

PRAVILNIK O NAČINU PRIJAVLJIVANJA, PRIKUPLJANJA I PRAĆENJA NEŽELJENIH REAKCIJA NA LIJEKOVE BOSNE I HERCEGOVINE

("Sl. glasnik BiH", br. 58/2012)

DIO PRVI - UVODNI DIO

Član 1

(Predmet Pravilnika)

Ovim pravilnikom se određuje način prijavljivanja, prikupljanja i ocjenjivanja neželjenih reakcija na lijekove koji se primjenjuju u humanoj medicini (u daljem tekstu: farmakovigilanca), način sprovođenja odgovarajućih mjera s ciljem smanjivanja rizika i obaveze učesnika u sistemu.

Član 2

(Definicije)

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku, a koji nisu definisani Zakonom o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08) - u daljem tekstu: Zakon, imaju sljedeće značenje:

- a) **Neželjeno dejstvo lijeka** je svaka štetna i nenamjerno izazvana reakcija koja se može pojaviti pri terapijskoj dozi lijeka;
- b) **Ozbiljno neželjeno dejstvo lijeka** je štetna i nenamjerno izazvana reakcija na lijek koja ima za posljedicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, invalidnost, bolničko liječenje (ako prije toga nije bilo potrebno), produžetak bolničkog liječenja ili kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven rođenjem;
- c) **Neočekivano neželjeno dejstvo lijeka** je ono dejstvo lijeka čija priroda, težina ili ishod nisu poznati, odnosno nisu opisani u sažetku karakteristika lijeka, odnosno u ključnim bezbjednosnim podacima koje sadrži kompanija (CCSI -Company Core Safety Information);
- d) **Neželjeni događaj** je neželjeno iskustvo koje se dogodilo u periodu primjene lijeka i za koje uzročno-posljedična veza sa primjenom lijeka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo predstavlja bilo koji nenamjeravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primjenom lijeka;
- e) **Ozbiljni neželjeni događaj** je neželjeni događaj koji ima za posljedicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, invalidnost, bolničko liječenje, produžetak postojećeg bolničkog liječenja, kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju ili zahtjeva intervencijske mjere u cilju sprečavanja navedenih posljedica;

- f) **Interakcija** je promjena farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih svojstava lijeka uzrokovana istovremenom primjenom drugog lijeka, hrane, ili neke druge supstance;
- g) **Suspektan lijek** je lijek za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju ili interakciju;
- h) **Periodični izveštaj o bezbjednosti lijeka** (u daljem tekstu: PSUR) je dokument koji sadrži informacije o bezbjednosti lijeka, odnosno neželjenim reakcijama na lijek, kao i podatke o obimu izloženosti pacijenata lijeku, koji su prikupljeni u propisanom vremenskom periodu radi periodične procjene bezbjednosti lijeka i predlaganja promjena uslova iz dozvole;
- i) **Zloupotreba lijeka** je stalna ili povremena, namjerna prekomjerna upotreba lijeka praćena štetnim fizičkim ili psihofizičkim efektima;
- j) **Neodobrena (nepravilna, off-label) primjena lijeka** je primjena koja nije u skladu sa primjenom navedenom u važećem sažetku karakteristika lijeka;
- k) **Spontano prijavljivanje** podrazumijeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove u prometu, koje su se ispoljile u toku liječenja pacijenata. Spontano prijavljivanje vrše zdravstvene ustanove ili zdravstveni radnici;
- l) **Obavezno prijavljivanje** podrazumijeva prijavljivanje ozbiljnih neželjenih reakcija na lijek ispoljenih u periodu poslije dobijanja dozvole. Obavezno prijavljivanje vrši nosilac dozvole;
- m) **Novi lijek** je lijek koji je u upotrebi manje od pet godina, odnosno lijek koji je u dužoj upotrebi, ali sa novim načinom primjene ili novom indikacijom;
- n) **Risk management system (RMS)** je sistem upravljanja rizikom koji obuhvata farmakovigilantne aktivnosti i intervencije koje identificiraju, karakteriziraju, sprečavaju i minimalizuju rizike povezane sa lijekovima, uključujući i ocjenu rezultata tih intervencija;
- o) **Risk management plan (RMP)** je plan upravljanja rizikom koji predstavlja detaljan opis sistema upravljanja rizikom.

