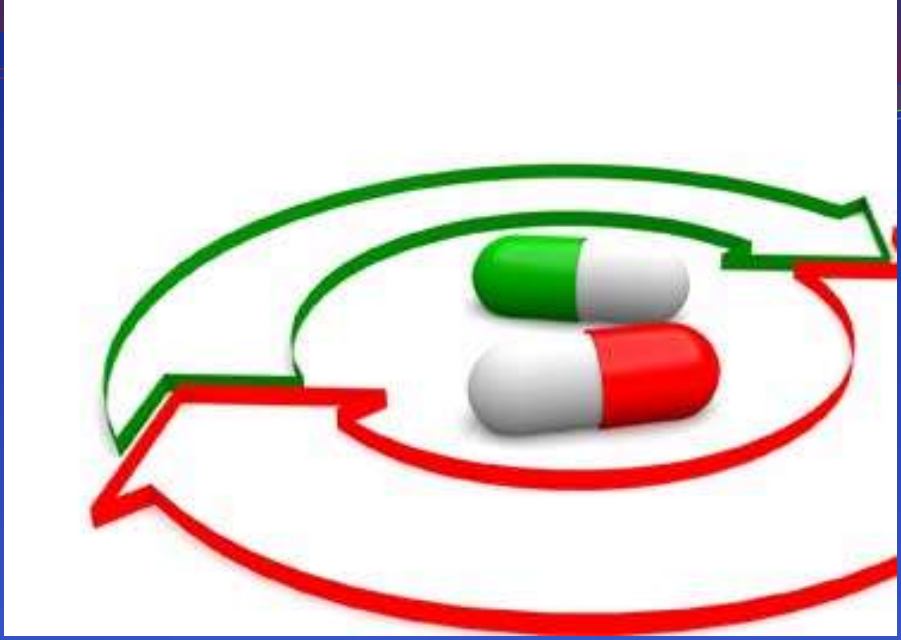
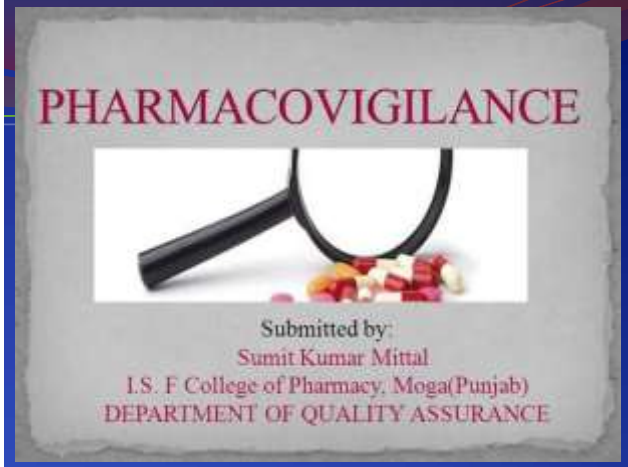


PERIODIČNI IZVEŠTAJ O BEZBEDNOSTI LEKA

Periodic Safety Update Report

Prof. Dr Saša Ivanović



Periodični izveštaj o bezbednosti leka
(Periodic Safety Update Report – PSUR)

PSUR je dokument koji sadrži **sveobuhvatne informacije** o bezbednosti leka koje su prikupljene u propisanom **vremenskom periodu** nakon stavljanja leka u promet, radi **periodične procene bezbednosti leka**.

ZAKONSKA REGULATIVA

- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima
  (Sl. glasnik RS, br. 30/2010; 107/2012)

  - ✓ Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove
    (Sl. glasnik RS, br. 64/2011; 75/2017)

  - ✓ Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet
    (Sl. glasnik RS, br. 30/2012)

ZAKON

O LEKOVIMA I MEDICINSKIM SREDSTVIMA

("Sl. glasnik RS", br. 30/2010 i 107/2012)

Periodični izveštaji o bezbednosti leka

Član 159

Nosilac dozvole za lek dužan je da na zahtev dostavlja Agenciji periodične izveštaje o bezbednosti leka svakih šest meseci tokom prve dve godine od dana stavljanja leka u promet, a zatim jednom godišnje tokom naredne dve godine.

