

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 1/ 2015 (3)

Szanowni Państwo,

W tym numerze kwartalnika przypominamy o okrągłej rocznicy ustanowienia w Wielkiej Brytanii systemu monitorowania spontanicznego, opartego na przekazywaniu zgłoszeń niepożądanych działań leków na formularzu „żółtej karty”. Parafrazując przysłowie o demokracji można powiedzieć, że system ten nie jest idealny, ale nie wymyślono innego o podobnych walorach. Od pół wieku uważany jest za najskuteczniejszy sposób wykrywania nieznanymi zagrożeniami towarzyszącymi farmakoterapii.

Przedstawiamy także zestaw pytań i odpowiedzi na tematy związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opracowane wspólnie z sekcją *Pharmacovigilance* Stowarzyszenia na rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce (www.gcpl.org.pl). Staraliśmy się rozwiązać wątpliwości dotyczące konkretnych problemów, na podstawie najczęściej zadawanych nam pytań. Mamy nadzieję, że przedstawione wyjaśnienia okażą się dla Państwa przydatne.



Grzegorz Cessak

System „żółtej karty”- przeszłość czy przyszłość?

The yellow card system - the past or the future?

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *monitorowanie spontaniczne, system żółtej karty*

Streszczenie

W artykule omówiono powstanie i funkcjonowanie systemu żółtej karty.

Key words: *spontaneous monitoring, yellow card system*

Summary

In this article 'yellow card' system origin and functioning is presented.

W roku 1963, rząd w Wielkiej Brytanii, wyciągając wnioski z tragedii talidomidowej powołał komitet mający zajmować się bezpieczeństwem stosowania leków - the Committee on Safety of Drugs, którego prezesem został Sir Derrick Dunlop. W maju 1964 roku napisał on do wszystkich brytyjskich lekarzy list, prosząc ich by zgłaszali wszystkie niekorzystne stany u swoich pacjentów, jeżeli uważają, że mogą być one skutkiem podania leku. Sir Derrick Dunlop zapewnił lekarzy o zachowaniu poufności danych i podkreślił, że przesłane przez nich informacje nigdy nie będą wykorzystane przeciwko nim np. by wyciągnąć konsekwencje z popełnionych przez nich błędów [1]. Do zgłaszania opisów przypadków opracowano specjalny formularz - „żółtą kartę”. System ten to nic innego jak monitorowanie spontaniczne - niczym niewymuszone przekazywanie informacji o zaobserwowanych reakcjach niepożądanych związanych z zastosowaną farmakoterapią.

W 2015 roku brytyjska agencja rejestracyjna Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) obchodziła 50-lecie działania „systemu żółtej karty”. Formularz do zgłaszania opisów niepożądanych działań leków opracowany został w czasach nieodległych od II wojny światowej. Żółty kolor formularza miał kojarzyć się Brytyjczykom z zagrożeniem, ponieważ tablice ostrzegawcze w Londynie w czasie wojny miały taką barwę. Od początku powołania systemu, informacje przekazywane przez lekarzy były gromadzone i analizowane pod kątem istnienia (bądź nie) związku przyczynowo-skutkowego między zastosowanym lekiem a obserwowaną niekorzystną reakcją pacjenta. Od samego początku system

