

# Lokalni farmakovigilancijski sustav u Republici Hrvatskoj

---

**Milas, Antonio**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:354947>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Antonio Milas

LOKALNI FARMAKOVIGILANCIJSKI SUSTAV U REPUBLICI HRVATSKOJ

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 27.11.2019. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u

Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. Dr. sc. Petra Turčić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstv. suradnica

HALMED

Rad ima 69 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Razvoj lijekova“ pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Iskreno se zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na podršci i mentorstvu kod izrade ovog rada.

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja:**

Cilj ovog specijalističkog rada bio je detaljno opisati i utvrditi dijelove lokalnog farmakovigilancijskog (PhV) sustava nositelja odobrenja u Republici Hrvatskoj, te dati pregled nacionalnih i EU regulatornih zahtjeva vezanih uz PhV lokalne jedinice u RH, s naglaskom na kritične dijelove tog sustava.

### **Materijal i metode:**

Kao materijal za izradu ovog teorijskog rada korištena je stručna znanstvena literatura, relevantni zakonski i podzakonski akti EU i RH, smjernice dobre PhV prakse, te smjernice regulatornih tijela. Pri proučavanju relevantne regulative i članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim radom.

### **Rezultati:**

Zakonodavstvo ne razdvaja uloge globalnih i lokalnih PhV jedinica, nego sve odgovornosti oslovljava na MAH-a, te je na MAH-u da organizira svoj PhV sustav na način da je on prikladan za ispunjavanje PhV obveza. RH legislativa dodatno zahtijeva lokalnu odgovornu osobu. U radu su opisani mogući poslovi lokalnih PhV jedinica. U radu su opisani lokalne PhV aktivnosti i postupci. Opisani su sljedeći ključni dijelovi: sustav kvalitete PhV sustava uključujući upravljanje osobljem, PhV edukaciju, interne audite, odstupanja, kontrole izmjena i upravljanje dokumentacijom, upravljanje prijavama nuspojava i drugih sigurnosnih informacija, pretraga lokalne literature i praćenje regulatornih zahtjeva, dodatne mjere minimizacije rizika, pisma zdravstvenim radnicima, i komunikacija s regulatornim tijelima.

**Zaključak:**

Pri svakoj aktivnosti koja se provodi na bilo kojoj razini, od lokalnog ureda do globalne PhV jedinice, treba imati na umu kako su prikupljeni podaci ključni za kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika primjene lijekova. Proces koji počinje u lokalnom uredu nastavlja svoj životni ciklus u globalnoj jedinici nositelja odobrenja, kako bi u konačnici prikupljeni podaci pridonijeli razumijevanju sigurnosti primjene lijekova i kako bi se na njih pravovremeno reagiralo. Ako sustav ne funkcionira na razini lokalnog ureda, tada globalna jedinica ne dobiva pravovremene, potpune i podatke visoke kvalitete, što rezultira slabim odnosno manjkavim globalnim PhV sustavom. Imajući to u vidu, ključno je da lokalni ured ima dobro uspostavljene procese za upravljanje sigurnosnim informacijama.

## **SUMMARY**

### **Objectives:**

The aim of this study was to describe, in detail, parts of local pharmacovigilance (PhV) system of the marketing authorisation holder in the Republic of Croatia, and to present national and EU regulatory requirements related to local PhV units in RH, with emphasis on critical parts of that system.

### **Material and Methods:**

The preparation of this theoretical study was based on scientific articles, relevant EU and RH legislation, guidelines on good pharmacovigilance practices, as well as regulatory authority guidelines. While studying relevant regulations and articles, most important results, discussions and conclusions were presented in this study.

### **Results:**

Legislation does not make a difference in roles between global and local PhV units, rather places all responsibilities on the MAH, and MAH must organize its PhV system in a way that it is suitable for the fulfilment of its PhV obligations. Legislation in RH additionally requires a local responsible person. This study describes potential activities of local PhV units. The study describes local PhV activities and procedures. The following crucial parts were described: pharmacovigilance quality system including personnel management, PhV training, internal audits, deviations, change controls and documentation management, management of adverse reactions and other safety information, local literature search and monitoring of regulatory requirements, additional risk minimisation measures, direct healthcare professional communication, and communication with regulatory authorities.

**Conclusion:**

While carrying out every activity at any level, from local to global PhV unit, one should bear in mind that the collected data is crucial for continuous monitoring of benefit-risk ratio of the medicinal products. A process which starts in the local PhV unit continues its life cycle in the global PhV unit, in order to use this data to improve understanding of the safe use of medicinal products, and to provide timely response to such data. If the system is not functioning on the level of the local PhV unit, then the global unit does not receive timely, complete and high quality data, which results in poor and deficient global PhV system. Taking this into account, it is crucial for local PhV unit to have strong processes in place for managing safety information.



## Sadržaj specijalističkog rada

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>3</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. Sustav kvalitete PhV sustava .....</b>	<b>8</b>
<b>3.2. Postupanje s prijavama nuspojava i drugih sigurnosnih informacija.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3. Pretraga literature i interneta .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4. Dodatne mjere minimizacije rizika .....</b>	<b>49</b>
<b>3.5. Sigurnosna komunikacija (Pisma zdravstvenim radnicima).....</b>	<b>51</b>
<b>3.6. Odgovaranje na zahtjeve regulatornih tijela .....</b>	<b>53</b>
<b>3.7. Ostalo - Promotivni materijali.....</b>	<b>54</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>55</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>60</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>61</b>
<b>7. KRATICE.....</b>	<b>67</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>68</b>

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Farmakovigilancija (eng. *pharmacovigilance*, dalje u tekstu „PhV“) u Europskoj Uniji (EU) posljednjih se godina razvija i unaprjeđuje velikom brzinom. Uspostavljena je nova EU legislativa, djelomično direktno primjenjiva (uredbe) (1-3), a djelomično transponirana (direktive) (4, 5) u nacionalna zakonodavstva država članica, te se čini kako sve funkcionira i ide u dobrom smjeru. Situacija u Republici Hrvatskoj (RH) je također povoljna – doneseni su ključni zakonski i podzakonski akti (6, 7), a HALMED je jedna od cjenjenijih regulatornih agencija u EU te ulaže velike napore u PhV procese i aktivnosti. Nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet u RH (eng. *marketing authorisation holders*, dalje u tekstu „MAH“) su RH pristupanjem EU morali prilagoditi svoje procese vezane uz PhV (6, 7). Zakonodavstvo ne razdvaja uloge globalnih i lokalnih PhV jedinica, nego sve odgovornosti oslovljava na MAH-a, te je na MAH-u da organizira svoj PhV sustav na način da je on prikladan za ispunjavanje PhV obveza (3, 6, 7). RH zakonodavstvo dopušta ulogu „lokalnog predstavnika MAH-a“, koja je „fizička ili pravna osoba ovlaštena od nositelja odobrenja da ga predstavlja u Republici Hrvatskoj“(6). Tako se lokalni PhV procesi u RH mogu odvijati na nekoliko načina po pitanju organizacije / tvrtke – biti MAH u RH i vršiti sve globalne i lokalne PhV procese (primjerice za MAH-ove koji imaju samo odobrenje u RH jer je to i jedina opcija, ili kojima je centrala u RH); biti MAH u RH, a većina PhV procesa se odvija u globalnoj jedinici izvan RH, a samo lokalni u lokalnoj; ili biti lokalni predstavnik MAH-a u RH dok je MAH izvan RH, i uspostaviti samo lokalni PhV sustav.

Navedeni lokalni PhV sustav MAH-a mora ponajprije biti usklađen s EU odnosno lokalnom legislativom i smjernicama (1 – 7), a zatim naravno i specifičnim ugovorom s MAH-om (vidjeti dio 3.1.2.).

Principi odnosno ključne aktivnosti određenih lokalnih PhV procesa u državama članicama EU koje moraju provoditi MAH-ovi su jednaki jer se baziraju na istoj legislativi (npr. upravljanje prijavama nuspojava, pretraga lokalne literature itd.) (1-7), međutim postoje određene specifičnosti i nacionalni zahtjevi svake države koje je potrebno uzeti u obzir, pa tako i u RH (6, 7). Izazov građenja sustava na legislativi je u tome što se ona u dobrom dijelu odnosi na ono što se mora ili bi trebalo uspostaviti, međutim većinom ne postoje praktične smjernice kako točno određeni proces mora izgledati da bi udovoljavao tim zahtjevima. Razumije se, naravno, kako takvo što možda niti nije moguće do kraja standardizirati i uklopiti u jedinstveno rješenje za sve, uzimajući u obzir različite veličine MAH-ova i njihove pristupe tim zahtjevima. Međutim, principi iza ključnih procesa trebali bi biti jednaki za sve.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada je detaljno opisati moguće poslove lokalnog PhV sustava i opisati odgovornosti lokalne odgovorne osobe u RH. Time će se dobiti detaljan pregled nužnih i kritičnih zahtjeva koji su ključni za funkcioniranje lokalnog PhV sustava MAH-a u RH, a time i praćenja i reagiranja na podatke i saznanja o sigurnosti lijekova na tržištu RH. Iako ih je neizbježno spomenuti jer su međusobno povezani i neodvojivi, u radu se neće detaljno opisivati globalni PhV procesi koje je u sklopu svog sustava obvezan uspostaviti i provoditi MAH, kao ni PhV aktivnosti ostalih dionika PhV sustava (npr. regulatornih tijela).

### **3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

U svrhu izrade specijalističkog rada pretraživana je stručna znanstvena literatura korištenjem relevantnih baza podataka, kao i regulativa vezana uz temu rada.

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, od općih prema specijaliziranim člancima. Napravljen je opsežan pregled dosadašnjih istraživanja / radova, te su odabrani članci koji su smatrani relevantnima za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Pri proučavanju relevantne regulative i članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom.

U izradi specijalističkog rada korištena je literatura koja općenito opisuje PhV sustave i njihove dijelove, zakonski i podzakonski akti RH i EU, smjernice regulatornih tijela dostupne na mrežnim stranicama Europske komisije (EK), Europske agencije za lijekove (EMA), Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i drugih nacionalnih agencija na području EU ili Europskog gospodarskog prostora.

Istraživanje se dobrim dijelom temeljilo na zakonskim i podzakonskim aktima RH (6, 7) i EU (1-5) s obzirom na činjenicu da su ti akti krovni dokumenti za uspostavljanje PhV sustava, te opisuju uloge i odgovornosti pojedinih dionika procesa. Uz navedeno, istraživanje se temeljilo i na dostupnim smjernicama regulatornih tijela (HALMED, EMA), a djelomično na vlastitim kompetencijama rada i implementacije dijelova PhV procesa, aktivnosti i sustava.

Tijekom izrade rada detaljno su proučavani svi aspekti lokalnog PhV sustava utvrđeni zakonima, pravilnicima i smjernicama RH i EU, uz naglasak na kritične aspekte koji su nužni za usklađenost sustava s regulativom. Osvrtom na navedeno pokušao se dati pregled svih relevantnih propisa, kao i primjeri dobre prakse uspostavljanja lokalnog PhV sustava.

Prilikom izrade ovog rada pokušao se izbjeći predug uvod u osnove čime je opterećena većina tekstova koji se odnose na PhV, a što u konačnici oduzima od ključnih dijelova i teme ovog rada. Osnovne definicije i navodi koji se svakodnevno koriste u PhV su dostupne u referenciranim relevantnim zakonskim i podzakonskim aktima (6, 7), međutim zbog preciznosti i lakše dostupnosti definirat će se na što se misli pod PhV sustavom, lokalnim PhV sustavom, globalnom i lokalnom PhV jedinicom i povezanim procesima.

Početak organiziranog praćenja nuspojava lijekova u RH smatra se 1974. godina, kada je pri Centru za lijekove osnovan Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova u okviru Programa Svjetske zdravstvene organizacije za bivšu Jugoslaviju u Zagrebu. 1991. godine uspostavljen je hrvatski Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova, 2003. godine osnovana je Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED, koji od 2005. postaje Nacionalni centar za praćenje nuspojava (8, 9). Velika prekretnica u PhV sustavu EU zbilja se 2012. godine kada su, s ciljem smanjenja tereta nuspojava na zdravlje, uvedene značajne promjene kroz implementaciju nove PhV legislative. Legislativa je bila popraćena provedbenom uredbom komisije (EU) No. 520/2012, zakonski obvezujućim aktom koji je dao detalje o operativnim aspektima. Konačno, izdani su i moduli dobre PhV prakse (eng. *Good pharmacovigilance practice*, dalje u tekstu „GVP“) od strane EMA-e i nacionalnih regulatornih tijela, kao smjernice za implementaciju i usklađenost s legislativom. Implementacija navedene legislative ima za cilj osnaživanje EU PhV sustava (10).

Etimološki, naziv farmakovigilancija potječe od grčke riječi *pharmakon*, koja znači lijek, i latinske riječi *vigilare*, koja znači pratiti, budno motriti (11).

Farmakovigilancija se prema svojoj definiciji („...*skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova.*“ (6)) odnosi na sve dionike sustava, uključujući

regulatorna tijela država članica EU i MAH-ove (1-7, 12, 13), pa tako i na globalnu i lokalnu PhV jedinicu MAH-a. Međutim, pojedinačne aktivnosti i odgovornosti za globalnu i lokalnu PhV jedinicu se u praksi značajno razlikuju (3, 4, 6, 7).

PhV sustav, prema RH Zakonu o lijekovima, „*je sustav koji koriste nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija za lijekove i medicinske proizvode za ispunjavanje zadaća i odgovornosti propisanih odredbama ovoga Zakona o farmakovigilanciji i koji je usmjeren na praćenje sigurnosti lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet i otkrivanje promjena u omjeru rizika i koristi*“ (6). Međutim, koji su dijelovi tog sustava u smislu globalnog i lokalnog PhV sustava tj. lokalne jedinice MAH-a, odnosno kako ga ustrojiti na način da bude funkcionalan i služi kontinuiranom praćenju omjera rizika i koristi lijekova?

Pod globalnom jedinicom (eng. *global pharmacovigilance unit*, dalje u tekstu „GPV“) za potrebe ovog rada smatra se centralno mjesto MAH-a u kojem se obavljaju globalne PhV aktivnosti, uključujući obradu slučajeva prijave nuspojava iz cijelog svijeta, globalnu sigurnosnu bazu podataka, detekciju signala (eng. *signal detection*), izradu krovnih dokumenata o podacima o lijeku, izradu periodičkih izvještaja o neškodljivosti (eng. *periodic safety update report*, PSUR), planova upravljanja rizicima (eng. *risk management plan*, RMP) te sve druge relevantne globalne procese opisane GVP Modulima te EU legislativom.

Lokalnom jedinicom (eng. *local PhV unit*, dalje u tekstu „LPV“) za potrebe ovog rada smatra se lokalni ured MAH-a u jednoj državi koja obavlja sve lokalne PhV aktivnosti sukladno zakonodavstvu te države, te služi kao komunikacijska poveznica između GPV i nacionalnog regulatornog tijela, što je ujedno i jedna od ključnih uloga nacionalne kontakt osobe za PhV. LPV može biti dio (tvrtka kćer) GPV-a, može imati ulogu lokalnog MAH-a, može biti i lokalni predstavnik MAH-a, a naravno i ugovorni pružatelj usluga.

Lokalni sustavi GPV-a u zemljama EU slični su međusobno u temeljnim PhV procesima i aktivnostima (npr. pretraga lokalne literature, upravljanje prijavama nuspojava, edukacija itd.) s obzirom i na činjenicu da je primjenjiva zajednička EU regulativa, međutim nacionalna regulatorna tijela mogu uvesti i dodatne specifične nacionalne zahtjeve kojih se moraju pridržavati MAH-ovi u tim državama (3, 4). Jedan od tih zahtjeva je primjerice imenovanje nacionalne kontakt osobe za PhV u državi članici (3, 14). Sukladno tom principu i RH ima nekoliko dodatnih specifičnih zahtjeva koji će se spomenuti kroz rad.