DIO DRUGI - FARMAKOVIGILANCA LIJEKOVA

Član 3

(Nadležnost Agencije)

Radi zaštite zdravlja stanovništva Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH (u daljem tekstu: Agencija) uspostavlja i održava sistem farmakovigilance koji joj omogućava uvid u nove podatke o bezbjednosti lijekova i medicinskih sredstava i preduzimanje odgovarajućih mjera u periodu trajanja dozvole za stavljanje lijeka u promet ili kliničkog ispitivanja lijeka.

Član 4

(Poslovi farmakovigilance)

(1) Agencija u svrhu uspostavljanja i održavanja sistema farmakovigilance i zaštite zdravlja stanovništva vrši sljedeće poslove:

- a) prikuplja, obrađuje i procjenjuje podatke o neželjenim događajima vezanim za primjenu lijekova, upotrijebljenim u skladu sa uputstvima, a koje dobija od proizvođača ili nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet, od zdravstvenih radnika, od pacijenata, iz literature ili drugih izvora kao što su druge agencije, ustanove, organizacije itd.;
- b) prikuplja, obrađuje i procjenjuje periodične izvještaje o bezbjednosti lijekova koje dobija od nosioca odobrenja za plasiranje lijeka na tržište;
- c) prikuplja, obrađuje i procjenjuje podatke iz postmarketinških kliničkih ispitivanja lijeka koje sponzorise proizvođač ili nosilac stavljanje lijeka u promet, a koje dobija od nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- d) prikuplja, obrađuje i procjenjuje podatke o nepravilnoj upotrebi, o neefikasnosti lijekova, o krivotvorenim lijekovima i ostale podatke važne za bezbjednu upotrebu lijekova i ocjenu odnosa koristi i rizika;
- e) obavještava nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet o svim ozbiljnim neželjenim dejstvima lijekova koje dobija iz drugih izvora, najkasnije 15 dana od datuma podnošenja prijave;
- f) podstiče zdravstvene radnike da prijavljuju neželjena dejstva lijekova i neželjene događaje vezane za primjenu lijekova ili sumnju na njih;
- g) obavještava javnost o bezbjednosti lijekova;
- h) uspostavlja i ažurira bazu podataka o prijavljenim neželjenim događajima na lijekove;
- i) provjerava dejstvo sistema PhV kod nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet.

(2) Na osnovu prikupljenih podataka i izvještaja iz stava (1) ovoga člana, Agencija:

- a) ocjenjuje uzročno-posljedične veze između primjenjenog uzimanja lijeka i neželjenog dejstva ili događaja na osnovu dobijenih podataka;
- b) preduzima potrebne mjere radi zaštite zdravlja;
- c) izdaje detaljna uputstva o načinu komunikacije u okviru sistema farmakovigilance.

Član 5

(Mjere zaštite zdravlja stanovništva)

(1) Mjere zaštite zdravlja stanovništva iz člana 4. stava (2) tačke c), a na osnovu podataka o bezbjednosti lijekova dobijenih od proizvođača ili nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet, od zdravstvenih stručnjaka, od pacijenata, iz literature ili iz drugih izvora i na osnovu ocjene odnosa između koristi i rizika, odnose se na:

- a) oduzimanje dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- b) privremeno oduzimanje dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- c) zabranu prodaje ili povlačenje iz prometa određene serije lijeka;
- d) izmjene i dopune dozvole za stavljanje lijeka u promet.

(2) U slučaju potrebe, Agencija izuzetno može objaviti preduzete mjere iz stava (1) ovog člana u sredstvima javnog informisanja u cilju zaštite zdravlja stanovništva.