nastawiony był przede wszystkim na jak najszybsze wychwycenie dotychczas nieznanymi zagrożeniami. Już wówczas opracowywano metody statystyczne do oceny przypadków. Miały one wówczas ograniczone możliwości. Obecnie dzięki rozwojowi mediów elektronicznych możliwości przetwarzania danych są nieporównywalnie większe. Organizacje międzynarodowe, agencje rejestracyjne i firmy farmaceutyczne tworzą liczne bazy danych. Opracowano wiele metod oceny związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją oraz metody statystyczne, mające na celu wytypowanie tych przypadków zgromadzonych w bazie, które mogą okazać się nowymi, dotychczas niezidentyfikowanymi reakcjami na lek. Narzędzia statystyczne pozwalają skrócić czas ich wykrycia poprzez wskazanie przypadków, które powinno się ocenić w pierwszej kolejności. Nie zmienia to jednak faktu, że każdy z nich musi ocenić wykształcony w tym kierunku specjalista, dysponujący wiedzą medyczną i farmakologiczną. Problem w analizie przypadków i kolejności dokonywania ocen poszczególnych z nich jest nieodmienny od 50 lat – zawsze istnieje niepewność czy opisany przypadek stanowi rzeczywiście nowe działanie niepożądane oraz czy nie przegapiło się takiej reakcji, upatrując jej wystąpienie w czynnikach pozalekowych. Jedyną drogą pozwalającą na weryfikację hipotez potwierdzających lub negujących istnienie związku przyczynowo-skutkowego jest pozyskanie wystarczającej ilości informacji potrzebnych do analizy każdego przypadku. Jest to niełatwe, zwłaszcza w odniesieniu do leków nowych, stosowanych w rzadkich chorobach, reakcjach ujawniających się z opóźnieniem w stosunku

do rozpoczęcia terapii. Trudność polega także na tym, że nie ma jednej, uznanej za najlepszą, metody oceny danych. Brak uniwersalnej metodologii wymusza dobieranie właściwych narzędzi do poszczególnych sytuacji, baz danych, którymi dysponujemy itd.

Ze zdobytych doświadczeń wynika, że najlepsze rezultaty daje połączenie danych z monitorowania spontanicznego z elektronicznymi bazami danych medycznych, aczkolwiek nie zawsze można w nich znaleźć informacje, których szukamy.

System żółtej karty rządzi się tymi samymi regulacjami od lat. Mimo zmieniających się przepisów i związanych z nimi wymagań na stronie MHRA nadal znajdziemy te same co przed laty wskazówki co i jak zgłaszać [2]. Szczególnym przedmiotem zainteresowania są nieodmiennie reakcje polekowe u dzieci. Wiadomo, że dzieci mogą inaczej reagować na leki niż dorośli, niejednokrotnie leki są im podawane bez przeprowadzenia badań z udziałem populacji pediatrycznej. Są leki, które mogą zaburzać rozwój dzieci, czego też nie możemy zweryfikować obserwując ich działanie u dorosłych. Problemy i możliwość pomyłki stwarza także podawanie postaci farmaceutycznych leków nie dostosowanych do potrzeb dzieci. Drugą grupą podlegającą szczególnie uważnemu monitorowaniu są osoby w podeszłym wieku, również mogące odmiennie reagować na leki w porównaniu z młodymi dorosłymi. Starsi stanowią też najliczniejszą i stale powiększającą się w warunkach europejskich grupę pacjentów. Trzecią grupą szczególnej troski są kobiety ciężarne i noworodki ekspozowane na lek w czasie ciąży. Ciągłe mamy w pamięci dzieci z wadami, urodzone przez matki stosujące w ciąży talidomid. Na szczęście nie doszło już później do podobnej tragedii.

Oprócz szczególnych populacji „pod lupą” znajdują się też niektóre grupy leków. Należą do nich leki biologiczne takie jak produkty krwiopochodne, szczepionki oraz produkty biotechnologiczne. Na drugim biegunie w stosunku do nowoczesnych leków produkowanych metodami inżynierii genetycznej znajdują się produkty roślinne. MHRA wspomina o nich ponieważ są szeroko stosowane i pacjent nie zawsze pamięta o tym, by poinformować lekarza, że je zażywa.