U RH, lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju MAH-a odgovorna je za uspostavljanje i provođenje PhV sustava MAH-a (6, 7). Detalji oko aktivnosti, uloge i odgovornosti lokalno odgovorne osobe opisani su u dijelu 3.1.1.1. ovoga rada. Iako se svi dijelovi koji moraju biti dio PhV sustava opisuju u lokalnoj regulativi, s pozivanjem na EU regulativu i dobru PhV praksu („GVP modules“) kroz RH zakonske i podzakonske akte (6, 7), detalji odnosno način na koji će se navedeni propisi implementirati nisu dani te su ostavljeni na odgovornost MAH-a odnosno lokalno odgovorne osobe. Primjerice, Čl. 4(2) Pravilnika o farmakovigilanciji navodi *„Farmakovigilancijski sustav nositelja odobrenja i Agencije potrebno je uspostaviti i održavati u skladu sa Smjernicom o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (GVP) Modul I –Farmakovigilancijski sustavi i njihovi sustavi upravljanja kakvoćom“* (7). Ako se zatim pogleda u navedeni GVP Modul I, određene aktivnosti / procesi unutar PhV sustava kvalitete također nisu detaljno razrađeni, nego se od MAH-ova očekuje usklađenost i implementacija legislative, što je naravno prema legislativi i odgovornost MAH-a. Samo kao primjer može se navesti proces edukacije zaposlenika o PhV-u, što je jedna od ključnih aktivnosti lokalnog PhV sustava (vidjeti dio 3.1.3). U GVP Modulu I, uz citiranje provedbene uredbe, navode se općeniti navodi poput *„U organizaciji bi trebao postojati proces koji će potvrditi da edukacija dovodi do prikladne razine razumijevanja i provođenja farmakovigilancijskih aktivnosti za dodijeljene zadatke i odgovornosti, ili da identificira*



*potrebu za edukacijom, u skladu s planovima profesionalnog razvoja dogovorenim za organizacije kao i za pojedine članove osoblja“ (15). Razvoj odnosno implementacija navedenih odredbi je na MAH-u, odnosno njegovom GPV-u i LPV-u, a ključni procesi i aktivnosti moraju biti dobro uspostavljeni, održavani i potkrijepljeni dokumentacijom (4, 15).*

Slijedom navedenog, donosi se pregled aspekata PhV sustava i njegovog sustava kvalitete koji je primjenjiv na LPV kao i njihovu vezu sa GPV, te se izlaže u cjelinama koje su ključne za taj sustav.

### **3.1. Sustav kvalitete PhV sustava**

Sustav kvalitete (osiguranja kvalitete, upravljanja kvalitetom) je sustav koji se može odnositi na sve procese unutar tvrtke, a ne samo na PhV sustav. Navedeno je također vidljivo i iz samog uvoda u GVP Modul I, gdje se navodi kako su smjernice u tom Modulu dosljedne općenitim načelima ISO 9000 standardima dobre prakse upravljanja kvalitetom (15). S tim u vidu, u ovom radu neće se detaljno obrađivati svi aspekti sustava kvalitete, međutim navest će se osnovni dijelovi koji su ključni za osiguravanje funkcioniranja PhV sustava.

Općenito, kvaliteta je stvar stupnjevanja i može se mjeriti. Kvaliteta PhV sustava može se definirati kao sve karakteristike sustava za koje se očekuje da će proizvesti, prema procijenjenoj vjerojatnosti, ishode relevantne za PhV ciljeve (15). Aspekti sustava kvalitete u odnosu na PhV sustav detaljnije su navedeni u GVP Modulu I (15), a PhV sustav djelomično je opisan u Zakonu o lijekovima (6) te Pravilniku o farmakovigilanciji (7), iako se potonji većim dijelom referencira na GVP Module.

MAH-ovi i regulatorna tijela (nacionalna i EU) uspostavljaju i primjenjuju sustav kvalitete koji je primjeren i učinkovit za provedbu njihovih PhV aktivnosti. Sustav kvalitete obuhvaća organizacijsku strukturu, odgovornosti, postupke i resurse, primjereno upravljanje resursima,

upravljanje sukladnosti i upravljanje evidencijom. Sustav kvalitete temelji se na svim sljedećim aktivnostima:

- (a) planiranje kvalitete: uspostava struktura i planiranje integriranih i dosljednih postupaka;
- (b) pridržavanje kvalitete: provedba zadataka i odgovornosti u skladu sa zahtjevima kvalitete;
- (c) kontrola i osiguranje kvalitete: praćenje i procjena učinkovitosti uspostave struktura i postupaka te učinkovitosti provedbe postupaka;
- (d) poboljšanja kvalitete: ispravak i poboljšanje struktura i postupaka prema potrebi (3, 15).

Svi elementi, zahtjevi i odredbe doneseni radi sustava kvalitete sustavno se i uredno dokumentiraju u obliku pisanih politika i postupaka, poput planova kvalitete, priručnika o kvaliteti i evidencije o kvaliteti. Sve osobe uključene u i postupke sustava kvalitete koje uspostavljaju državna nadležna tijela i EMA za provedbu PhV aktivnosti, odgovorne su za dobro funkcioniranje tih sustava kvalitete i osiguravaju sustavan pristup kvaliteti te provedbi i održavanju sustava kvalitete (3, 15).

Ciljevi sustava kvalitete PhV sustava su:

- usklađenost sa zakonskim odredbama u pogledu PhV zadataka i odgovornosti;
- sprječavanje štete od nuspojava kod ljudi nastalih uporabom odobrenih lijekova, unutar i izvan odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i od profesionalne izloženosti;

- promicanje sigurne i djelotvorne primjene lijekova, posebno kroz davanje pravovremenih informacija o sigurnosti lijekova pacijentima, zdravstvenim radnicima i javnosti; i
- doprinos zaštiti zdravlja pacijenata i javnog zdravlja (3, 15).

Veličina i složenost sustava kvalitete ovisit će o veličini i složenosti tvrtke, s obzirom na to da sustav kvalitete mora biti prikladan u odnosu na procese koji se odvijaju, odnosno mora osigurati usklađenost PhV procesa sa zahtjevima kvalitete (3, 15).

Sukladno Čl. 20(4) Pravilnika o farmakovigilanciji, aktivnosti lokalne odgovorne osobe MAH-a trebaju osigurati funkcioniranje PhV sustava i u svim ostalim dijelovima uključujući kontrolu osiguranja kakvoće, standardne operativne postupke (SOP), baze podataka, ugovorne programe, pridržavanje odredbi Zakona i Pravilnika (7).

Kako bi se te aktivnosti provodile, ključna je dobra suradnja između zaposlenika na PhV procesima i Odjela/zaposlenika koji rade na poslovima osiguranja kvalitete, kao i podrška „managementa“. Naglasak odgovornosti prema legislativi, odnosno dobroj PhV praksi dodatno se stavlja na rukovodni kadar unutar organizacije (3, 15). Tzv. „Viši management“, dakle Uprava organizacije, odgovorna je za osiguravanje uvjeta kako bi se održavao robustan PhV sustav (15). Takav naglasak na odgovornosti „managementa“ u sustavima upravljanja kvalitetom vidi se i u općenitoj ISO 9001:2015 normi sustava kvalitete (16).

GVP Moduli, ali i lokalno zakonodavstvo ne rade razliku između sustava kvalitete koji mora imati GPV, a koji njegov LPV. Odgovornost za uspostavljanje i održavanje sustava kvalitete je na MAH-u (1-7, 15). S tim u vidu, MAH može odlučiti kako će takav sustav izgledati (npr. hoće li LPV koristiti globalne pisane postupke GPV-a (standardne operativne postupke (eng. *standard operating procedure*, SOP), odnosno radne upute (eng. *working instructions*) te pripadajuće obrasce (eng. *forms*), ili će imati svoje lokalne procedure.

Na MAH-u je da taj sustav (kako god on bio organiziran) drži pod kontrolom, koristeći zakonski dostupne alate, primjerice ugovorne programe ili audite (3, 15). Slijedi pregled ključnih dijelova sustava kvalitete u odnosu na PhV sustav.

### **3.1.1. Organizacijska struktura, osoblje, prostori, oprema**

Kao i kod svih sustava dobre prakse (npr. dobra distribucijska praksa, dobra proizvođačka praksa), tako i kod dobre farmakovigilancijske prakse MAH mora imati na raspolaganju dovoljan broj kompetentnih i odgovarajuće kvalificiranih i educiranih zaposlenika na raspolaganju za provođenje PhV aktivnosti (3, 15).

Organogram (organizacijska shema), koji utvrđuje organizacijsku strukturu i odnose među odjelima kao i hijerarhijski odnos osoblja koje upravlja i nadzire, mora biti ažuran i dostupan (3, 15). PhV odjel/lokalna odgovorna osoba za PhV bi sukladno tome trebali biti istaknuti na organogramu kako bi se vidjelo njihovo mjesto u organizaciji.

Uzimajući u obzir opseg posla i odgovornosti, osoblje unutar LPV-a može biti raznoliko, ali svaki MAH mora imati barem jednu lokalnu odgovornu osobu za farmakovigilanciju za PhV sustav (6, 7).

#### **3.1.1.1. Odgovorna osoba nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za farmakovigilanciju u Republici Hrvatskoj („LQPPV“)**

Prema Europskoj legislativi, kao dio PhV sustava MAH mora stalno i kontinuirano imati na raspolaganju odgovarajuće kvalificiranu osobu odgovornu za PhV u EU (eng. *qualified person responsible for pharmacovigilance*, „EUQPPV“). Dodatno, bez obzira na to, nacionalna regulatorna tijela mogu zahtijevati imenovanje kontakt osobe za pitanja PhV-a na nacionalnoj razini koja izvješćuje kvalificiranu osobu odgovornu za PhV aktivnosti (1). I kod nacionalnih kontakt osoba za PhV postoje razlike među zemljama EU – u nekim zemljama je

to obveza, dok neke zemlje ne zahtijevaju takvu stručnu osobu, a u nekima je to opcionalno za MAH-a (14).

S obzirom na RH regulativu, MAH u okviru PhV sustava mora imati stalno na raspolaganju odgovarajuće kvalificiranu osobu odgovornu za PhV u RH (7). Za potrebe ovoga rada za navedenu odgovornu osobu koristit će se kratica „LQPPV“ (skraćeno od eng. *local qualified person for pharmacovigilance*).

LQPPV-a i zamjenika odobrava HALMED nakon podnošenja propisane dokumentacije, a PhV inspektori HALMED-a mogu provjeriti ispunjava li LQPPV-uvjete propisane lokalnim zakonodavstvom (7).

Zakon i pravilnik detaljno opisuju zahtjeve oko relevantnog obrazovanja/iskustva, te LQPPV mora biti:

- a) ili specijalist kliničke farmakologije;
- b) ili doktor medicine, doktor dentalne medicine, magistar farmacije, magistar medicinske biokemije ili doktor veterinarske medicine i imati dokumentirano dvogodišnje radno iskustvo na području PhV-a;
- c) ili bilo koje struke navedene pod točkom b) s dvije godine radnog iskustva u struci i dokumentiranom edukacijom iz područja pojmova u PhV-u, spontanog i poticanog prijavljivanja nuspojava, načina prijave nuspojava, ocjene prijave nuspojave, izrade Sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR-a), PSUR-a, RMP-a i Izvješća o neškodljivosti lijeka u razvoju (DSUR-a) (6, 7).

Obveze i odgovornosti LQPPV-a također su opisane lokalnom regulativom, a te obveze i odgovornosti moraju biti opisane u ugovoru/opisu poslova/radnog mjesta LQPPV-a unutar tvrtke. LQPPV ne mora biti zaposlenik MAH-a, nego može biti zaposlenik bilo koje druge tvrtke (koja u RH ima registriranu djelatnost za praćenje nuspojava, odnosno poslova PhV, što

je vidljivo iz sudskog registra), kao npr. lokalnog predstavnika nositelja MAH-a, ugovornog pružatelja usluga itd. Također, taj isti LQPPV može biti imenovan od strane više MAH-ova (6, 7).

Općenito, LQPPV ima odgovornost za uspostavljanje i provođenje PhV sustava MAH-a u RH, te je kontakt osoba za HALMED dostupna 24 sata (7). S obzirom na to da je kontinuitet poslovanja odnosno neometano odvijanje PhV aktivnosti jedan od kritičnih PhV procesa (3, 15), u slučaju odsutnosti, bolesti, godišnjih odmora i sl. trebao bi postojati funkcionalan sustav delegiranja / zamjene koji omogućava nesmetano odvijanje PhV aktivnosti. Prema Pravilniku o farmakovigilanciji, postoji opcija imenovanja i zamjenika LQPPV-a kojeg također odobrava HALMED (što u RH nije obveza) (7). U svakom slučaju, detalji oko funkcioniranja u odsutnosti LQPPV-a moraju biti opisani (unutar SOP-a, radne upute i sl.), kao i detalji oko delegiranja poslova LQPPV-a s obzirom na obvezu kontinuiteta poslovanja. Ovdje je zanimljivo istaknuti i primjer EUQPPV-a, za kojeg mora postojati „back-up“ postupak u slučaju odsutnosti (EU) QPPV-a (3, 15).

Prema Čl. 19(4) Pravilnika o farmakovigilanciji: *„Ako lokalna odgovorna osoba nije doktor medicine, mora imati dostupnog doktora medicine, što mora biti odgovarajuće dokumentirano“* (7). U Pravilniku se ne navodi kako navedeni doktor medicine mora biti zaposlenik MAH-a (LPV-a ili GPV-a), te nije isključeno kako navedeni može biti i ugovorni pružatelj usluga. Navedenu ulogu je moguće odgovarajuće dokumentirati primjerice na način da se isto opiše u sklopu ugovora/opisa radnog mjesta, odnosno utvrdi ugovorom u slučaju ugovornog doktora medicine.

Uloga ovog doktora medicine prema pravilniku nije definirana (7). Za dostupnog doktora medicine, kao i za sve ostale sudionike PhV procesa, treba biti provedena PhV edukacija, sukladno GVP-u (3).

### **3.1.1.2. Opisi poslova, životopisi (CV), dokazi o edukaciji**

Opisi poslova bi trebali biti izrađeni za sve zaposlenike uključene u PhV sustav, s naglaskom na upravljačko i nadzorno osoblje, a time i odgovorne osobe / zamjenika (3, 7, 15). U opisu poslova LQPPV-a, između ostalog, trebaju biti uvedeni svi navodi iz Članaka 19. i 20. Pravilnika o farmakovigilanciji koji opisuju odgovornosti LQPPV-a (7).

LQPPV bi trebao imati stalno dostupan i ažuran vlastiti životopis (curriculum vitae, CV) s obzirom na to da je životopis i jedan od zahtjeva za odobrenje LQPPV-a od strane HALMED-a (7). Ostali djelatnici uključeni u PhV sustav bi također trebali održavati svoj CV ažurnim. Za sve zaposlenike uključene u PhV sustav potrebno je voditi evidenciju o provedenim edukacijama (15). Detalji o edukacijama i dokazima edukacija opisani su u dijelu 3.1.3.

### **3.1.1.3. Oprema**

Osiguravanje potrebne i prikladne opreme i prostora za nesmetano odvijanje PhV aktivnosti je odgovornost upravljačkog osoblja (15), međutim PhV odjel mora znati koja je to oprema koja mu je potrebna za kontinuirano odvijanje PhV procesa.

To su prije svega prikladan uredski prostor, sustavi informacijske tehnologije i (elektronički) prostor za pohranu. Dodatno, oprema koja je kritična za provođenje PhV aktivnosti bi trebala proći kroz prikladne provjere, kvalifikacije i/ili validacije kako bi se dokazala njena prikladnost za namjeravanu svrhu (15). LQPPV mora imati opremu koja će omogućavati 24-satnu dostupnost s obzirom na svoju zakonsku odgovornost (7). Međutim, za LPV je također potrebno imati opremu koja će omogućiti i pohranu dokumentacije (zaštićeni ormari, serveri itd.) (7, 15).

## **3.1.2. PhV ugovori**

U slučaju kada LPV kao MAH u RH obavlja samo lokalne aktivnosti a centrala (u suštini druga tvrtka, ne formalni MAH) obavlja većinu (sve globalne) PhV aktivnosti, te kada LPV nije dio MAH-a, nego zasebna tvrtka (npr. distributer ili ugovorna tvrtka), kritičan dio sustava je opisati uloge i odgovornosti svih sudionika u PhV procesima (3, 15). Za to služi Ugovor o razmjeni sigurnosnih podataka (eng. „*Safety data exchange agreement*“, dalje u tekstu „SDEA“). SDEA bi trebao biti prvi korak prije početka obavljanja PhV aktivnosti i temelj odnosa MAH-a s drugim osobama ili tvrtkama, jer definira tok svih procesa, način provođenja aktivnosti i komunikacije, te ujedno ugovara odgovornosti obje strane pa tako i LQPPV-a.

Navedeno je posebno važno s obzirom da se dan od kojeg počinje teći vrijeme za prijavu sigurnosnog izvješća računa kao dan od kada prvi zaposlenik bilo koje strane zaprimi prijavu nuspojave (bilo MAH-a, bilo LPV-a ili ugovornog partnera) (25),

Logično je da bi svi procesi opisani unutar SDEA, a koji se odnose na sve ugovorne strane, morali bi biti opisani i podržani internim postupcima (SOP, radne upute, obrasci), kako bi se osigurala usklađenost sa zakonodavstvom (6, 7), ali i navedenim ugovorom.