(3) Obavješćavanje zdravstvenih radnika o bezbjednim informacijama (pismo zdravstvenim radnicima i slično), ubraja se u mjere zaštite zdravlja stanovništva.

GLAVA I - Obaveze nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

Član 6

(Odgovornost za farmakovigilancu)

(1) Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet je odgovoran za farmakovigilancu lijeka za koji ima dozvolu za stavljanje lijeka u promet.

(2) Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet imenuje odgovorno lice za farmakovigilancu sa sjedištem u Bosni i Hercegovini u skladu sa članom 32. Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08) - u daljem tekstu: Zakon, i njegovo ime pismeno saopšava Agenciji.

(3) Lice iz stava (2) ovog člana mora imati omogućen stalni kontakt sa doktorom.

Član 7

(Poslovi odgovornog lica za farmakovigilancu)

Odgovorno lice za farmakovigilancu iz člana 6. stav (2) ovog pravilnika vrši sljedeće poslove:

a) uspostavlja, organizira i održava sistem prikupljanja, obrade, procjene i čuvanja podataka o svim neželjenim reakcijama na lijek i događajima u vezi s primjenom lijeka ili sumnji na njih, koji su bili prijavljeni proizvođaču, nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet, licima koja vrše promociju lijekova ili koji su dobijeni iz objavljene literature bez obzira na geografsko porijeklo izvora podataka;

b) šalje Agenciji podatke o svakom ozbiljnom neželjenom dejstvu lijeka ili sumnji na njega, koje dobije od zdravstvenih radnika sa teritorije Bosne i Hercegovine, na obrascu prijave o neželjenom dejstvu lijeka, koji je u prilogu ovog pravilnika i čini njegov sastavni dio i to najkasnije 15 dana od podnošenja prijave;

c) šalje Agenciji podatke o svakom neočekivanom ozbiljnom neželjenom dejstvu lijeka ili sumnji na njega, koje dobija od zdravstvenih radnika sa teritorije Bosne i Hercegovine, na

obrascu prijave o neželjenom dejstvu lijeka, koji je u prilogu ovog pravilnika i čini njegov sastavni dio i to najkasnije jedan dan od dana podnošenja prijave;

d) obavještava Agenciju u pismenoj formi o svakom ozbiljnom neželjenom i neočekivanom dejstvu lijeka, koje dobije izvan teritorija Bosne i Hercegovine, najkasnije 15 dana od podnošenja prijave, i to na obrascu na kojem je informacija primljena;

e) obavještava Agenciju u pismenoj formi o svim ostalim neželjenim dejstvima lijeka, događajima u svezi s uzimanjem lijeka ili sumnjama na njih, bez obzira na geografsko porijeklo ili izvor podataka i to u okviru periodičnih izvještaja o bezbjednosti lijeka;

f) obavještava Agenciju o prikupljenim podacima o bezbjednosti lijeka koji su dobijeni postmarketinškim ispitivanjima koje sponzorise proizvođač ili nosilac dozvole o stavljanju lijeka u promet i to u okviru periodičnih izvještaja o bezbjednosti lijeka;

g) obavještava Agenciju o ocjeni farmakovigilantnih podataka u periodu poslije dobijanja dozvole o stavljanju lijeka u promet koji su od značaja za ocjenu odnosa koristi i rizika i obuhvataju nova naučno-tehnička saznanja i to u okviru periodičnih izvještaja o bezbjednosti lijeka;

h) predlaže Agenciji aktivnosti koje treba sprovesti na osnovu ukupne ocjene farmakovigilantnih podataka i ostalih podataka koji su potrebni za zaštitu zdravlja i to u okviru periodičnih izvještaja o bezbjednosti lijeka;

i) obezbjeđuje potpune i blagovremene odgovore na sva pitanja Agencije ili šalje Agenciji sve informacije vezane za procjenu odnosa koristi i rizika kod primjene lijeka, kao i informacije o izloženosti populacije određenom lijeku na teritoriji Bosne i Hercegovine;

j) nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet obavezan je da izradi dokument pod nazivom Opis farmakovigilancijskog sistema i Plana upravljanja rizicima (Risk management plan), predati ga Agenciji na ocjenu i prihvaćanje (u postupku davanja/obnove/izmjene dozvole). Nosilac dozvole, čiji je proizvođač izvan Bosne i Hercegovine, predaje dokument koji treba da sadrži opis globalnog farmakovigilancijskog sistema koji je izradio proizvođač i opis lokalnog farmakovigilancijskog sistema nosioca dozvole u Bosni i Hercegovini.

Član 8

(Obavještavanje Agencije o ozbiljnom neželjenom dejstvu lijeka)

(1) Odgovorno lice iz člana 6. stav (2) ovog pravilnika hitno obavještava Agenciju u pismenoj formi o svakom ozbiljnom neželjenom dejstvu lijeka, koje zahtijeva brzo reagovanje u cilju zaštite zdravlja, bez obzira na geografsko porijeklo i izvor podataka i predlaže mjere koje je potrebno preduzeti.

(2) Ako od Agencije ne dobije odgovor u roku od 24 časa, predložene mjere se smatraju prihvaćenim.

(3) Podatke iz stava (1) i (2) ovog člana odgovorno lice šalje na obrascu na kojem je informacija bila dostavljena nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet, uz prateće pismo u kome se navodi problem i obrazlažu predložene hitne mjere.

(4) Hitne bezbjednosne mjere iz stava (1) ovog člana preduzimaju se kada postoji promjena u odnosu koristi i rizika po zdravlje koja zahtijeva značajne promjene u statusu lijeka, a koje se odnose na:

- a) povlačenje lijeka sa tržišta;
- b) promjene u sažetku karakteristika lijeka, i to uvođenje nove kontraindikacije, upozorenja ili mjere opreza, smanjenje preporučene doze, restrikcija indikacije;
- c) obavještanje zdravstvenih radnika i pacijenata o novootkrivenom riziku pri primjeni lijeka, i to bez odlaganja.

Član 9

(Dostavljanje periodičnog i redovnog izvještaja o bezbjednosti lijeka)

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet dostavlja Agenciji periodični izvještaj o bezbjednosti lijeka na njen zahtjev ili u obliku redovnih izvještaja. Ako se periodični izvještaj o bezbjednosti lijeka predaje na osnovu posebnog zahtjeva Agencije, ono sadrži izvještaje za period od zadnjeg izvještaja do dana zahtjeva. Ako se periodični izvještaj o bezbjednosti lijeka predaje Agenciji kao redovni izvještaj, onda se on priprema po sljedećoj dinamici: dvaput godišnje za vrijeme prve dvije godine od prve dozvole za stavljanje lijeka u promet, jedanput godišnje za vrijeme naredne dvije godine i jednom u trogodišnjem periodu za vrijeme trajanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, ili kada to zahtijeva Agencija. Za lijekove sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet u državama članicama EU, prihvata se periodičnost podnošenja, u skladu s usvojenom dinamikom izrade, rođendan PSUR-a. Izvještaj obuhvata prijave prikupljene do 60 dana od datuma izvještaja.

Član 10

(Sadržaj periodičnog izvještaja o bezbjednosti lijeka)

Periodični izvještaj o bezbjednosti lijeka sadrži najmanje sljedeće podatke:

- a) uvod s osnovnim podacima o lijeku;
- b) podatke o statusu dozvole o stavljanju lijeka u promet na tržište izvan Bosne i Hercegovine (važeće dozvole, oduzete dozvole, različite indikacije itd.);
- c) pregled preduzetih bezbjednosnih mjera izvan Bosne i Hercegovine i u Bosni i Hercegovini koji obuhvataju datume, razloge i vrstu preduzetih mjera (oduzimanje dozvole, restrikcije, zabrane kliničkih ispitivanja, varijacije, urgentne mjere i sl.);
- d) promjene koje se odnose na podatke o bezbjednosti lijeka kao što su npr. nove kontraindikacije, mjere opreza, upozorenja, neželjena dejstva, interakcije itd.;
- e) podatke o obimu prodaje lijeka u Bosni i Hercegovini i van Bosne i Hercegovine, odnosno o obimu izlaganja pacijenata lijeku;

f) podatke o pojedinačnim slučajevima teških neželjenih dejstava lijeka za vrijeme kliničkog ispitivanja, prometa lijeka ili iz literature, bez obzira na izvor informacija, s analizom podataka nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet;

g) nove informacije o bezbjednosti lijeka koje proizilaze iz dodatnih toksikoloških, predkliničkih i kliničkih ispitivanja, podatke o tim ispitivanjima i njihovim ciljevima;

h) zbirne podatke o ostalim neželjenim dejstvima lijekova s tabelarnim pregledom;

i) sveukupnu procjenu bezbjednosti lijeka sa kritičkim mišljenjem, ocjenu odnosa koristi i rizika kao i ocjenu postmarketinškog iskustva u odnosu na rezime karakteristika lijeka (posebno je potrebno navesti još neregistrovane toksične efekte, povećanje učestalosti već poznatih neželjenih dejstava, interakcije s drugim lijekovima, predoziranje i njegovo liječenje, zloroptrebu lijeka i zavisnost, iskustvo s upotrebom u trudnoći i dojenju, efekte pri dugotrajnoj upotrebi, bezbjednost lijeka za rizične grupe pacijenata i sl.);

j) ostale dodatne informacije dostupne nakon datuma izvještaja;

k) zaključak u kome je potrebno posebno istaći koji podaci o bezbjednosti mijenjaju naša dosadašnja iskustva sa lijekom, i koje mjere treba preduzeti i zašto;

l) PSUR u prilogu treba da sadrži poslednju verziju referentnog dokumenta proizvođača o lijeku (sažetak karakteristika lijeka, uputstvo za pacijenta);

m) ako u zaključku PSUR-a, nosilac dozvole navede da su potrebne određene izmjene i dopune u sažetku karakteristika lijeka i uputstvu za pacijenta, u što kraćem roku treba podnijeti zahtjev za izmjenu ili dopunu dozvole.

Uz predmetni zaključak PSUR-a nosilac dozvole istovremeno podnosi i propratno pismo u kome navodi da će postupak varijacije pokrenuti odmah po ispunjavanju formalnih kriterijuma za podnošenje zahtjeva za izmjenu.

Član 11

(Obavješćavanje od strane zdravstvenih radnika o neželjenim dejstvima lijeka)

(1) Proizvođači lijekova, zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici (lica sa završenim medicinskim, farmaceutskim ili stomatološkim fakultetom, zdravstveni tehničari, medicinske sestre) obavezni su Agenciji prijaviti svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka.

(2) Podaci o izvještaču o sumnji na neželjeno dejstvo lijeka, kao i podaci o pacijentima, smatraju se poslovnom tajnom i Agencija ih koristi samo za potrebe farmakovigilance i čuvanja zdravlja stanovništva.

Član 12

(Izdavanje stručno-metodoloških uputstava vezanih za farmakovigilancu)

(1) Agencija izdaje stručno-metodološka uputstva o organizaciji i sistemu komunikacija u vezi s farmakovigilancom.

(2) Agencija vodi registar odgovornih lica za farmakovigilancu.

GLAVA II - Postupak po prijemu prijave neželjenog događaja/reakcije i reagiranje na njih

Član 13

(Postupak prijave neželjenog događaja)

(1) Po prijemu prijave neželjenog događaja u vezi sa primjenom lijeka (u daljem tekstu: prijava) Agencija treba uraditi sljedeće:

- a) kontaktirati podnosioca prijave (doktora, farmaceuta, stomatologa) ukoliko je primjenjivo;
- b) tražiti neophodne informacije o lijeku (broj serije, rok upotrebe) ukoliko ovi podaci nisu već prisutni na prijavi;
- c) kontaktirati odgovorno lice za farmakovigilancu imenovano od strane nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet i proslijediti mu informaciju o prijavljenom neželjenom događaju u vezi s primjenom lijeka.