Protekom roka iz stava 1. ovog člana nosilac dozvole dostavlja Agenciji periodični izveštaj u trogodišnjim intervalima ili odmah po dobijanju informacije o svim neželjenim reakcijama na lek.

Periodični izveštaj o bezbednosti leka mora da sadrži i stručnu procenu odnosa rizika i koristi određenog leka.

Nosilac dozvole za lek dužan je da prilikom prijavljivanja neželjenih reakcija na lek koristi međunarodno utvrđenu medicinsku terminologiju.

PRAVILNIK

O NAČINU PRIJAVLJIVANJA, PRIKUPLJANJA I PRAĆENJA NEŽELJENIH REAKCIJA NA LEKOVE

("Sl. glasnik RS", br. 64/2011, 75/2017)

9. Periodični izveštaj o bezbednosti leka

Član 24

Nosilac dozvole za lek dužan je da obavesti Agenciju o danu stavljanja leka u promet.

Nosilac dozvole za lek dužan je da na zahtev dostavlja Agenciji PSUR svakih šest meseci tokom prve dve godine od dana stavljanja leka u promet, a zatim jednom godišnje tokom naredne dve godine.

Protekom roka iz stava 2. ovog člana nosilac dozvole dostavlja Agenciji PSUR u trogodišnjim intervalima ili odmah po dobijanju informacije o svim neželjenim reakcijama na lek.

PSUR mora da sadrži i stručnu procenu odnosa rizika i koristi određenog leka.

PSUR se predaje Agenciji najkasnije 60 dana od dana isteka roka na koji se odnosi.

Sadržaj PSUR-a dat je u Prilogu 3. koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 25

Na osnovu procene dostavljene dokumentacije prilikom izdavanja dozvole za lek, Agencija određuje periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a.

U cilju harmonizacije periodičnosti i rokova dostavljanja PSUR-a u Evropskoj uniji ili zemlji proizvođača leka i na osnovu procene bezbednosnog profila leka, Agencija može da izmeni periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a iz člana 24. stav 2. ovog pravilnika, posle dobijanja dozvole za lek.

Agencija može da izmeni periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a i na zahtev nosioca dozvole za lek.

Periodičnost PSUR-a ne može biti duža od tri godine.

Član 45

Ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek ispoljene u toku kliničkog ispitivanja leka, koje su fatalne ili ugrožavaju život, sponzor prijavljuje Agenciji odmah, a najkasnije sedam dana od dana kada je sponzor došao do prvog saznanja (inicijalna prijava).

Sponzor dostavlja Agenciji dodatne informacije za prijavu iz stava 1. ovog člana *(follow-up)*, najkasnije u roku od osam dana od dana dostavljanja prve, odnosno inicijalne prijave iz stava 1. ovog člana.

Prijave ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek koje nisu fatalne i ne ugrožavaju život sponzor dostavlja Agenciji najkasnije u roku od 15 dana od dana kada je sponzor prvi put obavešten o ovoj neželjenoj reakciji (inicijalna prijava), a zatim dostavlja narednu prijavu čim dodatne informacije budu dostupne *(follow-up)*.

Sponzor dostavlja Agenciji jednom godišnje periodični izveštaj o svim neželjenim reakcijama ispoljenim u toku kliničkog ispitivanja leka, a nakon završetka ispitivanja završni izveštaj o bezbednosti ispitivanog leka.

Sadržaj Godišnjeg izveštaja o bezbednosti *(Annual Safety Report)* dat je u Prilogu 6. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