SDEA, koji je izrađen s ciljem opisivanja odgovornosti za teritorij RH, trebao bi biti izrađen u skladu s GVP Modulom I (7), odnosno s ciljem omogućavanja sukladnosti svih ugovornih strana s legislativom. MAH bi trebao detaljno opisati delegirane zadatke, povezanu interakciju i razmjenu podataka, zajedno s dogovorenim definicijama, alatima, zadacima i rokovima. Ugovori bi također trebali sadržavati jasne informacije o praktičnom upravljanju PhV-om kao i povezanim procesima, uključujući PhV baze podataka. Nadalje, trebali bi prikazati koji procesi postoje u svrhu kontinuirane provjere pridržavanja ugovornih odredbi. S tim u vidu, predlažu se regularni auditi druge organizacije od strane MAH-a temeljeni na procjeni rizika, ili uvođenje drugih metoda kontrole i procjene (15). Uzimajući u obzir ove općenite smjernice, izgled SDEA ugovora obično obuhvaća sljedeće dijelove:



- Uvod – opisuje ugovorne strane koje sklapaju ugovor i s kojom svrhom, te njihov međusobni odnos (tko je MAH, distributer itd.).
- Definicije / kratice koje će se koristiti u tekstu ugovora.
- Obveze i odgovornosti obiju strana. Obično se definira kako je LPV odgovoran za uspostavljanje i održavanje lokalnog PhV sustava i njegovog sustava kvalitete te usklađenost s lokalnim zahtjevima, dok je GPV odgovoran za sve globalne PhV procese.
- Razmjena prijava nuspojave (sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju – eng. *individual case safety report (ICSR)* te drugih sigurnosnih informacija (posebnih situacija). Ovo je obično glavni dio ugovora i detaljno opisuje sljedeće aspekte:
  - Koje su to sigurnosne informacije koje se razmjenjuju (štetni događaji, nuspojave (svi slučajevi – ozbiljni i ne-ozbiljni, valjani i oni koji sadrže samo podatke o lijeku i nuspojavi, očekivani i neočekivani), sve posebne situacije) iz bilo kojeg izvora;
  - Navođenje svih izvora iz kojih sigurnosne informacije mogu proizaći.
  - Definiranje „dana 0“, odnosno dana kada bilo koji zaposlenik MAH-a/lokalnog predstavnika / partnera po prvi puta primi sigurnosni podatak.
  - Rokovi za razmjenu sigurnosnih podataka – s obzirom na to da se „clock start“ odnosno računanje roka za prijavu nuspojave u Eudravigilance računa od dana 0, tj. dana kad je bilo koji zaposlenik LPV-a prvi puta primio nuspojavu, za GPV ključno je da ju dobiju što prije kako bi se cijeli ciklus pregleda, evaluacije i prijave odvio unutar predviđenih rokova. S druge strane, LPV bi trebao imati dovoljno vremena za odraditi svoj dio, pa taj rok ne bi trebao biti prekratak. Ponekad će u ugovorima biti određena razmjena slučajeva temeljena na ozbiljnosti. Međutim, s obzirom da konačnu procjenu ozbiljnosti radi GPV

(vidjeti obrazloženje u dijelu 3.2.6), bolje je odrediti jedinstveni rok za sve slučajeve (i ne-ozbiljne, i one koje na sadržavaju sva 4 kriterija valjanosti).

- Način za razmjenu (u obliku CIOMS I obrasca, posebnog obrasca za prijavu nuspojava, word, pdf ili .xml datoteke). Naglasiti potrebu za prikupljanjem svih dostupnih informacija, a najmanje ako je moguće podatke koji čine valjanu prijavu (vidjeti dio 3.2.5)
- Definiranje jezika komunikacije i razmjene podataka, što ujedno definira i obvezu prevođenja podataka od strane LPV-a (vidjeti detalje oko prijevoda u dijelu 3.2.). Uobičajeno je da jezik razmjene podataka i cjelokupne komunikacije bude engleski jezik.
- Definiranje provođenje traženja nastavnog izvješća (*follow-up*) – tko inicira traženje, tko određuje pitanja, koliko puta će se provoditi, u kojem razmaku, te da je princip razmjene jednak kao i za inicijalne slučajeve (vidjeti dio 3.2.10.).
- Pregled literature, praćenje internet stranica / regulatornih zahtjeva (vidjeti dio 3.3.)
- Rekonsilijacija (vidjeti dio 3.2.11.)
- PhV edukacije (vidjeti dio 3.1.3)
- Planovi upravljanja rizikom (RMP) i mjere minimizacije rizika (RMM) (vidjeti dio 3.4.)
- Pisma zdravstvenim radnicima (DHPC) (vidjeti dio 3.5.)
- Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR) – MAH (EUQPPV) je odgovoran za pripremu PSUR-a (5, 7).
- Detekcija signala – MAH (GPV) je odgovoran za detekciju signala (3) te kako će obavijestiti LQPPV-a u slučaju informacije koja je važna za sigurnost ili omjer koristi i rizika primjene lijeka na teritoriju, s obzirom na odgovornost LQPPV-a za nadzor nad sigurnosnim pitanjima (7).

- Komunikacija s regulatornim tijelima.
- Komunikacija u slučaju hitnih situacija – proces u slučaju kada je potrebna žurna reakcija (npr. povlačenje, obustava itd.).
- Informacije o lijeku (održavanje i razmjena sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja).
- Pravo na audit (vidjeti dio 3.1.5).
- Upravljanje dokumentacijom (čuvanje i arhiviranje), uključujući elektronsku dokumentaciju, „backup“ i „disaster recovery“. U ovom dijelu potrebno je navesti kako će se dokumentacija čuvati u skladu s EU i nacionalnim zahtjevima i internim postupcima. Konkretno, može se navesti rok prema EU legislativi/smjernicama (vidjeti dio 3.1.4.).
- Popis lijekova na koje se ugovor odnosi.
- Teritorij.
- Kontakt detalji – obično kao tablica s kontakt podacima odgovornih osoba, a najmanje EUQPPV-a i LQPPV-a s 24-satnim kontakt podacima, te kontakata za razmjenu sigurnosnih podataka (e-mail adresa). Za kontakt podatke je ključno da se redovito ažuriraju u slučaju promjena.
- Potpisna stranica – imena i uloge odgovornih osoba MAH-a / lokalnog predstavnika s datumom i potpisom.
- Ostalo – mogu se uvesti dijelovi o:
  - povjerljivosti podataka;
  - zaštiti osobnih podataka (posebno sa stupanjem na snagu opće uredbe o zaštiti osobnih podataka (18));
  - podugovaranju aktivnosti iz SDEA trećoj strani bez prethodnog dogovora;
  - periodičnosti revizije SDEA;

- datumu važenja i isteka SDEA. Ugovor najčešće stupa na snagu sa zadnjim datumom potpisa odgovornih osoba (npr. do prestanka važenja glavnog/komercijalnog ugovora, ili dok obje strane ne potpišu ukidanje ugovora). Ovdje se mora paziti na obvezu PhV praćenja lijeka do isteka roka valjanosti zadnje serije lijeka na tržištu. (4, 15, 19, 20, 21, 22, 46).

LQPPV mora imati pristup svim SDEA ugovorima (7) i mora voditi računa o tome da su oni ažurni, pogotovo u pogledu kontakt podataka za razmjenu sigurnosnih informacija s obzirom na svoju odgovornost za uspostavljanje lokalnog PhV sustava.

### **3.1.3. PhV edukacija**

Regulativa u RH ne propisuje detalje oko provođenja PhV edukacije za osoblje MAH-a (osim za LQPPV-a), međutim u pravni poredak RH transponirane su EU direktive i uredbe koje navedeno djelomično opisuju (6, 7).

Jedan od zahtjeva za osoblje uključeno u PhV procese je da MAH ima na raspolaganju dovoljno stručno osoblje odgovarajućih kvalifikacija i izobrazbe za provedbu PhV aktivnosti. (3). Dodatno, jedan od faktora rizika koji je moguće koristiti za procjenu rizika za strategiju provođenja PhV audita je i dostupnost prikladno educiranog i iskusnog PhV osoblja, npr. zbog značajne fluktuacije osoblja nedostataka u procesima edukacije, re-organizacije te povećanja opsega posla (23). Svo osoblje uključeno u provedbu PhV aktivnosti prolazi početno i stalno osposobljavanje s obzirom na svoju ulogu i odgovornosti. Za MAH-ove, ovo osposobljavanje je povezano s ulogom i odgovornostima osoblja (4). MAH izrađuje planove i vodi evidenciju o osposobljavanju radi dokumentiranja, održavanja i razvijanja sposobnosti osoblja (4, 15).

Dodatno, Pravilnik o farmakovigilanciji poziva se na održavanje PhV sustava MAH-a u skladu s GVP Modulom I (7), čiji dio je *I.B.7 Training of personnel for pharmacovigilance*.

Osoblje direktno uključeno u provođenje PhV aktivnosti trebalo bi biti prikladno educirano na primjenjivu PhV legislativu i smjernice, uz dodatnu specifičnu edukaciju vezanu uz aktivnosti izrade izvještaja za koje su odgovorni i/ili koje provode). Trebalo bi razmotriti i provođenje prikladne edukacije za osoblje kojemu nisu dodijeljeni specifični PhV zadaci i odgovornosti, ali čije aktivnosti mogu imati utjecaj na PhV sustav i provođenje PhV. Takve aktivnosti uključuju ali nisu ograničene na one povezane s kliničkim ispitivanjima, reklamacijama na kvalitetu, medicinskim poslovima, terminologijom, prodajom i marketingom, regulatornim poslovima, pravnim poslovima i revizijom (15).

Proces PhV edukacije trebao bi biti detaljno opisan u odgovarajućem SOP-u ili radnoj uputi s obzirom da je zakonska obveza. LQPPV mora imati nadzor nad provođenjem PhV edukacije jer je odgovoran za uspostavljanje i održavanje lokalnog PhV sustava (7).

PhV edukacija ima dvije svrhe: osigurati da svi zaposlenici MAH-a koji su direktno uključeni u PhV aktivnosti mogu uspješno izvršavati te aktivnosti (naglasak na to daju pojedini GVP Moduli koji navode važnost edukacije za pojedino područje PhV-a (15, 25, 31, 36)), te osigurati da svi zaposlenici nositelja odobrenja znaju prepoznati i postupiti u slučaju saznanja nuspojave ili neke druge sigurnosne situacije (25). Uzimajući to u obzir, PhV edukacija zaposlenika MAH-a direktno uključenih u PhV poslove i aktivnosti će se značajno razlikovati od edukacije svih drugih zaposlenika, te će uključivati specifična znanja i vještine koje se moraju usvojiti kako bi se uspješno obavljali specifični PhV zadaci.

Tako će zaposlenik koji radi inicijalno zaprimanje, procjenu i obradu prijave nuspojave dobiti specifičnu edukaciju o svim aspektima tih zadataka (procjena ozbiljnosti, očekivanosti, valjanosti, unos podataka, kodiranje putem MedDRA-e, pisanje narativa itd. (25)).

U smislu opsega i sadržaja edukacija svih ostalih zaposlenika će se definitivno razlikovati i mora biti prilagođena radnom mjestu. Od posebne je važnosti edukacija stručnih/prodajnih

suradnika te djelatnika koji zaprimaju reklamacije na kvalitetu i medicinske upite, djelatnika na recepciji/portira, a zatim i ostalih. Zakonodavstvo navodi da takva edukacija mora biti „prikladna“ (15).

Stručni suradnici koji posjećuju zdravstvene radnike moraju biti upoznati sa specifičnim odredbama lokalne legislative, a to su sljedeće odredbe Pravilnika o farmakovigilanciji:

*Članak 10 (1) Ako zdravstvenog radnika posjeti stručni suradnik nositelja odobrenja za čiji je lijek uočio nuspojavu zdravstveni radnik obvezan je prijaviti nuspojavu i stručnom suradniku nositelja odobrenja.*

*Članak 12 (3) Ako zdravstveni radnik prijavljuje nuspojavu predstavniku nositelja odobrenja podaci se upisuju na lokalni obrazac za nuspojave lijekova nositelja odobrenja. – Stručni suradnici sa sobom prilikom posjete zdravstvenim radnicima moraju imati lokalni obrazac za nuspojave MAH-a.*

*Članak 43 (3) Ako Agencija ne odredi drugačije, nositelj odobrenja je obvezan osigurati dostupnost izmijenjenog sažetka opisa svojstava lijeka zdravstvenim radnicima nakon što je Agencija prihvatila sigurnosnu izmjenu/e, najkasnije 7 dana od dana zaprimanja obavijesti Agencije o odobrenju sigurnosne/ih izmjene/a. (7).*

S obzirom da Članak 17(1) Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima navodi kako „Stručni suradnik, neposredno oglašavajući o lijeku prilikom svakog posjeta zdravstvenom radniku koji su ovlašteni za preporučivanje, propisivanje ili izdavanje lijekova, mora imati zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka za sve lijekove koje predstavlja u tom posjetu te ih ponuditi zdravstvenom radniku...“ (41), odgovorna osoba unutar MAH-a mora obavijestiti stručne suradnike da u roku od 7 dana sve stare SmPC-ove zamijene novim. Dobra praksa može uključivati i navođenje izmijenjenih dijelova kao i eventualnu edukaciju u slučaju značajnih izmjena ako LQPPV to smatra potrebnim.

Edukacije za uloge LQPPV-a i zamjenika, čiji su zahtjevi opisani u Članku 21. Stavka 2. Zakona o lijekovima NN 76/13, NN 90/14, NN 100/18 „*Odgovorna osoba za farmakovigilanciju mora se kontinuirano stručno usavršavati na području farmakovigilancije i o tome voditi evidenciju.*“, (6), to se može ostvariti jednom ili više vanjskih edukacija (npr. organiziranom od strane regulatornih tijela ili privatnih organizacija). Uz to, LQPPV (i zamjenik) trebali bi se trajno educirati po pitanju novih i izmijenjenih zakona, pravilnika i smjernica (bilo HR ili EU), jer je odgovoran i mora osigurati da je lokalni PhV sustav u skladu sa lokalnim zakonodavstvom, a ono se poziva i na GVP smjernice (6, 7 za uspostavljanje i održavanje lokalnog PhV sustava.

Primjerice, jedan od oblika trajnog usavršavanja može biti i redovito praćenje relevantnih stranica regulatornih tijela u svrhu identificiranja nove ili izmijenjene primjenjive regulative i smjernica (vidjeti dio 3.3.2.).

U smislu učestalosti PhV edukacije, mogu se razlikovati inicijalna i kontinuirana. Inicijalna edukacija provodi se prilikom zaposlenja (potrebno je propisati određeni rok – npr. unutar 2 mjeseca od zaposlenja), ili prilikom promjene radnog mjesta (zaposlenik prelazi s radnog mjesta koje nije vezano uz PhV na PhV poslove), a također i u slučaju dulje odsutnosti (npr. porodiljni, dulje bolovanje itd.). Na MAH-u, tj. LQPPV-u/LPV-u da odredi detalje postupka po kojem će se provoditi PhV edukacija, koja će rezultirati dovoljnim brojem kompetentnih osoba unutar organizacije (5, 7, 15).

Kontinuirana edukacija obično se provodi jednom godišnje za sve zaposlenike, međutim to može biti i drugačiji period ovisno o radnom mjestu i ako je tako ustanovljeno procjenom rizika. Kontinuirana edukacija između ostalog služi razvoju kompetencija osoblja uključenog u PhV procese, kao i ponavljanju osnova za radnike koji nisu dio PhV procesa (15).

LQPPV, odnosno LPV bi trebali razmotriti i potrebu tzv. „ad-hoc“ PhV edukacije za specifične situacije, kao npr. kada zaposlenik preuzima nove PhV zadatke na kojima prethodno nije radio; u slučaju odstupanja od propisanih postupaka, nalaza audita ili inspekcija; kod promjena SOP-ova ili uputa, ili promjena u PhV regulatornim zahtjevima, novih ili promijenjenih PhV ugovora; u slučaju novih saznanja vezanih uz sigurnosni profil lijeka, kao i sigurnosnih izmjena; u slučaju odobravanja novih ili izmijenjenih mjera minimizacije rizika itd.

Uz sve navedene vrste i mogućnosti edukacije, važna je i samoedukacija kao važan i neizostavan dio PhV procesa, koji se odvija gotovo na svakodnevnoj razini. LQPPV i zamjenik bi se putem samoedukacije trebali upoznavati s novostima u PhV regulativi i smjernicama, a svi zaposlenici mogu koristiti samoedukaciju za upoznavanje s određenim SOP-ovima/postupcima/regulativom.

