi prijavljeni spontano MAH-u, a koji su se dogodili u državama EGP i trećim zemljama, uključujući podatke iz literature
- ▶ Svi štetni događaji proslijeđeni MAH-u od strane NCA
- ▶ Sve sumnje na prijenos zaraznog materijala putem VMP
- ▶ Ozbiljni i manje ozbiljni štetni događaji iz istraživanja sigurnosti provedenih nakon odobrenja VMP
- ▶ Svi dostupni podaci o istraživanju ispravnosti karencije ili mogućih štetnih utjecaja na okoliš, uzrokovanih preporučenom primjenom
- ▶ Svi dostupni podaci o istraživanju štetnih događaja povezanih s nepreporučenom primjenom
- ▶ Svi dostupni podaci o izostanku očekivanog učinka (posebno za VMP namijenjene liječenju stanja opasnih po život i drugi VMP čiji izostanak učinka može predstavljati znatan rizik, pr. antibiotici, cjepiva)
- ▶ Svi podaci iz prethodno zahtijevanog ciljanog praćenja VMP

Sadržaj PSUR-a



- ▶ **Odobreni VMP prije stavljanja u promet (u slučaju da nisu zabilježeni štetni događaji u posebnim istraživanjima – klinički pokusi, istraživanja sigurnosti nakon odobrenja) – abridged PSUR**
 1. Podaci o MAH-u i VMP
 2. Izjava QPPV da, s obzirom da u razdoblju PSUR-a VMP nije bio u prometu nigdje u svijetu te posljedično nije bilo prijava o štetnim događajima u životinja i ljudi, uključujući posebna istraživanja (klinički pokusi, istraživanja sigurnosti nakon odobrenja), omjer rizika i koristi od primjene VMP nije se promijenio od datuma odobrenja
 3. Planirani datum stavljanja VMP u promet



Sadržaj PSUR-a

- ▶ **VMP nakon stavljanja u promet**
 1. Podaci o MAH-u i VMP
 2. Mjere poduzete od strane regulatornih tijela ili MAH-a zbog sigurnosnih razloga
 3. Sažetak opisa svojstava VMP (SPC) - CSDS (workshare, MRP/DCP)
 4. Procjena izloženosti (prodane količine, broj tretiranih životinja)
 5. Učestalost štetnih događaja (omjer životinja kod kojih su se javile štetne reakcije, izračun učestalosti)



Sadržaj PSUR-a

- ▶ **VMP nakon stavljanja u promet**
 - 6. Prikaz podataka (uključujući prosudbu uzročno-posljedične povezanosti, ABON)**
 - 7. Nespontani izvještaji**
 - 8. Drugi podaci**
 - 9. Sveobuhvatna prosudba sigurnosti (analiza prikazanih podataka i kritička procjena omjera koristi i rizika VMP)**
 - 10. Bitni podaci zaprimljeni nakon DLP**
 - 11. Lista pojedinačnih prijava (line listing)**

Kritične točke

- ▶ **CIKLUS** – propisano razdoblje (regulativa, dogovor s NCA, harmonizacija)
- ▶ **Prijave štetnih događaja** – sve prijave iz praćenog razdoblja (ne samo za RH), jasno prikazani podaci (važne prijave detaljnije opisati), realna ABON klasifikacija
- ▶ **IZLOŽENOST** – procjena broja tretiranih životinja prema najgorem scenariju (maks. doza i trajanje liječenja, najveća procijenjena t.m.) i s obzirom na realnu pretpostavku utroška VMP po ciljnim vrstama
- ▶ **UČESTALOST** – uključiti A,B,O i O1 slučajeve, ukupna i po ciljnim vrstama, na razini EGP i svijeta
- ▶ **LITERATURA** – kvaliteta i broj pretraženih baza podataka, ključne riječi i njihovo kombiniranje, domaća literatura, generički proizvodi
- ▶ **PSUR predložak**

Cikličnost



- ▶ Prije stavljanja u promet i prve dvije godine nakon stavljanja u promet svakih 6 mjeseci; u sljedeće dvije godine svakih 1 godinu; nakon toga svake 3 godine
- ▶ Harmonizacija sa Workshare postupkom – trogodišnji prema određenim DLP, generički proizvodi
- ▶ Produženje odobrenja VMP – PSUR addendum report, DLP **8 mjeseci** prije isteka odobrenja (ukoliko nije bilo prijava – uklj. literaturu, kliničke pokuse i istraživanja sigurnosti, dostavlja se izjava QPPV-a da se zbog toga omjer rizika i koristi od primjene VMP nije promijenio od zadnjeg PSUR-a)
- ▶ Specifični slučajevi – dogovor s NCA ili odluka NCA, vraćanje ciklusa na početak, nacionalna harmonizacija i dr.