PRAVILNIK

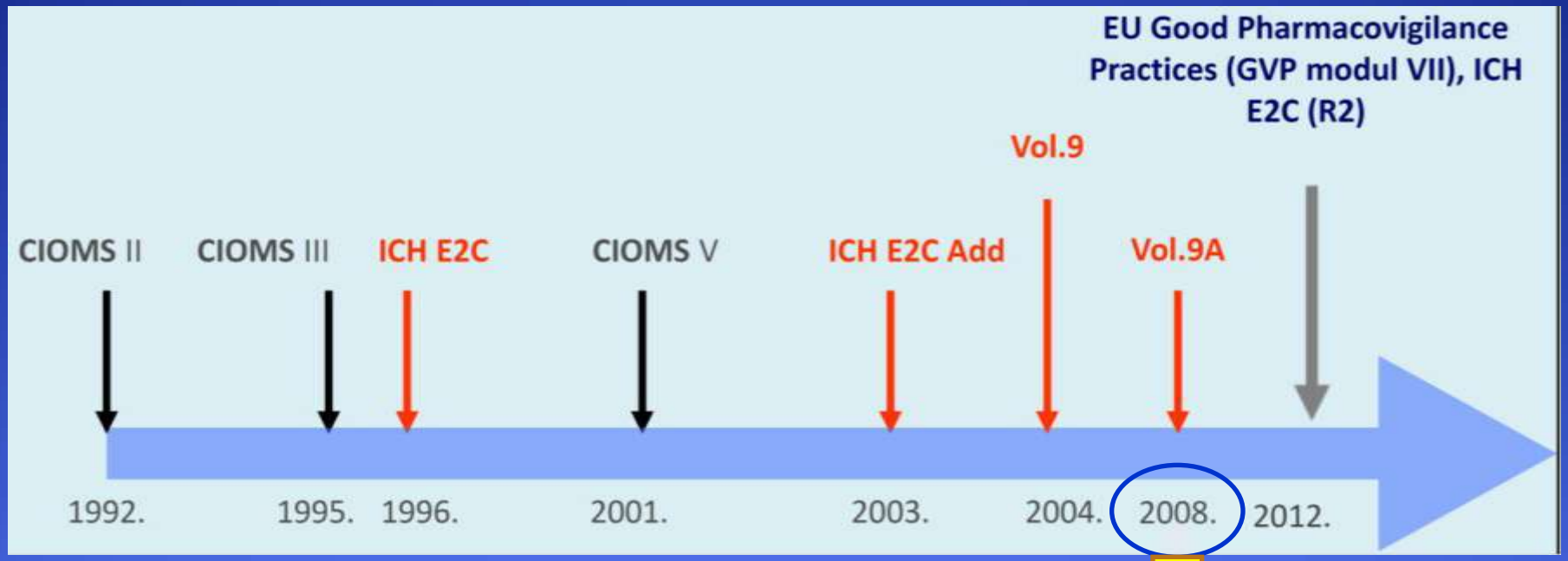
O SADRŽAJU ZAHTEVA I DOKUMENTACIJE, KAO I NAČINU DOBIJANJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

("Sl. glasnik RS", br. 30/2012)

Član 47

Periodični izveštaj o bezbednosti veterinarskog leka (PSUR) iz člana 44. stav 1. tačka e) ovog pravilnika sadrži sledeće podatke: uvod, poslednji odobreni sažetak karakteristika leka, preduzete mere iz razloga bezbednosti od strane nadležnih organa u zemljama u kojima je izdata dozvola ili od strane nosilaca dozvole, obim prisustva na tržištu, podatke o nosiocu dozvole i podatke o leku, pojedinačne slučajeve, tabelarni prikaz liste pojedinačnih slučajeva, izveštaj o prijavama neželjenih reakcija, objavljene izveštaje o neželjenim reakcijama, procenu ukupnih podataka o bezbednosti i zabeležene neželjene reakcije kod ljudi u vezi sa upotrebom leka koji se koristi u veterinarskoj medicini, poslednje podatke i zaključak.

EVOLUCIJA PSUR DOKUMENTA U E.U.



važeća regulativa u Srbiji

Modifikovana definicija PSUR-a:

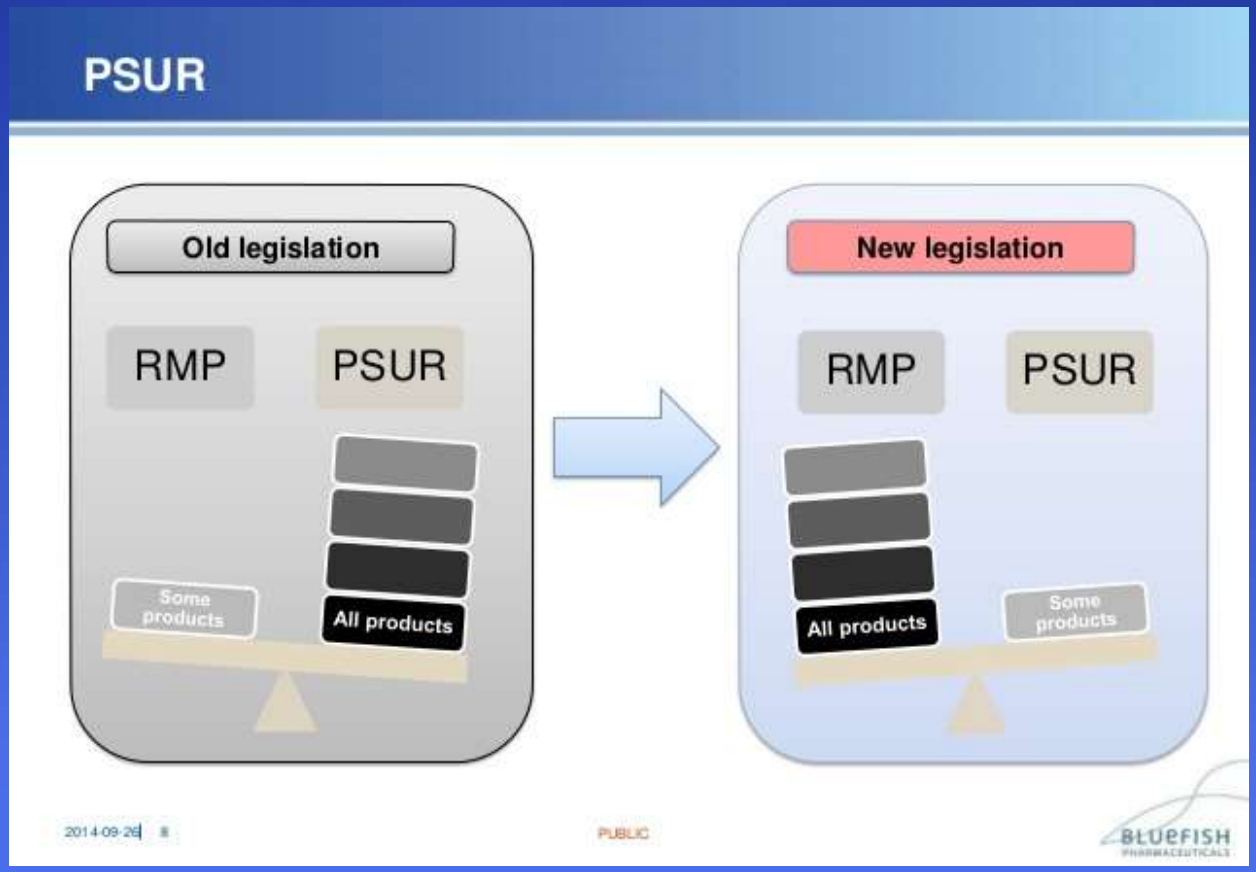
periodični izveštaj o proceni koristi i rizika

(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – PBRER)

Zbog toga se u novom formatu PSUR-a nalaze i informacije o:

- proceni efikasnosti leka
- proceni odnosa koristi i rizika za svaku indikaciju

TENDENCIJE NOVE DOKUMENTACIJE



PLAN UPRAVLJANJA RIZIKOM

Risk Management Plan - RMP

Od 2000-te godine jača inicijativa da se aktivnosti postmarketinškog praćenja leka bolje i ranije isplaniraju tj. pre izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet.

- 2004. godine donete smernice za planiranje aktivnosti farmakovigilance (*Pharmacovigilance Planning - ICH E2E*).
- 2005. godine u zemljama EU uvodi se obaveza da registraciona dokumentacija sadrži detaljan opis **sistema upravljanja rizikom.**

Sistem upravljanja rizikom jeste skup aktivnosti i intervencijskih mera u farmakovigilanci koje treba da obezbede identifikaciju, karakterizaciju, prevenciju ili minimizaciju rizika pri primeni lekova, kao i procenu efikasnosti tih aktivnosti i mera.