Vezano uz dokumentiranje / izradu zapisa o PhV edukacijama, MAH mora izraditi planove i voditi evidenciju o osposobljavanju radi dokumentiranja, održavanja i razvijanja sposobnosti osoblja te ih stavlja na raspolaganje za potrebe revizije ili inspekcije (4). Ključni zapisi o PhV edukacijama su edukacijski materijali, plan i realizacija edukacije, evidencija prisutnosti, edukacijska lista zaposlenika, procjena učinkovitosti itd. Sve PhV edukacije moraju biti dokumentirane, a svi zapisi moraju biti čuvani/arhivirani i dostupni na zahtjev inspekcije/audita (15).

Na kraju, od MAH-a (a time i LPV-a) očekuje se provjera učinkovitosti provedene edukacije, odnosno MAH bi morao imati uspostavljen proces kojim se provjerava da edukacija rezultira prikladnom razinom razumijevanja i provođenja PhV aktivnosti za dodijeljene zadatke i odgovornosti, ili da identificira potrebe za edukacijom (15).

#### **3.1.4. Upravljanje dokumentacijom**



MAH-ovi moraju voditi evidenciju o svim informacijama vezanim uz PhV i osigurati da se s njima postupa i da ih se pohranjuje na način koji omogućava točno izvješćivanje, tumačenje i provjeru tih informacija. Također, svi elementi, zahtjevi i odredbe doneseni radi sustava kvalitete moraju se sustavno i uredno dokumentirati u obliku pisanih politika i postupaka, poput planova kvalitete, priručnika o kvaliteti i evidencije o kvaliteti. Dakle, mora postojati sustav upravljanja dokumentacijom koji opisuje sve aspekte postupanja s dokumentacijom (3, 7).

Tako će primjerice biti nužno SOP-om ili uputom opisati ključne postupke unutar PhV sustava LPV-a, kao što su upravljanje prijavama nuspojava, ili pretraga literature, što se dalje obrađuje kroz raspravu ovog rada. Odgovornost LQPPV-a uključuje i standardne operative postupke (7). Navedeni SOP-ovi naravno moraju biti usklađeni s legislativom (nacionalnom / EU), te ugovorima s partnerom. Time su procesi standardizirani, aktivnosti i odgovornosti za procese i njihove dijelove su opisani i moraju se provoditi prema propisanom. Također je važno da se svi postupci dokumentiraju, odnosno da se sa zapisima postupa na ranije navedeni način, vodeći se principom „što nije dokumentirano, nije se dogodilo“.

Relevantna lokalna regulativa ne navodi obvezu korištenja hrvatskog jezika pri uspostavljanja pisanih postupaka sustava kvalitete PhV sustava (6, 7), iz čega proizlazi kako postupci PhV sustava mogu biti i na engleskom jeziku (ne nužno na hrvatskom). To je osobito prikladno u slučaju lokalnog predstavnika MAH-a koji nije dio GPV-a, a kad je GPV / MAH izvan RH. Navedeno olakšava komunikaciju, razmjenu podataka, kao i postupanje prilikom audita.

#### **3.1.4.1. Čuvanje i arhiviranje PhV dokumentacije i zapisa**

Organizacija mora imati uspostavljen sustav upravljanja zapisima i pohranom dokumentacije kako bi se osigurala kvaliteta, potpunost, točnost i integritet podataka, kao i pravovremeni

pristup zapisima, učinkovita interna i eksterna komunikacija te pohrana tih zapisa u skladu s periodima određenih legislativom (4, 15).

Nadalje, PhV podaci sadržavaju osobne podatke. Zaštita tih podataka od kritične je važnosti, što je detaljizirano i uredbom o zaštiti osobnih podataka 2016/679 (18), poznatije kao „GDPR“ (od eng. *general data protection regulation*). LPV bi trebala imati konkretnu strategiju zaštite osobnih podataka vezanih uz PhV.

Papirnata dokumentacija morala bi biti zaštićena od vanjskih utjecaja (voda, vatra itd.), što znači da se treba čuvati u posebnim ormarima/sefovima (vatro-vodootpornim), pristup kojima je ograničen (4).

Pristup PhV podacima mora biti ograničen na osobe koje su odgovorne za te procese i taj pristup mora biti dokumentiran/opisan (15). Pristup ne bi trebao biti otvoren za zaposlenike koji nisu zaposleni u PhV poslovima, a LQPPV bi morao imati uvid u mogućnosti pristupa dokumentaciji, s obzirom na svoju ulogu u uspostavljanju lokalnog PhV sustava.

Sva PhV dokumentacija čuva se dok postoji odobrenje za stavljanje lijeka u promet, te još najmanje 10 godina nakon prestanka važenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ili duže ako je to određeno EU ili nacionalnim zakonodavstvom (1, 2, 3). Ne dovodeći u pitanje zakonske odredbe po pitanju čuvanja PhV dokumentacije, MAH si naravno može propisati i duži rok čuvanja.

### **3.1.5. Interni auditi PhV sustava**

MAH-ovi su obvezni provoditi unutarnji nadzor/reviziju (interni audit) svog PhV sustava kvalitete kako bi se osiguralo da sustav kvalitete udovoljava zahtjevima, i kako bi se utvrdila njegova učinkovitost. Interne audite provode pojedinci koji nisu izravno uključeni u ili odgovorni za pitanja i postupke koji su predmet revizije. Interni auditi provode se na temelju

procjene rizika (3, 4, 23). Sukladno RH regulativi, MAH-ovi su obvezni provoditi unutarnji nadzor PhV sustava u skladu s GVP modulom IV (7). To naravno uključuje i sustav LPV (koji je dio GPV sustava, tj. PhV sustava MAH-a, a time i uloge i odgovornosti LQPPV-a.

Strategija audita MAH-a bi trebala uključivati i PhV aktivnosti koje provode povezane organizacije ili treće strane, primjerice ugovorni pružatelji usluga. Interne audite nad LPV-om može provesti GPV unaprijed određenim planom (23). LPV, posebno ako je pravno odvojena tvrtka od GPV-a, može i samostalno provoditi redovite interne audite u svrhu provjere funkcionalnosti PhV sustava, te u svrhu uvođenja poboljšanja u sustav. S tim u vidu, LPV može imati interno ustrojen sustav internog auditiranja, ili može uzeti pružatelja usluge za provođenje PhV audita.

U slučaju ugovornog pružatelja usluga, potrebno je u pisanom obliku utvrditi uloge i odgovornosti obje strane, odnosno opseg, ciljeve i postupak audita, kao i zahtjeve, pripremu i program audita, te osigurati i dokumentirati neovisnost i objektivnost ugovornog pružatelja usluga (23).

EUQPPV-u se mora dostaviti izvješće audita, te ga informirati o utjecaju nalaza audita na EU PhV sustav, bez obzira gdje se audit proveo (23).

Ovdje je također važno spomenuti kako su najčešći nalazi ocijenjeni kao značajni nedostaci pronađeni tijekom PhV inspekcija MHRA-e, bili nalazi vezani uz upravljanje auditima i odstupanjima, uključujući upravljanje CAPA-ma (24).

### **3.1.6. Usklađenost, odstupanja i CAPA sustav**

Jedan od koraka ciklusa sustava kvalitete u PhV sustavu jest i pridržavanje propisanih odredbi, tzv. usklađenost (*eng. compliance*). U svrhu upravljanja usklađenošću, MAH mora imati specifične postupke i procese koje će osiguravati funkcioniranje tog sustava (3, 15).

LQPPV mora voditi računa da je sustav uspostavljen u skladu sa zakonskim i podzakonskim aktima, ugovorima, te da se tijekom provođenja PhV aktivnosti slijede interni postupci (6, 7, 15).

Odstupanja se, kao i kod svih procesa, mogu javiti i u PhV procesima i treba ih gledati kao potencijalnu slabost u sustavu i priliku za poboljšanje. Odstupanje/nesukladnost se može definirati kao bilo kakvo odstupanje u sustavu upravljanja kvalitetom, procesima, aktivnostima, zapisima itd., dakle bilo koji proces ili ishod koji odstupa od zakonske legislative, ugovora, ili internih postupaka ili akata. Ono što je ključno je da se sva takva odstupanja uoče na vrijeme, dokumentiraju, da se istraži uzrok, i da se na njih reagira. Takve preporuke navodi i GVP, tj. da dokumentacija sustava kvalitete uključuje zapise koji demonstriraju da se nedostaci i odstupanja od uspostavljenog sustava kvalitete prate, da se poduzmu korektivne i preventivne radnje, da se nađu rješenja za odstupanja ili nedostatke te da se provjerava učinkovitost provedenih radnji. Dodatno, praćenje učinkovitosti PhV sustava i njegovog sustava kvalitete bi se trebao odvijati redovito, i to od strane uprave, a takvi pregledi bi trebali uključivati i odstupanja od uspostavljenog sustava kvalitete (15).

Kao posljedica praćenja učinka PhV sustava, pokreću se korektivne (aktivnosti koje otklanjaju odstupanje kao i njegov uzrok) i preventivne (aktivnosti koje preveniraju pojavljivanje odstupanja) aktivnosti (eng. „*corrective action/preventive action*“, tj. „CAPA“), kada je to potrebno (15).

Potrebno je uključiti LQPPV-a u sva odstupanja koja se tiču PhV sustava, s obzirom na njegove odgovornosti u uspostavljanju lokalnog PhV sustava (7).

### **3.1.7. Sustav kontrole izmjena**

Za MAH-ove je nužno implementiranje sustava kontrole izmjena i održavanje robusnih procesa u svrhu kontinuiranog informiranja o značajnim izmjenama, kako bi se u skladu s tim

održavao i glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu (*eng. pharmacovigilance system master file*) (47). Izmjene u PhV procesima uvode se iz više razloga, a ponajprije zbog poboljšanja u procesima, ili zbog nužnosti njihovog uvođenja (npr. zastario proces, nova regulativa itd.). Primjeri izmjena u PhV sustavu mogu uključivati npr. novog LQPPV-a/zamjenika, uvođenje PhV aktivnosti za novi lijek, uvođenje nove baze podataka itd.

LQPPV mora imati nadzor nad uvođenjem izmjena u lokalni PhV sustav. Bilo tko može predložiti izmjenu (i time otvaranje kontrole izmjena), ali LQPPV mora biti uključen u proces provedbe s obzirom na njegovu odgovornost za sustav. To je posebno važno jer promjene određenih PhV procesa u LPV-u mogu imati utjecaj i na GPV. O tome treba voditi računa kod uvođenja promjena jer će o nekim promjenama u LPV-u morati biti obaviješten i GPV odnosno EUQPPV s obzirom na odgovornost EUQPPV-a za globalni PhV sustav i implementaciju određenih izmjena u taj sustav (15).

### **3.1.8. Pokazatelji uspješnosti (eng. „*key performance indicators*“ - KPI)**

MAH-ovi mogu koristiti pokazatelje uspješnosti KPI (od eng. „*key performance indicators*“) radi stalnog praćenja dobre provedbe PhV aktivnosti i usklađenosti sa zahtjevima kvalitete PhV sustava. Ako MAH-ovi koriste te pokazatelje, oni se moraju dokumentirati (3, 15). Ključno je odrediti kritične pokazatelje, a oni će ovisiti i o regulativi, internim postupcima, kao i ugovorima s partnerima/GPV-om. A kritični PhV procesi opisani su u GVP Modulu I, a zahtjevi kvalitete za pojedini proces (na temelju kojih se izrađuju KPI) prikazani su u svakom pojedinom GVP Modulu (15). Uz pokazatelje bi trebale biti utvrđene i granice prihvatljivosti, odnosno granice izvan kojih će se otvarati odstupanje, korektivne / preventivne mjere i provoditi istraga uzroka.

Redoviti pregled sustava kvalitete bi trebao, uz pregled SOP-ova i radnih uputa, odstupanja od sustava, izvještaja audita i inspekcija, uključivati i pregled navedenih indikatora (15). S tim u

vidu, i LPV mora imati svoje KPI-eve kako bi se provedba lokalnih PhV aktivnosti kontinuirano pratila. Ti KPI-evi će se, analogno globalnom sustavu MAH-a, odnositi na lokalne aktivnosti za koje je odgovoran LQPPV, a koje su dio globalnog PhV sustava MAH-a. To se također može zaključiti i iz Pravilnika o farmakovigilanciji koji kaže da će MAH uspostaviti svoj sustav u skladu s GVP Modulom I (7), a GVP Modul I odnosi se na cijeli PhV sustav MAH-a (ne razdvaja LPV/GPV) (15). Primjeri takvih KPI-eva za LPV s obzirom na aktivnosti koje se provode u LPV-u kao i zahtjeve za razmjenu sigurnosnih informacija na koje se referira u GVP modulima mogu biti: broj prijava obrađenih od strane LPV-a u roku (tj. prosljeđenih u GPV, odnosno u skladu s rokovima navedenim u Zakonu i GVP Modulu VI), provođenje redovitih follow-up aktivnosti, provođenje redovite tjedne pretrage literature, prosljeđivanje izmijenjenih SmPC-ova unutar zakonskog roka itd.

Jasno je kako se svi rokovi koji su određeni zakonom/pravilnikom kao i GVP Modulima (na koje se pravilnik referencira) moraju slijediti, odnosno da se svaki odmak od navedenih rokova smatra odstupanjem koje je potrebno otkloniti i uvesti korektivne i preventivne mjere (15).

### **3.2. Postupanje s prijavama nuspojava i drugih sigurnosnih informacija**

Jedan od kritičnih PhV procesa je svakako i kompletan proces postupanja s prijavljenim nuspojavama ili drugih sigurnosnih informacija (npr. posebnih situacija). To uključuje aktivnosti prikupljanja, obrade, upravljanja, kontrole kvalitete, traženja dodatnih informacija koje nedostaju, kodiranja, klasifikacije, detekcije duplikata, procjene i elektroničkog prijavljivanja izvješća iz bilo kojeg izvora (15, 25, 26).

Definirati interno postupanje s prijavama štetnih događaja, nuspojava i posebnih situacija je također i jedan od ključnih izazova u lokalnim PhV poslovima, a navedeni postupak mora detaljno biti opisan u SOP-u/uputi s pripadajućim obrascima (s obzirom da je zakonska

obveza, 7). To je posebno važno jer se opseg aktivnosti u LPV-u značajno razlikuje od onog u GPV-u, odnosno većina aktivnosti se ne odvija u LPV-u, a na neki način aktivnosti u LPV-u su prvi koraci onoga što će se događati nakon što se prijava prosljedi u GPV (a to je npr. unos u globalnu sigurnosnu bazu, kodiranje, pisanje narativa, procjena, elektronička prijava, periodička izvješća itd.).

Kada je MAH uspostavio ugovore s određenim osobama ili tvrtkama, između MAH-a i osobe ili tvrtke trebale bi postojati jasno određeni postupci i detaljni dogovori koji će osiguravati da se MAH pridržava prijavljivanja ICSR-a unutar primjerenih rokova. Ti postupci bi posebno trebali navoditi procese za razmjenu sigurnosnih informacija, uključujući rokove i odgovornosti za regulatorno prijavljivanje valjanih ICSR-ova. Ti postupci bi trebali biti organizirani na način kako bi se izbjeglo prijavljivanje duplikata ICSR-ova regulatornim tijelima (25). To se primjerice odnosi i na LPV, koji ne mora biti dio MAH-a (u smislu iste tvrtke, nego ugovorni pružatelj usluga), kao i na ugovornog LQPPV-a.

Sadržaj SOP-a LPV-a trebao bi obuhvaćati sljedeće ključne cjeline, kao i obuhvatiti specifične procese i aktivnosti unutar tih cjelina:

### **3.2.1. Ulazna informacija - zaprimanje i postupanje s prijavom sigurnosne informacije od strane bilo kojeg zaposlenika**

Zaprimanje, odnosno samo prepoznavanje sigurnosne informacije temelji se na kvalitetno provedenoj inicijalnoj i kontinuiranoj PhV edukaciji svih zaposlenika (vidi dio 3.1.3.), te također odražava sposobnost organizacije/LPV-a u smislu 24-satne pokrivenosti sustava zaprimanja nuspojave. Svaki zaposlenik tvrtke (bez obzira radi li se o MAH-u, LPV-u koji je ili nije dio iste tvrtke, ili ugovornom pružatelju usluga) bi trebao biti svjestan kako postupiti u slučaju zaprimanja prijave nuspojave ili drugog sigurnosnog podatka (15).

Prije svega ključno je definirati koje su to točno sigurnosne informacije koje se prate i koje zahtijevaju postupanje:

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica i medicinskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključujući pogrešnu uporabu i zlouporabu lijeka, dok je štetan događaj svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka (6, 25). Definicija nuspojave implicira barem moguću uzročno posljedičnu povezanost između lijeka pod sumnjom i događaja, odnosno postoji sumnja na povezanost. Ako je nuspojava spontano prijavljena, čak i kad uzročno posljedična veza nije izrečena ili je nepoznata, spada u definiciju nuspojave. Prema tome, sve spontane prijave od zdravstvenih radnika ili pacijenata se smatraju nuspojavom, budući da izazivaju sumnju kod primarnog prijavitelja, osim ako prijavitelj nije izričito rekao kako su događaji nepovezani, odnosno da se uzročno posljedična veza može izuzeti (25, 27).