(2) Ukoliko se radi o ozbiljnom neželjenom dejstvu lijeka, koje zahtijeva brzo reagovanje u cilju zaštite zdravlja, Agencija treba odreagovati u skladu s mjerama koje predlaže nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet i koje postaju važeće ukoliko Agencija u roku od 24 časa ne da primjedbe/dopune prijedlogu.

(3) Agencija na osnovu dostavljenih podataka i podataka dostupnih iz literature, vrši procjenu stepena uzročno-posljedične veze između ozbiljnog neželjenog događaja i primjene lijeka i to:

- a) *ne postoji* - kategorija primjenjiva na pojave neželjenih događaja za koje se smatra jasno i nesumnjivo da su uzrokovani drugim razlozima, kao što je bolest, okolina i slično;
- b) *nije vjerovatna* - događaj ne slijedi logičan vremenski period nakon primjene lijeka, te bi mogao biti uzrokovan kliničkim stanjem bolesnika, drugom terapijom kojom je bolesnik liječen, okolinom, toksičnim faktorima, te se ne pojavljuje kada je lijek ponovno primjenjen;
- c) *moгуća* - slijedi logičan vremenski period nakon primjene lijeka ali je vjerovatnije da je uzrokovan kliničkim stanjem, drugom terapijom kojom je bolesnik liječen, okolinom, toksičnim faktorima;
- d) *vjerovatna* - slijedi logičan vremenski period i to nakon primjene lijeka, te vjerovatno ne bi mogao biti uzrokovan drugim faktorima i pojavljuje se na ponovnu primjenu lijeka i nestaje, odnosno smanjuje se po prestanku primjene;
- e) *neklasifikovano* - događaj, uključujući odstupanje laboratorijskog nalaza od normalnih vrijednosti prijavljen kao pojava neželjenog dejstva, ali podaci za procjenu nisu dovoljni ili se još ispituju;
- f) *nije moguće kategorisati* - prijava događaja sugerise pojavu neželjenog dejstva koje ne može biti procijenjeno jer su podaci nedovoljni ili kontradiktorni, te ne mogu biti dopunjeni ili potvrđeni.

(4) Agencija koristi i podatke iz PSUR-a u cilju ocjene odnosa koristi i rizika primjene lijeka.

(5) Agencija na osnovu dostavljenih podataka i podataka raspoloživih iz literature, ocjenjuje neželjeno dejstvo lijeka, kao i odnos koristi i rizika. Na osnovu ocjene odlučuje o mjerama iz člana 5. ovog pravilnika.

Član 14

(Inspekcijski nadzor)

(1) Inspektor za farmakovigilancu i materiovigilancu po potrebi ili u redovnim intervalima vrši pregled dejstva sistema farmakovigilance kod nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet.

(2) U slučaju propusta predlažu se mjere u skladu sa zakonskim odredbama.

(3) Agencija svake dvije godine vrši samokontrolu dejstva svog sistema farmakovigilance i preduzima korektivne mjere po potrebi.

(4) Agencija može za potrebe rješavanja problema na području farmakovigilance ustanoviti komisiju sastavljenu od stručnjaka na različitim područjima. Komisija ima savjetodavnu ulogu.

DIO TREĆI - PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 15

(Izmjene i dopune Pravilnika)

Izmjene i dopune ovog pravilnika vršiće se na način i po postupku za njegovo donošenje.

Član 16

(Prestanak važenja propisa)

Stupanjem na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o načinu prikupljanja i praćenja neželjenih dejstava lijekova i medicinskih sredstava ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine", broj 97/09).

Član 17

(Stupanje na snagu i objavljivanje)

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku BiH".