



ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

825 08 BRATISLAVA 26, KVETNÁ č.11

Dohľad nad liekmi (farmakobdelosť)

Cieľom tohto materiálu je informovať držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku o

- a) povinnosti vymenovať osobu zodpovednú za dohľad nad liekmi (farmakobdelosť) a jej oznámenie Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej štátny ústav),
- b) povinnosti pripravovať podrobný opis systému dohľadu nad liekmi,
- c) príprave a predkladaní Periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti lieku (PSUR), štátnemu ústavu,
- d) povinnosti oznamovať informácie o výskyte nežiaducich účinkov lieku verejnosti, iba ak o tom informuje štátny ústav.
- e) adresách na komunikáciu so štátnym ústavom v oblasti dohľadu nad liekmi (farmakovigilancii).

ktoré vyplývajú zo zákona č. 342/2006 Z.z., ktorým sa dopĺňa zákon č. 140/1998 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach.

Podrobnosti k povinnostiam držiteľa v oblasti dohľadu na liekmi (farmakobdelosti) sú uvedené vo Volume IX Eudralexu (1. Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders) na adrese <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/index.htm>
Tento dokument sa prepracováva na požiadavky súčasnej legislatívy v EÚ, preto je potrebné sledovať jeho aktualizáciu.

A. Osoba zodpovedná za dohľad nad liekmi (farmakobdelosť).

Podľa § 23 ods. 1 písm. l) uvedeného zákona držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku je povinný "mať systém na monitorovanie nežiaducich účinkov a určiť osobu zodpovednú za činnosť podľa tohto systému".

Podľa § 42 ods. (9) osoba zodpovedná za registráciu lieku musí mať stále a nepretržite k dispozícii osobu s rovnakou kvalifikáciou zodpovednú za dohľad nad liekmi (farmakobdelosť). Táto osoba je poverená:

- a) zriadením a riadením systému, ktorý zaručuje, že informácie vzťahujúce sa na všetky podozrenia z nežiaducich účinkov oznámené držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku sa zhromažďujú a spracúvajú takým spôsobom, aby boli prístupné aspoň na jednom presne určenom mieste,
- b) prípravou záznamov pre štátny ústav podľa § 23 ods. 1 písm. b) vo forme požadovanej štátnym ústavom,

- c) zodpovednosťou, že každá požiadavka štátneho ústavu o predloženie doplňujúcich informácií potrebných na vyhodnotenie rizík a ziskov lieku bude vybavená úplne a rýchlo vrátane informácií o množstve predaných alebo predpísaných liekov,
- d) poskytovaním štátnemu ústavu všetkých informácií, ktoré majú vplyv na vyhodnotenie rizík a výhod lieku, najmä informácií vzťahujúcich sa na poregistračné štúdie bezpečnosti.

Vyššie uvedené povinnosti tejto osoby sa týkajú urýchleného hlásenia nežiaducich účinkov, periodických rozborov bezpečnosti lieku (PSUR) a informácií, ktoré si priamo vyžiada štátny ústav pri prejednaní problémov s bezpečnosťou lieku. Iné povinnosti držiteľa (napr. § 23 ods. i) – začatie a prerušenie uvádzania lieku na trh) nie sú v priamej zodpovednosti tejto osoby.

Vymenovanie tejto osoby (Qualified person responsible for pharmacovigilance podľa Direktívy 2001/83/EU) a jej zástupcu, ako aj všetky zmeny, je potrebné hneď oznámiť štátnemu ústavu a ostatným liekovým agentúram vo všetkých členských štátoch, kde je liek registrovaný. Adresa, na ktorú je potrebné zaslať oznámenie, je uvedená nižšie. Poskytnuté informácie majú zahŕňať:

osoba zodpovedná za dohľad	zástupca osoby zodpovednej za dohľad
Meno, priezvisko a tituly	Meno, priezvisko a tituly
Poštová adresa na písomný kontakt (musí mať sídlo v krajine Európskej únie),	Poštová adresa na písomný kontakt (musí mať sídlo v krajine Európskej únie),
Číslo telefónu (úrad).	Číslo telefónu (úrad).
Číslo faxu	Číslo faxu
Číslo telefónu na 24 hodinový kontakt	Číslo telefónu na 24 hodinový kontakt
emailová adresa.	emailová adresa.
Profesijný životopis	

Osobu zodpovednú za dohľad je potrebné uvádzať tiež v dokumentácii, ktorá je súčasťou žiadosti o registráciu a predĺženia registrácie.