Osim nuspojava i štetnih događaja, MAH je odgovoran pratiti i tzv. „posebne situacije“, odnosno sljedeće situacije primjene lijekova (7, 25):

- Izloženost lijeku tijekom trudnoće i dojenja (također i izloženost putem sjemena). MAH bi trebao pratiti prijave koje navode izloženost embrija ili fetusa lijeku u svrhu dobivanja informacija o ishodu trudnoće i razvoju djeteta nakon rođenja. Posebnu pozornost treba posvetiti i ozbiljnim prijavama povezanima s trudnoćom, kao što su prirodene anomalije, zastoj u razvoju fetusa ili djeteta, prijave fetalne smrti kao i spontanog pobačaja, kao i sumnje na nuspojavu novorođenčeta izloženog lijeku (25, 28). Navedeno se također odnosi i na nuspojave kod dojenčadi koji su izloženi mlijeku majke koja uzima određeni lijek (28, 29).



- Nedjelotvornost/neučinkovitost ili smanjena učinkovitost lijeka.
- Predoziranje – primjena (jednokratna ili kumulativna) količine lijeka koja je iznad maksimalne preporučene doze prema informacijama o lijeku (uputi i SmPC-u).
- Pogrešna uporaba – namjerna i neprikladna uporaba lijeka koja nije u skladu s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet.
- Zloupotrebna - trajna ili povremena hotimična pretjerana uporaba lijeka koja je praćena štetnim fizičkim ili psihičkim učinkom.
- Medikacijske pogreške – nenamjerna pogreška/propust u procesu liječenja koja vodi, ili može dovesti, do potencijalne štete za pacijenta (npr. u propisivanju, pripremi i primjeni lijeka).
- Primjena lijeka izvan odobrene uporabe (eng. *off label use*) – npr. uzimanje lijeka u medicinske svrhe za indikaciju, kod populacije, u dozi ili putem primjene koji nisu odobreni u informacijama o lijeku.
- Progresija i pogoršanje bolesti.
- Neočekivani pozitivni terapijski učinci/neočekivana terapijska djelotvornost.
- Izloženost lijeku kao rezultat profesionalne ili neprofesionalne izloženosti na radnom mjestu.
- Nuspojave lijekova u djece ili starijih. Uzimajući u obzir složenost razvoja organizma i organa, te time i različito reagiranje na lijekove kod populacije starijih i djece, prikupljanje tih podataka i reagiranje na njih je važno (30).
- Interakcije između lijekova i interakcije lijekova i hrane.
- Prijenos uzročnika infekcije putem lijeka (25).

Ako bilo koji zaposlenik zaprimi prijavu nuspojave ili bilo koje druge sigurnosne informacije u pisanom obliku – mora znati na koji način (npr. e-mailom, osobno, u izvornom obliku – bez mijenjanja), u kojem roku (od dana 0, ovisi o globalnim postupcima/ugovoru s MAH-om,

vidjeti dio 3.2.4.) i kome (npr. PhV odjelu / LQPPV-u, na specifičnu adresu za zaprimanje prijava itd.) prosljeđuje navedenu prijavu, a sve u svrhu kako bi LPV, a time konačno i MAH, udovoljio zahtjevima tj. rokovima slanja sigurnosnih izvješća kako je navedeno u GVP Modulu VI (25).

Interni obrazac za prijavu nuspojava unutar LPV-a može biti jednostavan, ali treba uključivati ključna polja (navedena primjerice na HALMED-ovom obrascu, ili CIOMS I obrascu).

Interakcija između odjela/zaposlenika koji zaprimaju reklamacije na kvalitetu i medicinske upite od kritične je važnosti s obzirom na mogućnost pojave tzv. miješanih slučajeva, odnosno kombinacije prijave reklamacije na kvalitetu ili medicinskog upita i sigurnosnog podatka (15, 25).

### **3.2.2. Zaprimanje i postupanje s prijavom nuspojave od strane odgovorne osobe u LPV-u**

Ključno je da prijava dođe do PhV odjela / LQPPV-a kako bi se mogla dalje obraditi, odnosno poslati u GPV. LPV je odgovoran osigurati da se svi potencijalni kanali zaprimanja prijava nuspojava redovito kontroliraju (pošta, e-mail adrese, društvene mreže itd.). Ako LQPPV (odnosno zadužena osoba unutar LPV-a) inicijalno zaprimi slučaj usmenim putem, bilježi sve dostupne podatke (npr. popunjava interni obrazac), a ako je moguće podatke potrebne da bi slučaj bio valjan.

Ako je slučaj inicijalno prijavio pacijent, važno je tražiti dopuštenje pacijenta za kontaktiranje njegovog liječnika/zdravstvenog radnika radi medicinske potvrde slučaja/dijagnoze i dodatnih informacija (25).

Ako je moguće, dobra praksa je poslati potvrdu primitka prijave prijavitelju, uz dodatne informacije ako su tražene i ako su dostupne (25), na isti način na koji je prijava i stigla (npr. e-mail), uz navođenje referentnog broja slučaja (vidjeti dio 3.2.7.) radi lakše komunikacije.

### **3.2.3. Inicijalna procjena - trijaža i provjera duplikata (eng. „*duplicate check*“)**

Duplikat se odnosi na isti pojedinačni slučaj prijavljen od primarnog izvora koji opisuje sumnju na nuspojavu povezanu s primjenom jednog ili više lijekova kod individualnog pacijenta u specifičnom vremenskom periodu. Ovakav isti individualni slučaj može biti prijavljen od strane više prijavitelja, iako se radi o istom slučaju. Prepoznavanje duplikata ključan je korak s obzirom da duplikati predstavljaju značajne probleme kod analiziranja signala iz PhV baza, povećavajući ili maskirajući signale (25, 26). Međutim, provjera duplikata odnosi se i na trijažu je li zaprimljena prijava novi inicijalni slučaj ili nova važna informacija na već postojeći prijavljeni slučaj (tzv. nastavno izvješće, eng. *follow-up*) (26). Provjera duplikata prepoznata je kao kritičan PhV proces (15).

LPV može biti prvi korak u detekciji duplikata odnosno barem djelomično pomoći s obzirom da prima samo lokalne slučajeve. Pretragom lokalne baze/liste svih zaprimljenih slučajeva do tog trenutka utvrđuje se radi li se o duplikatu, nastavnom izvješću (*follow-up*) ili novom inicijalnom slučaju. Za provjeru duplikata mogu se koristiti bilo koji podaci iz primljenog slučaja, npr. inicijali/dob/spol pacijenta, podaci o prijavitelju, podaci o nuspojavi itd. (25, 26). Navedena provjera duplikata, odnosno odluka radi li se o inicijalnom ili *follow-up* izvješću se evidentira, a o tome ovisi i dodjela referentnog broja slučaja (dio 3.2.6.). Lista zaprimljenih slučajeva u LPV može biti tablica s detaljima svih prijava i referentnim brojevima.

Prema nacionalnom zakonodavstvu RH, LQPPV mora imati pregled na sigurnosnim profilom i svim sigurnosnim pitanjima lijekova za koje MAH ima odobrenje za stavljanje u promet (7). Iz tog razloga je ključno da i GPV šalje LPV-u sve prijave koje potječu iz RH, a koje je GPV

dobio direktno te su možda zaobišle LPV (npr. preko Eudravigilance baze) kako bi LPV mogao prepoznati eventualni duplikat ili *follow-up* informaciju. Takva razmjena prijava nuspojave s teritorija RH može se dogovoriti PhV ugovorom.

#### **3.2.4. Dan 0**

Nakon zaprimanja prijave – potrebno je odrediti dan 0. Dan 0 u PhV, u smislu početka vremena za prijavu nuspojave regulatornom tijelu/u Eudravigilance (EU baza podataka svih prijavljenih nuspojave), je dan kada bilo koji zaposlenik MAH-a ili partner/lokalni predstavnik prvi put zaprimi valjanu prijavu nuspojave. Valjana prijava nuspojave mora sadržavati zadovoljavati određene kriterije (vidjeti niže dio 3.2.5.) Navedeno se odnosi na datum telefonskog poziva, datum poslanog e-maila s nuspojavom (čak i ako je e-mail pročitao nekad kasnije – dan 0 je dan zaprimanja e-maila koji sadrži prijavu na server), datum žiga na zaprimljenoj pošti (čak i ako je otvorena koji dan kasnije – dan 0 je dan kada je pošta stigla) (25).

Međutim, nevezano uz regulatorni sat za elektroničku prijavu nuspojave u Eudravigilance koji počinje teći s danom na koji su prikupljena sva 4 podatka za valjanu nuspojavu, datum od kojeg počinje teći rok za razmjenu podataka između GPV i LPV potrebno je ugovorom definirati i za nevaljane prijave, odnosno i za one koje ne zadovoljavaju sve kriterije valjanosti, jer MAH ima obvezu prikupljanja i praćenja i takvih prijave (25). Uzimajući to u obzir, LPV za dan 0 može uzeti trenutak/dan kada je zaprimljena prijava općenito (i nevaljana), jer se u odnosu na taj dan računa rok do kojeg se prijava mora poslati u GPV, a time se mjeri i sukladnost s ugovorima, odnosno pokazatelji uspješnosti PhV sustava (vidjeti dio 3.1.8).

#### **3.2.5. Ocjena valjanosti**

Valjana prijava nuspojave treba sadržavati najmanje podatke o prijavitelju kojeg je moguće identificirati (zanimanje ili ime, ili inicijali ili adresa), pacijentu/korisniku lijeka kojeg je moguće identificirati (inicijali i/ili dob i/ili spol), nazivu lijeka koji je pod sumnjom (tvorničko ime i/ili INN), te nuspojavi (7, 25). Prema dobroj PhV praksi, potrebno je tražiti taj minimum informacija koje nedostaju kako bi slučaj bio valjan (25).

Očito je da će LPV nekad prvi primiti lokalne slučajeve, a time i prvi ocijeniti postoje li sva 4 kriterija za valjanu prijavu nuspojave. U slučaju da neki od kriterija nedostaje, MAH, odnosno LPV, bi trebao uložiti potrebne napore kako bi prikupio podatke koji nedostaju, te provesti follow-up aktivnosti koje moraju biti dokumentirane (25). Tu treba paziti na rokove razmjene dogovorene ugovorima, kao i o načinu kontaktiranja prijavitelja. MAH treba razmisliti i o opciji da odjednom pošalje i dodatna potrebna *follow-up* pitanja, kako bi se izbjeglo višekratno kontaktiranje prijavitelja.

Ako i nakon pokušaja stupanja u kontakt s prijaviteljem slučaj i dalje ne zadovoljava kriterije za valjan slučaj, LPV bez obzira na to treba poslati podatke koji su dostupni u GPV (npr. ako ima podatke o nuspojavi i lijeku/djelatnoj tvari pod sumnjom, to je dovoljno), s obzirom da MAH svejedno ima obvezu unosa takvih slučajeva u bazu, odnosno provođenja kontinuirane procjene sigurnosti (25).

### **3.2.6. Ocjena ozbiljnosti / očekivanosti / povezanosti**

Štetan događaj/nuspojava se smatra ozbiljnom ako zadovoljava bilo koji od sljedećih kriterija: ako je dovela do smrti osobe, do po život opasnog stanja, do potrebe bolničkog liječenja ili produljenja već postojećeg bolničkog liječenja, do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti, dovela je do razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja, ili se radi o ostalim medicinski značajnim stanjima (7, 25).

Neočekivana nuspojava je svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima (7, 25).

Procjena uzročno-posljedične povezanosti (eng. *causality assessment*) označava proces procjene stupnja povezanosti između primjene lijeka i nuspojava, a MAH-ovi u okviru svojih PhV sustava trebaju imati definirane algoritme za ocjenu uzročno-posljedične povezanosti između štetnog događaja i primijenjenog lijeka ako se radi o nuspojavi lijeka sukladno GVP Modulu VI (7, 25).

Konačnu ocjenu ozbiljnosti / očekivanosti / povezanosti daje GPV/MAH te bi ju LPV trebao izbjegavati. Međutim, ponekad GPV/MAH ugovorom može obvezati LPV rokovima za razmjenu podataka koji se razlikuju za ozbiljne u odnosu na ne-ozbiljne slučajeve. U tom slučaju LPV može propisati konzervativni pristup i u svrhu zadovoljavanja rokova sve prijave (bez obzira bile ozbiljne ili ne-ozbiljne) slati u GPV u rokovima navedenim za ozbiljne prijave. Time LPV izbjegava potencijalno odstupanje u slučaju pogrešne ocjene ozbiljnosti slučaja.

### **3.2.7. Dodjela jedinstvenog referentnog broja slučaja**

Nužno je postupkom propisati shemu dodjele jedinstvenog internog referentnog broja slučaja, kako bi se mogle pratiti sve aktivnosti i komunikacija vezane uz pojedini slučaj, kao i povezati brojeve slučajeva između LPV i GPV. Dodatno, referentni brojevi pomažu u inicijalnoj trijaži i otkrivanju duplikata (je li slučaj inicijalni, *follow-up* ili duplikat) (25, 26).

Schema numeriranja može se definirati na bilo koji način koji LPV smatra prikladnim za svoj sustav, odnosno ne postoji propisani oblik numeriranja. Oblik numeriranja može primjerice izgledati na način da se navede godina u kojoj je prijava zaprimljena, te redni broj prijave, npr. 2019-001 – Prvi slučaj zaprimljen u 2019. godini.

Ako LPV izvršava PhV aktivnosti za više partnera/MAH-ova, prikladno je uvesti i oznaku koja će razlikovati MAH-ove (npr. prva dva ili tri slova imena MAH-a):

ABC-2019-001 – Prvi slučaj MAH-a „ABC“ u 2019. godini.

Dodatno, *follow-up* slučajevima može se uvesti i dodatna oznaka kako bi se označio broj *follow-up* slučaja, u zagradi ili crticom, npr.:

ABC-2019-001(2) – Drugi *follow-up* na slučaj ABC-2019-001.

Dobra praksa je koristiti referentni broj u svakoj komunikaciji vezanoj uz slučaj (prilikom slanja partneru kada se razmjenjuju i povezuju referentni brojevi, prilikom *follow-upa* itd.), u svrhu lakše detekcije duplikata. Također, jednom dodijeljeni broj ne smije se dodijeliti nekom drugom slučaju (čak ni kada iz bilo kojeg razloga slučaj bude obrisano – npr. potvrdi se da ipak nije nuspojava, ili da nije lijek od MAH-a itd.).

Na kraju, potrebno je definirati da li jedan broj označava jedan slučaj koji se tiče jednog pacijenta, ili je jednim brojem moguće obuhvatiti više pacijenata koje nije moguće identificirati, a iskusili su istu nuspojavu (česta situacija u literaturnim slučajevima, npr. 15 pacijenata iskusilo je glavobolju na određenom lijeku).

### **3.2.8. Evidentiranje slučaja**

Primjereno upravljanje zapisima bi trebalo osigurati da se svi zaprimljeni ICSR-ovi za sve individualne slučajeve mogu primjereno pratiti, uključujući sve informacije kako su bile prijavljene od primarnog izvora, prijavitelja i pošiljatelja izvješća (26). S druge strane, RH legislativa nalaže kako lokalna odgovorna osoba mora imati pregled na PhV sustavom kako bi osigurala, između ostalog, uspostavljanja i vođenje sustava koji osigurava da se informacije o svim sumnjama na nuspojave koje su se dogodile u RH prikupljaju i ujedinjaju tako da im se u potpunosti može pristupiti na jednom mjestu u RH (7). Ovisno o broju ICSR-ova koje

zaprima, MAH se može odlučiti za više opcija, pa tako i za globalnu sigurnosnu bazu u kojoj se nalaze svi prijavljeni ICSR-ovi iz cijelog svijeta.

Kako bi LPV mogao pratiti sve zaprimljene slučajeve iz RH, mora osigurati da se vodi određena evidencija tih slučajeva (7). Pod evidentiranjem slučaja podrazumijeva se neka vrsta baze/tablice/liste („tracker“-a) u kojoj će biti moguće pristupiti svim do sada zaprimljenim slučajevima. U tu svrhu mogu se, u nedostatku prave elektroničke baze podataka, koristiti word/excel obrasci, što ima svoje nedostatke međutim zadovoljava potrebne zahtjeve, dok je globalna sigurnosna baza u centrali MAH-a, odnosno GPV-u. Navedeni obrazac bi trebao sadržavati što je više moguće informacija o slučaju radi preglednosti, ali i kako bi mogao služiti u svrhe provjere duplikata. Excel tablice su ograničavajuće jer je potrebno odlučiti hoće li se svaka nuspojava unositi u poseban red (i time njena ozbiljnost/povezanost/očekivanost), ili jednostavno unijeti sve u jedan red i ne koristiti ocjenjivanje. Dodatno, postoji i pitanje validacije takvih obrazaca ako se koriste formule.