Dzięki systemowi żółtej karty udało się zidentyfikować wiele reakcji niepożądanych, wystarczy wspomnieć o kilku przykładach z ostatnich lat. Były to martwica kości zuchwy związanej z podawaniem denosumabu, zagrażające życiu przypadkowe przyklejenie lub połknięcie przez dzieci systemu trans-

dermalnego z fentanylem, interakcja preparatów dziurawca ze środkami antykoncepcyjnymi, zespół wiotkiej tęczówki widoczny w czasie operacji usuwania zaćmy u pacjentów leczonych risperidonem lub paliperidonem, wypadanie włosów przy stosowaniu środka antykoncepcyjnego Jasmin, interakcja amlodipiny z sokiem grapefruitowym, czy warfaryny z sokiem żurawinowym oraz wiele innych.

Obecnie wszystkie opisy przypadków wprowadzane są do bazy danych i podlegają w pierwszej kolejności analizie statystycznej w celu wytypowania potencjalnych sygnałów (nowych informacji o możliwym związku przyczynowo-skutkowym między lekiem a reakcją, w przypadku gdy zależność ta nie była znana lub była niedostatecznie udokumentowana). Zwykle w celu zidentyfikowania sygnału potrzebny jest więcej niż jeden opisany przypadek działania niepożądanego, ale zależy to też od jakości i kompletności dostępnych informacji. Sygnał nie jest jednoznaczny z potwierdzeniem związku przyczynowo-skutkowego i wymaga dalszych obserwacji.

Co miesiąc dokonuje się przeszukania bazy w celu wytypowania par: lek-reakcja niepożądana występujących z większą częstością na tle wszystkich przypadków w bazie. Takie przypadki zidentyfikowane narzędziami statystycznymi podlegają ocenie merytorycznej przez grupy naukowców, lekarzy i farmaceutów. Eksperti analizując prawdopodobieństwo istnienia zależności działania niepożądanego z przyjmowanym lekiem starają się znaleźć czynniki ryzyka wpływające na powstanie reakcji, takie jak wiek, współtowarzyszące choroby, uwarunkowania genetyczne itd. Po wykryciu nowego sygnału ocenia się czy zmienia on spojrzenie na profil bezpieczeństwa leku, czy biorąc pod uwagę nową reakcję, lek jest bezpieczniejszy czy mniej bezpieczny w porównaniu do innych preparatów stosowanych w tej samej jednostce chorobowej.

Kolejnym krokiem jest stwierdzenie wagi (istotności) nowo odkrytej reakcji niepożądanego, czy np. jest ona ciężka i często może wymagać leczenia szpitalnego, czy wpływa na jakość życia chorego itd. Konsekwencją poznania nowej reakcji jest podjęcie decyzji czy wymaga ona wdrożenia jakiś kroków minimalizujących ryzyko – o ile jest to w ogóle możliwe. Chodzi tutaj o uaktualnienie informacji o leku kierowanej do pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej, w tym dodanie przeciwwskazań, ostrzeżeń, zmiany dawkowania, a także w niektórych przypadkach zmiany kategorii dostępności, a w skrajnych okolicznościach wycofania leku.

W podejmowanych działaniach kluczowy jest czas potrzebny na rozpoznanie zagrożenia. Analizując związek przyczynowo-skutkowy między lekiem a reakcją zawsze poruszamy się w obszarze niepewności. W pewnym momencie trzeba podjąć decyzję czy zgromadzone dowody na istnienie związku przyczynowo-skutkowego są wystarczające do podjęcia działań, w szczególności, gdy mają to być działania restrykcyjne. Gdy analizujemy ten okres, to widać, że czas potrzebny na wykrycie zagrożenia jest zwykle długi. Liczby mówią tu same za siebie. Blisko 7 milionów pacjentów stosowało fenfluraminę zanim została ona wycofana z rynku z powodu uszkodzenia zastawek serca u przyjmujących ją pacjentów, ponad 80 milionów chorych zażywało rofekoksyb przed jego wycofaniem przez producenta [3]. Są oczywiście przykłady bardziej spektakularne jak wykrycie zależności między rozwojem zespołu Rey'a u dzieci a stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, które nastąpiło po kilkadziesiąt lat od początku stosowania aspiryny. Wydaje się, że informatyzacja ułatwiająca dostępność do danych pozwala na skrócenie tego czasu. Jednak biorąc pod uwagę zagrożenie czasu tego nie można uznać za krótki. Szczęśliwie szereg ciężkich działań niepożądanych identyfikowanych jest w pierwszych latach od wprowadzenia leku do obrotu. Zwykle ciężkie reakcje, których nie można wytłumaczyć mechanizmem działania leku stają się powodem rezygnacji ze stosowania danego leku. W tabeli 1 przytoczono kilka przykładów