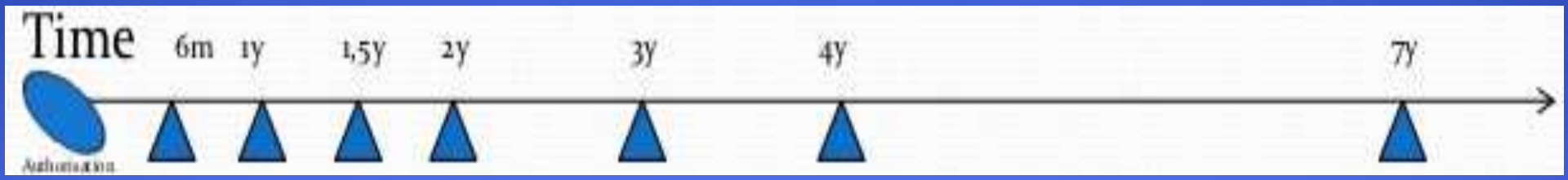
Detaljan opis sistema upravljanja rizikom podnosi se u formi

Plana upravljanja rizikom *(Risk Management Plan, RMP).*

PSUR je dokument koji nosilac dozvole za lek dostavlja ALIMS-u:

- prilikom izdavanja prve dozvole
  (poslednji PSUR ili izjava kojom se obrazlaže nedostavljanje PSURA)
- prilikom obnove dozvole za lek

Redovna dinamika - na svakih 6 meseci prve dve godine nakon stavljanja leka u promet, potom 1 godišnje u naredne 2 godine, a zatim na svake 3 godine.



<u>Periodičnost PSUR-a ne može biti duža od tri godine!</u>

ALIMS može da izmeni periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a u cilju harmonizacije sa EU.

Dostavljanje PSUR dokumenta ALIMS-u

- PSUR se predaje preko pisarnice ALIMS-a
- Samo u elektronskoj verziji (na CD-u)
- Uz propratno pismo naslovljeno na Nacionalni centar za farmakovigilancu
- Uz poslednju verziju RMP-a (ukoliko se za dati lek zahteva RMP)

PROPRATNO PISMO

- **Lek:**
  ime leka, INN
- **Farmaceutski oblici i jačine:**
- **Broj rešenja:**
- **Izveštajni period:**
  vremenski period koji obuhvata PSUR
- **Plan upravljanja rizikom (RMP):**
  ako se zahteva RMP dokument
  - Navesti sve važne razlike između poslednjeg sažetka karakteristika leka i dostavljenog PSUR-a.

CD sa PSUR-om + propratno pismo + RMP (ako se zahteva)

Mesto:
Datum:

Ime i prezime odgovornog lica za farmakovigilancu:
Potpis:

SADRŽAJ PSUR-a

(Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove)

1.UVOD

(sa osnovnim podacima o leku)

2. REGISTRACIONI STATUS LEKA U SVETU

(spisak zemalja u kojima je registrovan)

3. PREGLED MERA PREDUZETIH IZ BEZBEDNOSNIH RAZLOGA

(odbijanje zahteva za izdavanje/obnovu dozvole za lek, oduzimanje dozvole, povlačenje leka iz prometa, promena doziranja, indikacionog područja, prosleđivanje pisma zdravstvenim radnicima itd)

4.PROMENE U REFERENTNOM DOKUMENTU (SŽK) O LEKU

(nove kontraindikacije, upozorenja, neželjena dejstva i drugo)

Aktuelni referentni dokument – SŽK se obavezno prilaže u aneksu PSUR-a.

5. OBIM PRISUSTVA NA TRŽIŠTU

U periodu za koji se odnosi PSUR prodato je _____ leka (sva pakovanja).

6. PRIKAZ INDIVIDUALNIH SLUČAJEVA NEŽELJENIH REAKCIJA (NR)

ukupan broj slučajeva NR, tabelarni prikaz NR, razvrstavanje prema izvoru prijave, ozbiljnosti, očekivanosti i dr. Posebno se opisuju slučajevi koji se izdvoje kao značajni npr. ozbiljni i neočekivani.

7.PRIKAZ STUDIJA

sažete informacije o rezultatima studija publikovanih u literaturiu; studijama značajnim za bezbednost leka koje je kompanija sprovela.