### **3.2.9. Priprema i slanje slučaja u GPV, i kontrola kvalitete**

Ako se MAH odluči centralizirati elektronsko prijavljivanje ICSR-ova (primjerice slanjem preko globalnog ili EU središta tvrtke), takvu organizaciju centralnog prijavljivanja potrebno je opisati u glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu kao i u internim SOP-ovima (25). Slučaj koji je zaprimljen u LPV obično je prethodno potrebno pripremiti za slanje u GPV. To se prvenstveno odnosi na prijevod izvornih podataka s hrvatskog na engleski jezik, te njihov unos u strukturirani oblik (npr. CIOMS I obrazac, obrazac partnera/MAH-a), što mora biti odgovarajuće opisano (najčešće ugovorom u slučaju kad LPV i GPV jedinica nisu ista tvrtka, ili internim postupkom).

Kod ovog koraka poželjno je imati kontrolu kvalitete prijevoda/unosa u obrazac, odnosno provjeru jesu li sve informacije točno prevedene i unesene u obrazac, vodeći se navodima u



GVP Modulu kako točan unos podataka, uključujući i prikladnu uporabu terminologija, bi trebao podlijevati kontroli kvalitete, bilo sistematičnim pristupom ili redovnom slučajnom procjenom. Usklađenost spremljenih podataka s inicijalnim i follow-up izvješćem bi trebala biti potvrđena postupcima kontrole kvalitete, koji dopuštaju usporedbu s izvornim podacima ili slikama (25).

Provjera kvalitete kao i svaka druga aktivnost mora biti dokumentirana (15, 25). To se u LPV-u može odvijati primjerice na način da LQPPV šalje e-mail zamjeniku s molbom za provjeru kvalitete slučaja i svim podacima/izvornim dokumentima, a zamjenik nakon provjere odgovara e-mailom. U slučaju identificiranih grešaka, one se navode (e-mail) te LQPPV ispravlja prijevod/unos slučaja.

Slučaj se zatim šalje u GPV, u rokovima i na način određen ugovorom. U komunikaciji je korisno navesti datum zaprimanja (dan 0), referentni broj slučaja, te zatražiti potvrdu primitka i GPV-ov referentni broj.

Nakon obrade slučaja, MAH/GPV će sukladno svojim odgovornostima odrediti potrebu provođenja *follow-up* aktivnosti kao i eventualna *follow-up* pitanja (25).

### **3.2.10. Nastavno izvješće (*follow-up*)**

Kada se prvi put zaprime, informacije o sumnji na prijavu nuspojave mogu biti nepotpune. Kod takvih slučajeva MAH ima obvezu tražiti nastavno izvješće (eng. *follow-up*) koje je nužno kako bi se dobile dodatne informacije koje su potrebne za znanstvenu ocjenu slučaja. To je od posebnog značaja za događaje od posebnog interesa, prijava izloženosti u trudnoći, slučajeva smrti pacijenta ili slučajeva u kojima su prijavljeni novi rizici ili promjene u poznatim rizicima (25). MAH mora uspostaviti mehanizme koji omogućavaju praćenje i *follow-up* prijava nuspojave (4).

Svaki slučaj je poseban i pitanja treba naravno prilagoditi prema detaljima slučaja, reakciji, lijeku itd. Primjerice, *follow-up* za biološke lijekove (uključujući i bioslične lijekove) obavezno će uključivati i pitanje o broju serije lijeka pod sumnjom, jer je identifikacija takvih lijekova u smislu njihove proizvodnje od posebnog značaja. Dodatno, MAH bi trebao izbjegavati zahtijevanje od prijavitelja da ponavlja informacije koje je već dao u inicijalnoj prijavi, ili da prijavitelj popunjava opširne upitnike, što bi moglo obeshrabriti buduće spontano prijavljivanje (25).

Detalji su obično regulirani ugovorom (tko inicira *follow-up*, koliko puta itd.), a LPV provodi sve *follow-up* aktivnosti za slučajeve koji potječu s lokalnog teritorija. Ako detalji provođenja *follow-upa* nisu određeni ugovorom (samo je navedena obveza *follow-upa*) ili je samo utvrđeno kako se *follow-up* radi prema internim postupcima, mogu se slijediti sljedeći koraci:

Ako GPV / MAH / EUQPPV smatra kako nisu potrebne dodatne informacije (*follow-up*) za slučaj, slučaj se zatvara (25).

Ako GPV / MAH definira određena *follow-up* pitanja koja je potrebno pitati prijavitelja, LQPPV je obično odgovoran za prijevod tih *follow-up* pitanja te provodi *follow-up* aktivnosti direktno s prijaviteljem, koristeći kanal komunikacije kojim bi najučinkovitije mogao doći do traženih informacija (telefon, e-mail itd.).

Sve *follow-up* aktivnosti i pokušaji trebaju biti dokumentirani (25) (npr. prilaganje e-maila, dok se telefonski *follow-up* dokumentira kao zapis na odgovarajućem obrascu, čak i kada npr. nije bilo odgovora na *follow-up*). Ustaljena praksa je da se *follow-up* pokušaji provode u razmaku od dva tjedna.

Sudionici *follow-up* procesa bi u svojim SOP-ovima trebali definirati koliko puta će pokušavati kontaktirati prijavitelja dok se ne zaprimе *follow-up* informacije (ili kad se može

prestati s *follow-up* pokušajima) (25). Broj *follow-up* pokušaja može biti određen na dva načina:

- a) jednak broj pokušaja bez obzira na vrstu/ozbiljnost/očekivanost slučaja (npr. 2 ili 3); ili
- b) broj *follow-up* pokušaja ovisi o ozbiljnosti i očekivanosti slučaja (npr. slučaj koji je ozbiljan i neočekivan zahtijeva 3 *follow-up* pokušaja, ozbiljan očekivan i ne-ozbiljan neočekivan 2 pokušaja, i ne-ozbiljan neočekivan 1 pokušaj). To može biti komplicirano komunikacijom s MAH-om i dobivanjem procjene ozbiljnosti i očekivanosti.

U svakom slučaju, MAH-u/GPV-u je potrebno javiti kada ni nakon dva tjedna od posljednjeg propisanog *follow-up* pokušaja nisu dobivene tražene informacije, radi ocjene je li potreban daljnji *follow-up* ili se slučaj zatvara (25).

### **3.2.11. Rekonsilijacije**

Kada se razmjenjuju PhV podaci unutar organizacije ili između organizacija koje su vezane ugovorima, u svrhu pouzdanosti trebao bi postojati mehanizam/proces rekonsilijacije (pomirbe) podataka između dvije strane (25). S time u vidu, rekonsilijacije bi se trebale provoditi između LPV i GPV jer su vezani ugovorima a razmjenjuju se sigurnosne informacije, kao i interne rekonsilijacije unutar LPV-a sa svim kontaktima koji su u mogućnosti zaprimiti prijavu nuspojave/sigurnosnog podatka.

Ključno je raditi rekonsilijacije sa zaposlenicima koji zaprimaju reklamacije na kvalitetu (15) te medicinske upite (prema interno zadanom roku koji će ovisiti i o količini zaprimljenih prijava / upita).

Rekonsilijacije su obostrane, odnosno obje strane potvrđuju točnost podataka, i provode se e-mailom. Sve rekonsilijacije (cjelokupnu komunikaciju) je potrebno dokumentirati s obzirom da ona spada pod PhV dokumentaciju.

Kao i kod svih drugih odstupanja, u slučaju odstupanja identificiranih tijekom rekonsilijacija, potrebno je poduzeti određene mjere u skladu sa sustavom osiguranja kvalitete (npr. otvoriti službeno odstupanje/nesukladnost, učiniti određene ispravke odnosno korektivne/preventivne mjere (CAPA) itd.) – vidjeti dio 3.1.6.

### **3.2.12. Čuvanje podataka o prijavama nuspojava**

Pohrana i čuvanje dokumentacije o prijavama nuspojava, od izvornih dokumenata prijave (npr. papir na kojem je zapisana prijava), do cjelokupne komunikacije, razmjene i *follow-up* informacija, je ključno, te navedena dokumentacija mora biti lako dostupna (25) (vidjeti dio 3.1.4. za općenite detalje oko čuvanja i arhiviranja dokumentacije).

Kod pohrane i čuvanja dokumentacije o prijavama nuspojava potrebno je voditi računa o tome da se radi o posebno osjetljivoj skupini osobnih podataka kojima je nužno pravilno rukovati u skladu s važećom regulativom o zaštiti osobnih podataka (18).

## **3.3. Pretraga literature i interneta**

### **3.3.1. Pretraga lokalne stručne i medicinske literature**

Medicinska literatura je značajan izvor informacija za praćenje sigurnosnog profila i omjera koristi i rizika lijekova (31). MAH-ovi imaju obvezu pretrage globalne literature putem referentnih baza koje uključuju najveći broj referentnih članaka vezanih uz lijek, a najčešće korištene baze su npr. Medline, Excerpta Medica ili Embase. Takva pretraga provodi se učestalošću ne manjom od jednom tjedno. Iako su članci od značaja za sigurnost lijekova obično objavljeni u dobro poznatim znanstvenim i medicinskim časopisima, međutim nove i važne informacije mogu se prvi puta prezentirati i, između ostaloga, u lokalnim časopisima. Imajući navedeno u vidu, MAH-ovi trebaju imati postupke za praćenje znanstvenih i medicinskih publikacija u lokalnim časopisima u zemljama u kojima imaju odobrenje za

stavljanje lijeka u promet, i te publikacije obraditi kroz PhV odjel (25). Kako bi MAH udovoljio takvom zahtjevu, mora znati koji su to lokalni časopisi koji nisu indeksirani u globalnim bazama časopisa, te njih potom redovito pratiti.

S obzirom da je redovito praćenje i reagiranje na sigurnosne informacije za lijekove jedna od ključnih aktivnosti u PhV procesima, uključujući prijave nuspojava ili drugih posebnih situacija iz bilo kojeg izvora (15, 25), pregled odnosno pretraga lokalne literature jedna je od ključnih PhV aktivnosti koje provodi LPV, a ta aktivnost mora biti detaljno opisana u internom SOP-u. Cilj pretrage lokalne literature je identificiranje i daljnje postupanje s nuspojavama i posebnim situacijama na lijekove/djelatne tvari opisanim u literaturnim člancima koji nisu dostupni za pregled u globalnim literaturnim bazama nego su objavljeni u tzv. neindeksiranim časopisima (25).

Pretraga lokalne literature provodi se ne rjeđe od jednom tjedno. Dan 0 kod literaturnih pretraga je prvi dan kada organizacija postane svjesna publikacije odnosno sigurnosnih informacija ako postoje, a to je obično dan pretrage. Dakle ne dan kada je časopis izašao, nego dan kada je izvršena pretraga (25).

Pretraga lokalne literature može se odvijati na nekoliko načina, koji se mogu provoditi i istovremeno, odnosno nisu međusobno isključivi već naprotiv mogu koristiti kao određena vrsta usporedne provjere. Najosnovnija pretraga literature primjerice može izgledati tako da LQPPV (ili zaduženi zaposlenik) jednom tjedno otvori izvor na kojem se objavljuje časopis i provjeri jesu li izašli novi brojevi ključnih časopisa koji se prate.

Jedan od izvora na kojem se objavljuju lokalni časopisi u RH može biti baza podataka „Hrčak“, kao centralni portal koji na jednom mjestu okuplja hrvatske znanstvene i stručne časopise koji nudi otvoreni pristup svojim radovima. Informiranje o novim brojevima može se ostvariti i na način da je LQPPV pretplaćen na newsletter portala Hrčak koji mu automatski

javlja nove brojeve časopisa na e-mail adresu, međutim tu je nužan oprez s obzirom da se radi o sustavu na koji LQPPV nema utjecaj (vidjeti posljednji odjeljak) (32).

Nadalje, određeni se časopisi objavljuju isključivo na vlastitim web stranicama (bez objave na Hrčku), a te je web stranice potrebno posjećivati tijekom redovne tjedne pretrage literature kako bi se identificirali novi brojevi časopisa. To se posebno odnosi na suplemente određenih brojeva časopisa.

Relevantna regulativa ne navodi način pretrage lokalne literature (elektronički, papirnat) (7), tako da se zakonska obveza tjedne pretrage literature (7, 25) odnosi i na časopise koji su dostupni samo u papirnatom obliku. Njih je potrebno pregledavati ručno u roku od tjedan dana od kad su zaprimljeni u LPV, te voditi računa o tome da se redovito održava pretplata.

Kao dodatna aktivnost i u svrhu provjere rezultata pretrage, postoji i opcija korištenja tražilice ugrađenu u portal Hrčak koji pretražuje sve časopise na zadane postavke pretrage (32). Ako se koristi tražilica, pretraga po ključnim riječima treba obuhvaćati i novoizumljeno ime lijeka („brand“), kao i nezaštićeno (INN) ime djelatne tvari, sukladno dobroj PhV praksi. Dodatno, potrebno je koristiti ime lijeka odnosno djelatne tvari u svim varijantama, uključujući lokalnoj (hrvatskoj) i engleskoj varijanti (25).

Nakon što je pretraga pokrenuta, pregledavaju se svi članci u svrhu identifikacije nuspojave ili drugih sigurnosnih informacija (posebnih situacija) za određeni lijek ili djelatnu tvar. Ako članak sadrži sigurnosnu informaciju, pokreću se aktivnosti koje su opisane u postupku upravljanja nuspojavama, odnosno cijeli postupak koji vodi prema prosljeđivanju navedene informacije u PhV odjel, tj. u GPV. Ta aktivnost je obično slična postupcima iz bilo kojeg drugog izvora, a definirana je ugovorom ili internim SOP-om (npr. slanje originalnog članka te potrebnog prijevoda u GPV). Velik broj članaka objavljuje se na engleskom jeziku,

međutim problematični mogu biti članci na hrvatskom koji sadržavaju sigurnosnu informaciju koju je nužno proslijediti u GPV, a radi se o većem tekstu.

Svaka pretraga literature mora biti dokumentirana, čak i kada nije rezultirala pronalaskom sigurnosne informacije, te se upravljanje evidencijom vodi kao i svi ostali podaci vezani uz PhV (3, 25).

Sva nastala dokumentacija vezana uz literaturnu pretragu (npr. zapisi na obrascima, pregledani časopisi, rezultati pretrage po ključnim riječima itd. moraju se pohraniti i čuvati u skladu s legislativom (25) (vidjeti dio o čuvanju dokumentacije u dijelu 3.1.4.).

Očekuje se da je osoba koja pregledava rezultate pretrage literature educirana kako bi identificirala članke od značaja. Također, dobra PhV praksa preporuča provođenje kontrole kvalitete literaturnih pregleda na uzorcima pregleda/pregledanih članaka u svrhu provjere da primarni pregledavatelj zaista identificira članke od značaja (25). Navedena kontrola kvalitete, iako se ne spominje u lokalnoj regulativi (7), sukladno GVP Modulu VI kontrola pretrage lokalne literature može se uvesti s obzirom da je to sve PhV sustav MAH-a (25). Time bi se osiguralo kako nisu propuštene ključne informacije, odnosno da primarni pregledavatelj identificira članke od značaja (25), međutim tu je pitanje i dovoljnog broja educiranog osoblja koje bi navedenu pretragu odnosno kontrolu provodilo.

S obzirom da u RH ne postoji dostupan popis lokalnih časopisa koji se moraju pregledavati, a također ni baza podataka koja sadržava sve časopise (jer Hrčak ne sadrži sve relevantne časopise (32)), LPV bi, jer je dio MAH-ovog PhV sustava, morao redovito revidirati popis časopisa kako bi se izbacili neaktivni ili ubacili novi časopisi, a s obzirom na obveze MAH-a da ima utvrđene postupke za praćenje lokalne literature (25).

Postoji nekoliko ograničenja u pretraživanju lokalne literature. U RH je dostupan velik broj lokalnih časopisa koji spadaju u područje „biomedicina i zdravstvo“ (32), od kojih su neki

navedeni kao indeksirani u globalnim bazama, te bi samim time ispadali iz obveze lokalnog praćenja. Međutim, situacija nije tako jednostavna te postoje slučajevi gdje se pojedini lokalni časopisi, iako se navodi da su indeksirani u globalnim bazama, u njima objavljuju dugo nakon što su objavljeni lokalno, čak i po pola godine do godinu i više dana. To otvara pitanje nužnosti njihovog praćenja i na lokalnom nivou.

Činjenica da baze podataka variraju u strukturi, te vremenu koje je potrebno da se časopis indeksira kao i politici indeksiranja, je prepoznata (25).