Niektorí držitelia majú vymenované osoby, ktoré sa čiastočne podieľajú na niektorých úlohách farmakovigilancie a kontaktu so štátnym ústavom s rôznorodými povinnosťami. Nie je povinnosť nahlasovať tieto osoby na štátny ústav. Pre značný pohyb na týchto pozíciách, z dôvodu, že ich má iba niekoľko väčších firiem a z dôvodu, že zabezpečujú iba vybrané aktivity, ich zoznam nevedieme.

B. Podrobný opis systému dohľadu nad liekmi

Podľa § 21 ods. 4 písmeno u) je podrobný opis systému dohľadu nad liekmi súčasťou žiadosti o registráciu nového lieku. Jedná sa o dokument, ktorý je spoločný pre všetky lieky daného držiteľa a sú súčasťou dokumentácie predkladanej pri novej registrácii.

Podrobnosti budú uvedené v príslušnej Európskej legislatíve, týkajúcej sa liekov pre humánne použitie: Volume IX Eudralexu (1. Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders) na adrese <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/index.htm>

C. Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti lieku (PSUR)

Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti lieku je súhrnná správa o vyhodnotení zaznamenaných nežiaducich účinkoch lieku, ktoré držiteľ rozhodnutia dostal od zdravotníckych pracovníkov alebo štátnych orgánov, ktoré sa zistili počas klinického skúšania, peregistračnom výskume bezpečnosti, z marketingových aktivít a v odbornej literatúre, doplnená kvalifikovaným rozborom a vedeckým zhodnotením rizika a prínosu lieku. Okrem nežiaducich účinkov má sa zaoberať zlyhaním liečby (vakcíny, kontraceptíva, lieky na život ohrozujúce ochorenia) a údajmi o používaní v tehotenstve. Prílohou správy je Company Core Data Sheet (CCDS). Zodpovednosť za jej vypracovanie má Kvalifikovaná osoba za farmakobdelosť.

Podľa § 23 ods. 1 písmeno d) zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach má držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku "vyhodnocovať nežiaduce účinky registrovaného lieku a predkladať o nich štátnemu ústavu súhrnnú správu doplnenú kvalifikovaným rozborom (§ 42ods. 4), a to:

1. prvé dva roky po registrácii každých šesť mesiacov,
2. ďalšie dva roky každých 12 mesiacov,
3. po uplynutí obdobia uvedeného v druhom bode v trojročných intervaloch alebo bezodkladne na požiadanie."

Tieto lehoty predstavujú obdobia, ktoré má správa obsahovať. Na vypracovanie správy a jej zaslanie je určená doba maximálne 60 dní (od ukončenia zberu údajov "Data Lock Point"), pričom vo výnimočných prípadoch je možné požiadať o ďalších 30 dní. Po prvej registrácii lieku je potrebné dodržiavať 6 mesačné intervaly aj v tom prípade, keď liek nebol uvedený na trh. Po uvedení na trh je potrebné pokračovať v polročných intervaloch počas nasledujúcich dvoch rokoch od uvedenia lieku na trh (reštartovanie dátumu).

Dátum, od ktorého sa začína počítať cyklus predkladania dokumentov sa považuje dátum prvej registrácie lieku (alebo uvedenia lieku na trh v prípade reštartovania) v akejkoľvek liekovej forme, liekovej sile a v hociktorom členskom štáte EÚ (European Birth Day-EBD). Akceptuje sa posledný deň v danom mesiaci. EBD môže byť harmonizované s medzinárodnými narodeninami (International Birth date - IBD) za predpokladu, že boli pripravené 6 mesačné správy aspoň počas 2 rokov používania v EÚ. U liekov, ktoré sú dlhšie na trhu sa akceptuje harmonizácia s originálnym (inovatívnym) liekom vo forme harmonizovaného dátumu (Harmonised Active Substance Birth Date- HBD), publikované na stránke //heads.medagencies.org. Nesmie sa pritom však prekročiť maximálne obdobie 3 rokov. Nové generické lieky môžu harmonizovať cyklus prípravy správ po ukončení 6 mesačných a ročných cyklov.