Rokovi predaje



- ▶ **Unutar 2 mjeseca od DLP-a**



Sustav farmakovigilancije

- ▶ **Stručna osoba odgovorna za farmakovigilanciju (QPPV)**
- ▶ **Detaljan opis sustava farmakovigilancije (DDPS)**
- ▶ **Odgovarajuće metode prikupljanja i obavješćivanja o štetnim događajima (sustav upravljanja kvalitetom)**

QPPV



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



- ▶ Kontakt podaci - dostupnost
- ▶ Kvalifikacije - od važnosti za funkciju QPPV-a
- ▶ Opis posla
- ▶ Procedura u slučaju odsutnosti - zamjenik



DETALJAN OPIS SUSTAVA FARMAKOVIGILANCIJE



- ▶ QPPV
- ▶ Organizacija - lokacija, pristup, organigram, aktivnosti, hodogram
- ▶ Uspostavljene i opisane procedure
- ▶ Baze podataka - gateway, EVVet
- ▶ Ugovorene djelatnosti - jasna podjela posla i odgovornosti
- ▶ Edukacija - redovito
- ▶ Farmakovigilancijska dokumentacija - arhiva
- ▶ Sustav upravljanja kvalitetom - CAPA
- ▶ Jasno dokumentiran sustav

DETALJAN OPIS SUSTAVA FARMAKOVIGILANCIJE



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



- ▶ 1. UVOD
- ▶ 2. Izjava nositelja odobrenja i kvalificirane osobe za farmakovigilanciju o njihovoj dostupnosti i uvjetima za prijavljivanje štetnih događaja
- ▶ 3. QPPV
 - ▶ a) Sjedište i kontakt podaci QPPV-a
 - ▶ b) Životopis QPPV-a
 - ▶ c) Sažetak opisa posla QPPV-a
 - ▶ d) Postupak u slučaju nedostupnosti QPPV-a

DETALJAN OPIS SUSTAVA FARMAKOVIGILANCIJE



- ▶ 4. ORGANIZACIJA
- ▶ a) Organigram tvrtke
- ▶ b) Naziv i lokacija tvrtke i njenih podružnica gdje se provode farmakovigilancijske aktivnosti na razini EEA i svijeta
- ▶ c) Lokacija gdje su dostupni farmakovigilancijski podatci
- ▶ d) Struktura farmakovigilancijskih jedinica i organizacija na razini svijeta i EEA te njihovi odnosi
- ▶ e) Opis farmakovigilancijskih aktivnosti koje se provode u tvrtki
- ▶ f) Dijagram tijeka zaprimanja i izvješćivanja o prijavljenim štetnim događajima VMP

DETALJAN OPIS SUSTAVA FARMAKOVIGILANCIJE



- ▶ 5. USPOSTAVLJENI PISANI POSTUPCI
 - ▶ a) SOP/Radna uputa: Zaprimanje i obavješćavanje o štetnim događajima VMP
 - ▶ b) SOP/Radna uputa: Zaprimanje i prosljeđivanje PSUR-a
 - ▶ c) SOP/Radna uputa: Edukacija o farmakovigilanciji za zaposlenike
- ▶ 6. BAZE PODATAKA
- ▶ 7. Ugovorni odnosi s drugim osobama ili organizacijama uključenim u farmakovigilancijske aktivnosti

DETALJAN OPIS SUSTAVA FARMAKOVIGILANCIJE



- ▶ 8. EDUKACIJA
- ▶ 9. DOKUMENTACIJA
- ▶ 10. SUSTAV UPRAVLJANJA KVALITETOM
- ▶ 11. PRIPADAJUĆA DOKUMENTACIJA
- ▶ 12. DODATCI
- ▶ 13. IZMJENE I DOPUNE



“Lokalni” sustav farmakovigilancije

- ▶ QPPV na razini principala
- ▶ Opisan, uspostavljen i funkcionalan sustav farmakovigilancije principala
- ▶ Lokalno – kontakt osoba dostupna nadležnom tijelu za pitanja farmakovigilancije
- ▶ Zaprimanje i prosljeđivanje štetnih događaja
- ▶ Komunikacija na relaciji: prijavitelj - kontakt osoba - principal - nadležno tijelo
- ▶ Pisane procedure prethodno navedenog



Interventni uvoz

- ▶ Praćenje sigurnosti primjene isto kao i za VMP koji imaju odobrenje
- ▶ Kontakt osoba za pitanja farmakovigilancije
- ▶ PSUR na zahtjev nadležnog tijela

Cilj



- ▶ Dobra farmakovigilancijska praksa
- ▶ Optimalan sustav farmakovigilancije u RH na relaciji Centar za vet. farmakovigilanciju – Nositelji odobrenja / Distributeri – Krajnji korisnici



Kontakt podaci

- ▶ Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za farmakologiju i toksikologiju, tel: + 385 1 2390 165; fax: + 385 1 2390 159, mob: + 385 91 252 2118 e-mail: farmakovigilancija@vef.hr, ovlašten od strane Ministarstva poljoprivrede za poslove farmakovigilancije u RH
- ▶ Obrazac (HR, EU) za prijavljivanje štetnih događaja dostupan za preuzimanje s weba u .doc formatu (www.farmakovigilancija.hr/fvobrazac.doc). Obrasci se također nalaze na stranici Ministarstva poljoprivrede <http://www.veterinarstvo.hr/default.aspx?id=2331>
- ▶ Predaja PSUR-a: Eudralink/e-mail - hrvoje.pavasovic@vef.hr