Hrčak, kao baza lokalnih časopisa, značajan je kao izvor potrebnih informacija, međutim ima svoja ograničenja. Prvi je tehničke prirode, a taj je kako neki časopisi, čak i kad se na njih prijavi za dostavljanje na e-mail adresu, dostave i nekoliko mjeseci nakon što su bili objavljeni na portalu, dok neki časopisi uopće ne budu dostavljeni putem notifikacije. Iako se to rijetko događa, predstavlja potencijalni problem te ipak upućuje na to da bi se trebalo ulaziti u stranicu svakog pojedinog časopisa i gledati je li izašao novi broj. Također, pretraga po ključnim riječima ograničena je na 4 riječi, a period koji se može odabrati ne može biti kraći od godine dana, tako da se tijekom cijele godine pretražuje isti period, a time i ponavljaju prethodno pretraženi rezultati (32). Na kraju, neki časopisi, iako se objavljuju i na Hrčku, objavljuju se i na vlastitim web stranicama, i to ponekad ranije ili kasnije nego što budu objavljeni na Hrčku. O tome bi trebalo voditi računa tijekom analize lokalne literature kako ne bi došlo do zakašnjelog reagiranja na sigurnosne podatke.

### **3.3.2. Pregled važnih internet stranica / praćenje PhV regulatornih zahtjeva**

PhV sustav MAH-a, a time i LPV-a, mora biti u skladu s relevantnom EU i nacionalnom legislativom. To uključuje i usklađenost sa smjernicama koje se redovito objavljuju na internet stranicama nacionalnih regulatornih tijela, EMA-e ili Europske komisije (3, 7). Praćenje regulatornih zahtjeva koji se odnose na PhV od ključne je važnosti za održavanje



PhV sustava u skladu s primjenjivim zahtjevima. PhV sustav se konstantno unaprjeđuje i nadograđuje, kako raste znanstveno i tehničko znanje. Takve izmjene u sustavu dijelom se implementiraju redovitim praćenjem novih ili izmijenjenih regulatornih zahtjeva.

S obzirom na odgovornost LQPPV-a da uspostavi PhV sustav u skladu sa lokalnom legislativom (7), LQPPV bi morao osigurati da je uspostavljen postupak pregleda važnih internet stranica u svrhu pronalaženja i reagiranja na: a) nove ili izmijenjene regulatorne zahtjeve (zakone, pravilnike, smjernice) koje je obvezan implementirati u PhV sustav, te b) sigurnosne informacije. U svrhu traženja novih regulatornih zahtjeva web stranice nacionalnog regulatornog tijela mogu biti važan izvor takvih informacija koje je, po utvrđivanju, potrebno pregledati radi procjene utjecaja na lokalni i/ili globalni PhV sustav MAH-a, te za implementaciju novih ili izmijenjenih regulatornih informacija u interne postupke (SOP-ove). LPV, odnosno LQPPV uz stranice regulatornog tijela može koristiti i stranice gdje se objavljuju svi novi ili izmijenjeni zakoni i pravilnici (npr. u RH su to Narodne novine).

Što se tiče praćenja važnih internet stranica te digitalnih medija (npr. web stranica, blogova, društvenih mreža, foruma, zdravstvenih portala itd.) u svrhu pronalaženja sigurnosnih informacija, MAH je obvezan pratiti web stranice koje su ili u vlasništvu ili plaćeni ili kontrolirani od strane MAH-a. Učestalost takve pretrage bi trebala osigurati da se valjani ICSR-ovi mogu prijaviti regulatornim tijelima unutar zakonskih rokova u odnosu na vrijeme kad je informacija postavljena na internet / digitalne medije (25).

Društvene mreže (npr. Twitter, Facebook) su se zadnjih godina značajno raširile, i time predstavljaju i potencijalno značajan izvor PhV informacija za lijekove, s obzirom da veliki broj korisnika interneta traži zdravstvene informacije putem web-a, iako njihova vrijednost još uvijek nije u potpunosti shvaćena te postoje brojni izazovi u njihovom korištenju u PhV-u

(33). U svakom slučaju, društvene mreže pod kontrolom MAH-a/LPV-a moraju biti pod nadzorom i budno praćene na sigurnosne informacije, reklamacije na kvalitetu, te medicinske upite (25).

### **3.4. Dodatne mjere minimizacije rizika**

Mjere minimizacije rizika (MMR) su intervencije i aktivnosti koje se provode kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost pojave nuspojava povezanih s izloženošću lijeku ili kako bi se u slučaju pojave nuspojava smanjila njihova težina i utjecaj na bolesnika (34, 35, 36). Planiranje i implementacija MMR i procjena njihove učinkovitosti su ključni elementi upravljanja rizicima. MMR se dijele na rutinske ili dodatne mjere (36).

Sigurnosni rizici za lijek su obično primjereno obuhvaćeni rutinskim MMR, kao što su primjerice informacije navedene u odobrenim podacima o lijeku (SmPC, PIL, označavanje), veličina pakiranja lijeka, farmaceutski oblik lijeka, način propisivanja lijeka (na recept, bez recepta), ili način izdavanja lijeka. Međutim, u posebnim slučajevima, rutinske MMR neće biti dovoljne za neke rizike te su potrebne i dodatne MMR kako bi se poboljšao odnos koristi i rizika za određeni lijek (35, 36).

Postoje različite vrste dodatnih mjera minimizacije rizika (eng. *additional risk minimisation measures*, dalje u tekstu aRMM), od edukacijskih materijala, programa prevencije trudnoće, programa kontroliranog pristupa itd. Najčešći oblik su edukacijski materijali, koji su također raznoliki (npr. brošure za zdravstvene radnike i / ili pacijente, kartice za pacijente itd.) (34, 35, 36, 37). aRMM odobrava HALMED. Dakle, lijek ne smije inicijalno biti pušten u promet u RH prije nego HALMED izda obavijest o odobrenju aRMM. LQPPV je u tom procesu glavni kontakt za HALMED (34, 35).

. HALMED je izradio detaljne smjernice (35) koje opisuju sve potrebne korake, zahtjeve i očekivanja, a LPV bi morao imati uspostavljen postupak za proces upravljanja aRMM koji

propisuje interno postupanje, odgovornosti, interakciju s GPV-om / MAH-om itd, jer HALMED u postupku odobravanja provodi komunikaciju putem LQPPV-a, te LQPPV mora potpisati i pokrovno pismo, a i direktno dobiva sve obavijesti od HALMED-a (obavijest o validaciji, obavijest o odobrenju) (35). S obzirom da je smjernica precizna i sveobuhvatna, nije potrebna detaljna razrada, već samo naglasiti ključne aktivnosti koje ona mora uključivati:

- tko je odgovoran za pripremu i pregled aRMM na lokalnom jeziku (LQPPV);
- pregled aRMM – jesu li u skladu s nacionalnim smjernicama / predloškom;
- postupak prijevoda na nacionalni jezik, jer aRMM moraju biti na hrvatskom jeziku;
- dogovaranje plana ciljnih skupina;
- predaja zahtjeva za odobrenjem novih / izmijenjenih aRMM regulatornom tijelu (tko podnosi zahtjev, s kojom dokumentacijom, u kojem roku).
- LQPPV komunicira s regulatornim tijelom tijekom postupka odobravanja materijala.
- Nakon odobravanja šalje se obavijest MAH-u / GPV / EUQPPV-u.
- Izrada finalnih *mock-up* ova (slanje u HALMED radi objave na web-u), tiskanje (ovisno o materijalu).
- Implementacija – slanje aRMM ciljnoj skupini na način na koji se može pratiti da je materijal dostavljen (npr. poštom s dokazom dostave). Praćenje broja dostavljenih materijala (npr. svakom jedan ili više materijala).
- Edukacija zaposlenika o sadržaju aRMM – u svakom slučaju prije distribucije materijala.
- Praćenje toka svih dijelova procesa (za slučajeve odstupanja od propisanih procesa – vidjeti dio 3.1.6.).
- Čuvanje i arhiviranje svih zapisa i dokumentacije, te omogućavanje dostupnosti u slučaju audita/inspekcije ili zahtjeva regulatornog tijela (35).

Sukladno EU legislativi, MAH je obvezan pratiti ishod MMR koje su sastavni dio plana upravljanja rizicima ili koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet (4). U svrhu ocjene učinkovitosti dodatnih MMR mogu se razlikovati dvije vrste indikatora, procesni i indikatori ishoda. Indikatori ishoda mjere razinu kontrole rizika koja je postignuta s danom MMR (primjerice, ako je cilj MMR bio smanjiti učestalost pojavljivanja određene nuspojave, krajnja mjera uspješnosti odnosno indikator ishoda biti će povezan s tim ciljem). Procesnim indikatorima mjeri se doseg implementacije MMR, a konkretno primjerice broj distribuiranih materijala, jesu li i kada distribuirani ciljnoj skupini, odnosno jesu li zaprimljeni od strane ciljne skupine i drugo. S obzirom da LQPPV implementira aRMM lokalno (na nacionalnom nivou), tako je i jedna od ključnih aktivnosti LPV-a, a konkretno odgovornost LQPPV-a praćenje procesnih indikatora (35, 36).

Različiti alati su trenutno dostupni za korištenje kao aRMM. Ovo područje se kontinuirano razvija, i za očekivati je kako će novi alati biti dostupni u budućnosti, s naglaskom na veću zastupljenost web alata u odnosu na papir, imajući u vidu napredak tehnologije (36, 37).

### **3.5. Sigurnosna komunikacija (Pisma zdravstvenim radnicima)**

Komuniciranje sigurnosnih informacija prema pacijentima i zdravstvenim radnicima je javnozdravstvena odgovornost i ključno je za postizanje ciljeva PhV-a u smislu promoviranja racionalne, sigurne i učinkovite primjene lijekova, sprječavanja štetnih učinaka nuspojava, minimizacije rizika i doprinosu zaštiti javnog zdravlja i zdravlja pacijenata. Sigurnosna komunikacija je širok pojam koji obuhvaća različite vrste informacija o lijekovima, uključujući odobrene informacije u sklopu informacija o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka (eng. *Summary of product characteristics*, SmPC), uputa o lijeku (eng. *Package leaflet*, PIL), označivanje, eng. *labelling*, LAB). Od posebne važnosti je komunikacija novih sigurnosnih

informacija, odnosno onih novih informacija o prethodno poznati ili nepoznatim rizicima lijekova koje mogu imati utjecaj na omjer rizika i koristi lijekova kao i uvjeta primjene (38).

Pismo zdravstvenim radnicima (eng. *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) je informacija kojom se osigurava sigurna i djelotvorna primjena lijekova, a zdravstvenim radnicima ga upućuje HALMED ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Cilj Pisma zdravstvenim radnicima je informirati zdravstvene radnike o važnim sigurnosnim pitanjima i pružiti im upute za poduzimanje određenih mjera ili promjenu načina postupanja s određenim lijekom. Regulatorno tijelo (npr. HALMED) može samostalno uputiti Pismo ili zatražiti od MAH-a da to učini u bilo kojoj situaciji u kojoj smatra da je to potrebno za kontinuiranu sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka. MAH-ovi i HALMED obvezni su prilikom pripreme i distribucije Pisma postupati prema važećoj verziji Modula XV smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (eng. *Guideline on good pharmacovigilance practices Module XV - Safety communication; GVP XV*) (38, 39, 40).

HALMED je izradio detaljne smjernice (40) koje opisuju sve potrebne korake, zahtjeve i očekivanja od MAH-a vezana uz DHPC. S obzirom da je smjernica precizna i sveobuhvatna, u ovom radu neće se navoditi detalji za interni postupak LPV-a, već samo naglasiti ključni koraci koji su opisani smjernicom:

- LQPPV sudjeluje u izradi/pregledu DHPC, a to nužno uključuje komunikaciju s MAH-om/regulatornim tijelom tijekom pripreme. U slučaju kad je u proces pripreme i distribucije DHPC uključeno više MAH-ova (npr. za istu djelatnu tvar), kontaktira i dogovara plan aktivnosti s LQPPV-ovima drugih uključenih MAH-ova.
- Osigurava prijevod na nacionalni jezik ako je potrebno.
- Provjerava je li korištena važeća verzija nacionalnog predloška.
- Predaje potrebnu dokumentaciju regulatornom tijelu.

- Služi kao komunikacijska poveznica između regulatornog tijela i GPV do odobrenja sadržaja DHPC i plana komunikacije od strane regulatornog tijela.
- DHPC obavezno potpisuje LQPPV.
- Priprema distribucijsku listu, provodi distribuciju DHPC-a na način koji je moguće dokumentirati.
- Prati tok svih dijelova procesa (za slučajeve odstupanja od propisanih procesa – vidjeti dio 3.1.6.)
- Čuva i arhivira sve zapise i dokumentaciju, te omogućuje da je dostupna u slučaju audita/inspekcije i na zahtjev regulatornog tijela (40).

Na kraju, potrebno je naglasiti kako DHPC može biti i jedna od dodatnih mjera minimizacije rizika za lijek (36).

### **3.6. Odgovaranje na zahtjeve regulatornih tijela**

Kao jedan od kritičnih PhV procesa navodi se i odgovaranje na zahtjeve regulatornih tijela, uključujući davanje točnih i potpunih informacija. Naime, GVP Modul I ističe kako, posebno s obzirom na njegovu bazu nuspojava (ili druge sustave za prikupljanje prijava nuspojava), MAH treba implementirati postupak koji osigurava da QPPV može u bilo kojem trenutku dobiti informacije iz baze, na primjer, kako bi odgovorio na hitne zahtjeve za informacijama od regulatornih tijela ili EMA-e. Nadalje, EUQPPV treba osigurati da se na bilo koji zahtjev za dodatnim informacijama nužnim za ocjenu omjera rizika i koristi primjene lijeka od strane regulatornih tijela u zemljama članicama EU i EMA-e, odgovori potpuno i bez odlaganja, te pružiti regulatornim tijelima zemljama članica i EMA-i svaku drugu informaciju relevantnu za ocjenu koristi i rizika primjene lijeka. (15). Imajući u vidu odredbe RH Pravilnika o farmakovigilanciji kako je LQPPV kontakt osoba MAH-a za Agenciju dostupna 24 sata, takvi upiti HALMED-a vezani uz PhV mogu stići i LQPPV-u. Naime, sukladno RH Pravilniku isti

navodi se zapravo odnose na LQPPV-a, odnosno LQPPV mora osigurati da na traženje HALMED-a dodatnih informacija nužnih za ocjenu omjera rizika i koristi primjene lijeka, te informacije budu potpune i dostavljene bez odlaganja, uključujući podatke o volumenu prodaje ili broju izdanih recepata za lijek koji je u pitanju, te pružanje podataka HALMED-u o svakoj drugoj informaciji relevantnoj za ocjenu koristi i rizika primjene pojedinog lijeka, uključujući informacije o ispitivanjima primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet (7). LPV / LQPPV onda treba imati jasan postupak kako bi se osigurao potpun odgovor na takve zahtjeve u traženom roku, primjerice kakvo je postupanje u slučaju zaprimanja takvog zahtjeva – kako se navedeno komunicira u GPV / EUQPPV-u s obzirom na njegovu odgovornost za globalni PhV sustav čiji je LPV dio, te naravno i povratno odgovara HALMED-u sukladno postavljenim rokovima.

### **3.7. Ostalo - Promotivni materijali**

PhV zahtjevi primjenjivi su i na neke druge poslove ili aktivnosti koje nisu direktno pod nadzorom PhV-a. Primjerice, promotivne aktivnosti i materijali moraju biti usklađeni sa sigurnosnim podacima navedenim u SmPC-u, odnosno uputi o lijeku (41). Dodatno, ako je lijek pod dodatnim praćenjem, u promotivne materijale potrebno je uključiti standardizirani tekst informacije o statusu lijeka pod dodatnim praćenjem (42, 43).

#### 4. RASPRAVA

Pregledom repozitorija specijalističkih radova ustanovljeno je kako dosad nije objavljen niti jedan rad na ovu temu, koji bi se bavio praktičnim aspektima uspostavljanja lokalnog PhV sustava u RH. To daje dodatno na vrijednosti ovom radu, ali ujedno i ograničava usporedbu s dosadašnjim istraživanjima u okviru specijalističkih radova.

Pretragom Portala hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa – “Hrčak”, prema svim kriterijima korištenjem ključnih riječi “farmakovigilancij\*” (uključuje sve izvedenice (npr. farmakovigilancija, farmakovigilancijski itd.), “pharmacovigilance” i “\*vigilanc\*” (uključuje sve izvedenice poput vigilancija, vigilancijski, vigilance itd.), proizašlo je svega 410 rezultata. Rezultati ove pretrage su većinom nuspojave određenih lijekova ili skupina lijekova uz neke druge ovoj temi manje srodne članke, uz određene iznimke koje opisuju dijelove PhV sustava.