Pre všetky krajiny je potrebné dodať rovnaký dokument, nevypracovávajú sa teda zvláštne dokumenty iba pre Slovensko. Tak isto sa nevypracovávajú zvláštne dokumenty na jednotlivé sily alebo formy lieku. Pri príprave PSUR nie je potrebné žiadať liekové agentúry o zaslanie hlásení nežiaducich účinkov, nakoľko agentúry musia zasielať závažné nežiaduce reakcie držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku do 15 dní od ich obdržania.

Podrobnosti o príprave a náležitostiach PSUR je možné nájsť vo Volume 9. Eudralexu.

PSUR je potrebné predložiť na ŠÚKL čo najskôr, ako bol pripravený. Nemá byť prekročené, okrem výnimočných prípadov, obdobie 60 dní od ukončenia zberu údajov (Data Lock Point). Adresát je Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania ŠÚKL.

Ak z daného PSUR vyplýva nejaká zmena, je potrebné súčasne podať žiadosť o jej schválenie (zmena II typu) alebo uviesť, kedy bude žiadosť o zmenu podaná.

Nevypracováva sa zvláštny PSUR iba za účelom predĺženia registrácie, ktoré nemá vplyv na cyklus predkladania správ. Už raz zaslané správy sa opätovne neposielajú pri podávaní žiadosti o predĺženie registrácie.

D. Oznamovanie informácii verejnosti o nežiaducich účinkoch

Podľa § 23 ods. (3) držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku môže oznámiť **informácie týkajúce sa výskytu nežiaducich účinkov lieku verejnosti**, ak o tom informuje štátny ústav.

To ustanovenie zákona zahŕňa akýkoľvek spôsob oznamovania informácii o bezpečnosti lieku (nový nežiaduci účinok, nové upozornenie, nové obmedzenie používania, pozastavenie alebo zrušenie registrácie z dôvodov bezpečnosti a pod.), vrátane pripravovaných tlačových správ a pripravovanej priamej komunikácie s lekármi a farmaceutmi (dear doctor letter, dear health professional letter). Potreba takejto komunikácie má vyplývať z plánu manažmentu rizika.

Okrem toho, podľa § 23 ods. i.) bod 3 a 4 držiteľ má oznámiť

- **každé zrušenie alebo pozastavenie registrácie lieku vydané v inom štáte.**

Toto ustanovenie sa týka pozastavenia alebo zrušenia registrácie z dôvodu bezpečnosti lieku v hociktovej krajine, ostatné dôvody na zrušenie výroby a distribúcie nie je potrebné oznamovať.

Za nedodržanie týchto povinností je možné udeliť pokutu až do výšky 1 000 000,- Sk. (§64 ods. 2 písm. c).

V týchto prípadoch sa jedná o krízovú alebo možnú krízovú situáciu, s možným širokým záujmom verejnosti s nutnosťou urýchleného vypracovania správ a stanovísk. Preto je nutná urgentná komunikácia medzi držiteľom rozhodnutia o registrácii a štátnym ústavom, s využitím emailu a priamych telefónnych čísiel, zabezpečujúce 24 hod. spojenie.

E. Adresy pre vzájomnú komunikáciu:

Upozorňujeme na správne písanie adresy:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania
Kvetná 11
825 08 Bratislava 26
Slovenská republika

Telefón: + 421 2 507 01 207, +421 2 507 01 329
Fax : + 421 2 507 01 237
Email: pharmacovigilance@sukl.sk

Kontakt na krízovú komunikáciu:

24 hodinový kontakt: +421 903 255 185, +421 903 251 979