8.OSTALE INFORMACIJE

izostanak efikasnosti leka, informacije koje se odnose na Plan upravljanja rizikom (RMP), procena odnosa koristi i rizika

9. PROCENA UKUPNE BEZBEDNOSTI LEKA

da li su identifikovani novi rizici i kakve se mere predlažu, analiza ranije utvrđenih NR, da li je izmenjen karakter ili učestalost očekivanih reakcija, analizirani slučajevi interakcija leka, predoziranja, zloupotrebe, medicinskih grešaka

10. NEŽELJENE REAKCIJE KOD LJUDI U VEZI SA UPOTREBOM LEKA KOJI SE KORISTI U VETERINARSKOJ MEDICINI

profesionalna ekspozicija dr vet med,
rezidue lekova u namirnicama animalnog porekla

11. PODACI O NOSIOCU DOZVOLE I PODACI O LEKU

12. ZAKLJUČAK

da li se bezbednost primene leka menjala (da li su podaci o bezbednosti leka u skladu sa važećim SKL) i
specifične mere koje treba preduzeti (ako se bezbednost menjala)

1	**Uvod**	Sažeti prikaz leka: – Osnovni podaci o preparatu za koji se podnosi PSUR: naziv preparata, farmaceutski oblik, aktivna supstanca, jačine, pakovanja – Indikacije za primenu – Ciljna vrsta životinja – Datum i broj važeće dozvole – Vremenski period za koji se podnosi PSUR
2	**Registracioni status leka u svetu**	– Spisak zemalja u kojima je lek registrovan – EBD (European birth date) – datum odobrenja leka za jednu ili više zemalja EU ili – IBD (International birth date) - datum odobrenja leka u bilo kojoj zemlji u svetu

3	**Pregled mera preduzetih iz bezbednosnih razloga**	Navode se datum i razlozi preduzetih mera (restrikcija distribucije, odnosno povlačenje leka iz prometa, promene doziranja, indikacionog područja, populacije kojoj je lek namenjen ili formulacije leka i druge bezbednosne mere). – ako takvih mera nije bilo – Proizvođač navodi da nije bilo preduzetih mera iz bezbednosnih razloga u periodu za koji se dostavlja PSUR.
4	**Promene u referentnom dokumentu o leku**	Navode se sve promene u referentnom dokumentu proizvođača (Sažetak karakteristika leka) koje se odnose na: –nove kontraindikacije, –upozorenja, –neželjene reakcije i drugo. Aktuelni referentni dokument (Sažetak karakteristika leka) se obavezno prilaže u aneksu PSUR-a.

5	**Obim prisustva na tržištu**	U periodu za koji se odnosi PSUR prodato je _____ leka (sva pakovanja).
6	**Prikaz individualnih slučajeva neželjenih reakcija (NR)**	- ukupan broj slučajeva NR, - tabelarni prikaz NR razvrstanih prema izvoru prijave, ozbiljnosti, očekivanosti i dr. - posebno se opisuju slučajevi koji se izdvajaju kao značajni npr. ozbiljni i neočekivani.
7	**Prikaz studija**	- sažeti podaci o studijama značajnim za bezbednost leka koje kompanija sprovodi - rezultati studija koji su publikovani u literaturi

8	**Ostale informacije**	- izostanak efikasnosti leka, - informacije koje se odnose na Plan upravljanja rizikom (RMP), - procena odnosa koristi i rizika
9	**Procena ukupne bezbednosti leka**	- da li su identifikovani novi rizici i kakve se mere predlažu, - analiza ranije utvrđenih NR - da li je izmenjen karakter ili učestalost očekivanih reakcija, - analizirani slučajevi interakcija leka, predoziranja, zloupotrebe, medicinskih grešaka

10	**Neželjene reakcije kod ljudi u vezi sa upotrebom leka koji se koristi u veterinarskoj medicini**	-profesionalna ekspozicija dr vet med -rezidue lekova u namirnicama animalnog porekla
11	**Podaci o nosiocu dozvole i podaci o leku**	
12	**Zaključak**	- da li se bezbednost primene leka menjala (da li su podaci o bezbednosti leka u skladu sa važećim SKL) - specifične mere koje treba preduzeti (ako se bezbednost menjala)

Preduslov za dalje usaglašavanje zahteva u oblasti farmakovigilance sa zahtevima EU je izmena regulatornog okvira u RS.