Pretragom baze PubMed prema istim ključnim riječima proizašlo je 22429 rezultata, a nakon sortiranja prema “Best Match” kriteriju dobiveno je 7262 rezultata.

Detaljnim pregledom rezultata pretrage ustanovljeno je kako nisu objavljeni radovi s istom ili vrlo sličnom temom. Postoje određeni radovi koji opisuju općenito PhV sustav u EU, kao i PhV sustave nekih država, te njihovo uspostavljanje (nacionalnih centara za PhV), što nije praktično primjenjivo na ovaj rad s obzirom da se u tim radovima ne opisuju konkretni detalji sustava, a djelomično ni sustavi MAH-a koji se praktično razlikuju od sustava nacionalnih regulatornih tijela.

Područje PhV-a možda ćemo najiskrenije sagledati ako gledamo iz pozicije pacijenta / bolesnika. Većina ljudi, ili njihovi bližnji, tijekom svog života će uzimati ili biti izloženi lijekovima. Prema tome, za javno zdravlje kritična je sigurnost lijekova, odnosno pozitivan omjer njihovih koristi i rizika, a upravo na taj omjer usmjerena je farmakovigilancija kao skup aktivnosti.



PhV sustav određene države članice EU, a zatim i EU, karakteriziran je aktivnostima svih dionika tog sustava. Oni su prije svega nacionalna regulatorna tijela (i EMA), MAH-ovi, veleprodaje, te zdravstveni radnici i pacijenti. Ako bilo koji od ovih dionika „zakaže“, odnosno nije dovoljno osviješten, i ne djeluje prema etičkim načelima a u konačnici i zakonskim odredbama, PhV sustav neće funkcionirati na razini na kojoj bi trebao. Činjenica je kako se velika većina nuspojava koje se dogode niti ne prijavljuje. Razlozi za to su brojni i to zahtijeva jednu posebnu razradu, a očito je kako je ključna edukacija i osviještenost svih dionika sustava. Međutim, iz godine u godinu vidljiv je sve veći broj prijava nuspojava regulatornim tijelima.

Ovim radom dao se osvrt na zahtjeve PhV sustava koji su MAH-ovi obvezni imati u RH, odnosno na dijelove lokalnog PhV sustava u RH koji je povezan s globalnim PhV sustavom GPV-a u EU. U principu, PhV sustav je jedan, tj. LPV je dio sustava GPV-a, te je potrebno definirati što se od zahtjeva odnosi na LPV. Taj pregled zahtjeva iznio se u odnosu na nacionalnu i EU legislativu, upute i smjernice regulatornih tijela, kao i posebne ugovore s GPV-om. Pojedini dijelovi legislative su općeniti i ne daju konkretne smjernice za izradu internih postupaka prema kojima bi se onda provodile određene PhV aktivnosti unutar LPV-a. Dodatno, niti nacionalna regulatorna tijela nisu razradila smjernice za svaki dio PhV sustava koje bi bile primjenjive za LPV. Imajući to u vidu, a posebno u slučaju kada LPV nije dio iste organizacije kao GPV, nego je lokalni predstavnik / ugovorni partner, na LPV-u je odgovornost za utvrđivanje dijelova svojih internih procesa, uloga i odgovornosti.

Kao temelj, LPV mora imati sustav kvalitete koji nadzire i omogućava funkcioniranje PhV sustava. Prema EU legislativi, postoje minimalni zahtjevi za sustave kvalitete za provedbu PhV aktivnosti MAH-a. Taj sustav kvalitete uključuje ključne aktivnosti poput:

- upravljanja ljudskim resursima, imajući na raspolaganju dovoljan broj kvalificiranih djelatnika (uključujući i LQPPV-a);
- provođenja PhV edukacija prilagođenih prema radnom mjestu i odgovornostima;
- upravljanja dokumentacijom, uključujući standardne operativne postupke, radne upute, obrasce i zapise, kao i čuvanje i pohranu svih zapisa uz ograničeni pristup i brigu o zaštiti posebno osjetljivih osobnih podataka;
- provođenja redovite revizije (internih audita) nad sustavom kvalitete kako bi se osiguralo da sustav udovoljava zahtjevima, i kako bi se utvrdila njegova učinkovitost;
- praćenja i reagiranja na odstupanja u aktivnostima (odstupanja od legislative, kao i od propisanih internih postupaka i ugovora), te posljedično i provođenje CAPA mjera;
- uvođenja i kontrole svih izmjena u PhV sustavu u cilju ispravljanja nedostataka ili poboljšavanja sustava;
- praćenja uspješnosti PhV sustava putem specifičnih KPI-eva;
- ugovornih odnosa između GPV i LPV. Prije početka bilo kakvih aktivnosti, kako LPV-a tako i LQPPV-a, kao i razmjene podataka između LPV-a i GPV-a, potrebno je detaljno dogovoriti odgovornosti svih uključenih strana, te jasno definirati koji procesi se odvijaju u GPV, a koji u LPV. To je nužno kako bi se svim stranama omogućilo provođenje PhV aktivnosti prema EU i nacionalnom zakonodavstvu. Takvi ugovori (SDEA) osnovica su svih aktivnosti u LPV-u i oni, ako su dovoljno detaljno izrađeni, mogu služiti kao početna točka za razradu internih postupak koje su potrebne u LPV-u.

Nadalje, za LPV je ključno imati interne postupke koji opisuju nekoliko najvažnijih aktivnosti LPV-a, a to su:

- Upravljanje prijavama nuspojava i drugih sigurnosnih informacija. Naime, sukladno RH zakonodavstvu, zdravstveni radnici obvezni su prijavljivati sumnje na nuspojave lijekova, a nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica i medikacijskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključujući pogrešnu uporabu i zlouporabu lijeka. Također, zdravstveni radnici obvezni su prijaviti i terapijski neuspjeh lijeka. S druge strane, MAH-ovi su dužni pratiti i sve posebne situacije u svrhu kontinuirane ocjene koristi i rizika, čak i kada se nije dogodila nuspojava (npr. primjena izvan odobrenih uvjeta (*off-label use*), primjena lijeka u trudnoći itd.).
- Nastavno na prvu točku, informacije o nuspojavama i drugim sigurnosnim informacijama često se mogu nalaziti opisane u stručnoj i medicinskoj literaturi, a na MAH-u je da tu literaturu redovito prati. Time i LPV ima obvezu tjednog praćenja lokalnih neindeksiranih časopisa, te o tome voditi evidenciju. Dodatno, postoji obveza praćenja regulatornih zahtjeva vezanih uz PhV, u svrhu stalnog usklađivanja s tim zahtjevima te unapređivanjem sustava. LPV u toj aktivnosti ima ulogu praćenja nacionalnih regulatornih zahtjeva i informiranja GPV o istome, kao i implementaciji u interne postupke.
- Upravljanje dodatnim mjerama minimizacije rizika. LPV tu ima posebnu ulogu s obzirom da se aRMM odobravaju od strane nacionalnog regulatornog tijela, a LQPPV je komunikacijska poveznica s istim. Time je LPV direktno uključen u proces implementacije aRMM, ažuriranja i distribucije materijala.
- Sigurnosna komunikacija. Pisma zdravstvenim radnicima (DHPC) su mjera koja je u aktivnostima dosta slična aRMM, a ponekad može biti i dio aRMM. Za LPV je važno da ima dobro definiran postupak upravljanja DHPC, s obzirom da ga LQPPV u konačnici i potpisuje prije distribucije.

- Komunikacija s nacionalnim regulatornim tijelom. LQPPV je poveznica između GPV-a / EUQPPV-a i nacionalnog regulatornog tijela. Ta komunikacija je posebno važna kod zahtjeva regulatornih tijela vezanih uz PhV, koji se upućuju MAH-u preko LQPPV-a. Dodatno, LQPPV je kontakt za PhV inspekciju dostupan 24 sata, te i u tom pogledu LQPPV mora dobro koordinirati komunikaciju.

Svi navedeni aspekti lokalnog PhV sustava LPV-a obrađeni su kroz rad, navedene su relevantne reference, prvenstveno legislativni akti, te su naglašeni određeni dijelovi PhV sustava čiji detalji nisu razrađeni kroz legislativu ili smjernice, a koji su ključni za uspješno funkcioniranje PhV sustava LPV-a.

## 5. ZAKLJUČAK

Kod PhV procesa važno je gledati širu sliku, odnosno svaki pojedini korak ili proces u kontekstu globalnih aktivnosti praćenja sigurnosti lijeka. Tako su LPV često prva karika u procesu prikupljanja sumnji na nuspojavu lijekova. Proces koji počinje u LPV-u nastavlja svoj životni ciklus u GPV-u, ponekad u više smjerova, kako bi u konačnici prikupljeni podaci pridonijeli razumijevanju sigurnosti primjene lijekova i kako bi se na njih pravovremeno reagiralo. Imajući to u vidu, ključno je da LPV ima dobro uspostavljene procese za upravljanje sigurnosnim informacijama. LPV koji nisu dio tvrtke MAH-a moraju sami uspostaviti navedene procese, vodeći računa o EU i lokalnoj legislativi, smjernicama i u konačnici usklađenosti s ugovorom s GPV-om/MAH-om.

Specifično i trajno educirani zaposlenici LPV-a ključ su robusnog i učinkovitog PhV sustava. Oni trebaju prepoznati sigurnosne informacije (nuspojave, posebne situacije itd.), reagirati pravovremeno na njih, te djelovati u skladu s internim postupcima za svaku specifičnu aktivnost. Sustav kvalitete koji nadzire PhV sustav, iako sve složeniji s obzirom na kontinuirano povećavanje količine dokumentacije i zahtjeva, omogućava njegovo učinkovito funkcioniranje.

LQPPV, koji ima odgovornost za uspostavljanje i održavanje PhV sustava u RH i koji je u lokalnim jedinicama nerijetko i jedina osoba koja se bavi PhV-om, treba imati snažnu i trajnu podršku menadžmenta kako bi mogao utjecati na sustav, unositi promjene i poboljšavati ga.

Zaključno, ako sustav ne funkcionira na razini LPV-a, tada GPV ne dobiva pravovremene, potpune i podatke visoke kvalitete, što rezultira slabim odnosno manjkavim globalnim PhV sustavom. Pri svakoj aktivnosti koja se provodi na bilo kojoj razini, od LPV-a do GPV-a, treba imati na umu kako su ti podaci ključni za kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika primjene lijekova.

## 6. LITERATURA

1. Uredba (EU) 726/2004 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=HR> [pristupljeno 19. siječnja 2019.]
2. Uredba (EU) 1235 2010 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1235&from=HR> [pristupljeno 19. siječnja 2019.]
3. Provedbena uredba komisije (EU) 520/2012 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0520&from=HR> [pristupljeno 23. siječnja 2019.]
4. Direktiva 2001/83/EZ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=LV> [pristupljeno 15. siječnja 2019.]
5. Direktiva 2010/84/EU <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF> [pristupljeno 15. siječnja 2019.]
6. Zakon o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18) <http://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Zakoni-i-pravilnici/> [pristupljeno 1. veljače 2019.]
7. Pravilnik o farmakovigilanciji (NN 83/13) <http://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Zakoni-i-pravilnici/> [pristupljeno 1. veljače 2019.]
8. <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Povijesni-prikaz-pracenja-sigurnosti-primjene-lijekova-u-Hrvatskoj/> [Pristupljeno 21. svibnja 2019.]
9. Francetić I. Povijest praćenja nuspojava lijekova u Hrvatskoj. Medicus 2017;26(1):7-11.

10. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. Drug safety (2017);40:855-869.
11. <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Farmakovigilancija-budni-nadzor-nad-sigurnoscu-primjene-lijekova/> [Pristupljeno 21. svibnja 2019.]
12. Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije. Medicus 2017;26(1):69-77.
13. Marijanović Barać K, Ivetić Tkalčević V, Letinić Klier G, Perko S, Žanetić J, Omerović A. Upravljanje rizicima – maksimalan učinak minimizacijskih mjera. Medicus 2017;26(1):79-85.
14. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/information-member-states-requirement-nomination-pharmacovigilance-phv-contact-person-national-level\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/information-member-states-requirement-nomination-pharmacovigilance-phv-contact-person-national-level_en.pdf) [Pristupljeno 21. svibnja 2019.]
15. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
16. HRN EN ISO 9001:2015 Sustavi upravljanja kvalitetom – Zahtjevi.
17. Podnošenje zahtjeva za odobrenje lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju i zamjenika lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju - <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/-Podnosenje-zahtjeva-za-odobrenje-lokalne-odgovorne-osobe-za-farmakovigilanciju-i-zamjenika-lokalne-odgovorne-osobe-za-farmakovigilanciju/> [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]

18. UREDBA (EU) 2016/679 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka).
19. <https://www.c3isolutions.com/blog/barts-corner-sdeas/> [Pristupljeno 29. svibnja 2019.]
20. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/do-manufacturers-need-pharmacovigilance-pv-agreements-with-wholesalers> [Pristupljeno 29. svibnja 2019.]
21. <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2017/07/25/do-wholesale-distributors-require-pharmacovigilance-agreements/> [Pristupljeno 29. svibnja 2019.]
22. <http://www.panaceapharmaprojects.com/panacea-news/pharmacovigilance-agreements-pvas-five-key-aspects-that-should-be-included/> [Pristupljeno 13. lipnja 2019.]
23. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
24. MHRA Pharmacovigilance Inspection metrics report April 2017 – March 2018. Dostupno na <https://www.gov.uk/government/statistics/pharmacovigilance-inspection-metrics-2009-to-present> [Pristupljeno 13. lipnja 2019.].
25. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
26. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>



27. ICH E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Dostupno na: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/post-approval-safety-data-management-definitions-and-standards-for-expedited-reporting.html> [Pristupljeno 13. lipnja 2019.].
28. CHMP GUIDELINE ON THE EXPOSURE TO MEDICINAL PRODUCTS DURING PREGNANCY: NEED FOR POST-AUTHORISATION DATA <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
29. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. Medicus 2017;26(1):23-36.
30. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
31. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
32. <https://hrcak.srce.hr/> [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]
33. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, Pirmohamed M. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges. British Journal of Clinical Pharmacology 2015;80(4):910-920.
34. Mjere minimizacije rizika (MMR): <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>. [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]
35. Nacionalni zahtjevi za implementaciju dodatnih mjera minimizacije rizika (dMMR) - <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za->

- [stavljanje-lijeka-u-promet/Nacionalni-zahtjevi-za-implementaciju-dodatnih-mjera-minimizacije-rizika-dMMR/](#). [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]
36. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
37. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum I – Educational materials <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
38. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication (Rev 1) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
39. Pisma zdravstvenim radnicima: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Pisma-zdravstvenim-radnicima/> [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]
40. Upute za nositelje odobrenja vezano uz Pisma zdravstvenim radnicima (DHPC) - <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Upute-za-nositelje-odobrenja-vezano-uz-Pisma-zdravstvenim-radnicima-DHPC/> [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]
41. Pravilnik o načinu oglašavanja o lijekovima (Narodne novine, br. 43/15.) <http://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Zakoni-i-pravilnici/> [Pristupljeno 13. lipnja 2019.]
42. Upute nositeljima odobrenja o uključivanju informacija o statusu lijeka pod dodatnim praćenjem u promotivne materijale namijenjene zdravstvenim radnicima i pacijentima - <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Ukljucivanje-informacija-o-statusu-lijeka-pod-dodatnim-pracenjem-u-promotivne-materijale-o-lijeku/> [Pristupljeno 27. svibnja 2019.]

43. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
44. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
45. Ivetić Tkalčević V, Klier Letinić G, Lazarić Bošnjak P, Marijanović Barać K. Farmakovigilancija – uvijek budni čuvari sigurnosti pacijenata. Medicus 2017;26(1):53-58.
46. <https://www.tcs.com/blogs/safety-data-exchange-agreement-keeping-lifesciences-compliant> [Pristupljeno 26. rujna 2019.]
47. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

## 7. KRATICE

EMA	„European medicines agency“ – Europska agencija za lijekove
EUQPPV	Europska odgovorna osoba za farmakovigilanciju
GPV	Globalna farmakovigilancijska jedinica
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode
ICSR	„Individual case safety report“ – Sigurnosno izvješće o pojedinačnom slučaju
LPV	Lokalna farmakovigilancijska jedinica
LQPPV	Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju
PhV	Farmakovigilancija (i sve izvedenice npr. farmakovigilancijski, farmakovigilancijskog itd.)
PSUR	„Periodic safety update report“ – Periodičko izvješće o neškodljivosti
RMM	„Risk minimisation measures“ – Mjere minimizacije rizika
RMP	„Risk management plan“ – Plan upravljanja rizikom
SDEA	„Safety data exchange agreement“ – Ugovor o razmjeni sigurnosnih podataka