Wynika z nich, że system wykrywania zagrożeń jest skuteczny, ale niedoskonały. W dalszym ciągu opiera się w dużej mierze na monitorowaniu spontanicznym, którego przykładem jest brytyjski „system żółtej karty”. Wiadomo, że nie można go zastąpić, ponieważ jest najtańszy, prosty, obejmuje wszystkie leki przez cały czas ich obecności na rynku, nadaje się do wykrywania rzadko występujących działań niepożądanych i co ważne jest znany środowisku lekarskiemu. Wydaje się, że przyszłość leży w uzupełnieniu go o inne metody, w tym działania dostępne dzięki informatyzacji i zasobom dużych baz danych, a nie z jego rezygnacji. Odpowiadając na tytułowe pytanie można odpowiedzieć, że mimo półwiecznej przeszłości system ten ma przed sobą również dalszą przyszłość.

Piśmiennictwo:

1. Evens Stephen J.W. : Is the Yellow Card Road Going in the Right Direction? Drug Saf. 2015,38: 517-18
2. www.gov.uk/yellowcard
3. Coloma Preciosa M et al. Postmarketing Safety Surveillance Drug. Saf, 2013, 36: 183-197

Tabela 1. Przykłady reakcji, których nie można wytłumaczyć mechanizmem działania leku

Lek	Data rejestracji w USA/ Data rejestracji w UE	Data wycofania w USA/ Data wycofania w UE	Powód wycofania
tioglitazon	1997/1997	2000/1997	działanie toksyczne na wątrobę
ceriwastatyna	1997/2001	2001/2002	rabdomioliza
rofekoksyb	1999/2003	2004/2004	incydenty sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego
waldekoksyb	2001/2003	2005/2005	ciężkie reakcje skórne - w tym zespół Stevens-Johnsona, zespół Lyella
lewometadyl	1993/1997	2003/2001	zagrożająca życiu arytmia
sibutramina	1997/1999	2010/2010	incydenty sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar
propoksyfen	1957/1960-te	2010/2009 (2005 - Wielka Brytania i Szwecja)	arytmia

Pytania i Odpowiedzi

1. Badania nieinterwencyjne

Pytanie: Czy informacje o działaniach niepożądanych, pochodzące z badań nieinterwencyjnych opartych o dane retrospektywne, należy zgłaszać w ciągu 15 dni czy też w postaci zbiorczej, w raporcie okresowym PSUR/PBRER?

Odpowiedź: Zgodnie z wytycznymi GVP Module VI – „*Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*” opisy działań niepożądanych, pochodzące z badań nieinterwencyjnych opartych o dane wtórne, do których zaliczane są dane zebrane retrospektywnie, należy zgłaszać w postaci zbiorczej, w raporcie okresowym PSUR/PBRER.

(data dodania: 07.07.2015)

Pytanie: Jak przeprowadzić ocenę, czy badanie nieinterwencyjne, przeprowadzane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, spełnia kryteria badania dotyczącego bezpieczeństwa (PASS – *post authorisation safety study*)?

Odpowiedź: Należy skorzystać z wytycznych GVP Module VIII (*Post Authorisation safety studies*) i zakwalifikować badanie jako PASS wówczas, gdy **głównym** celem badania jest jedno z kryteriów wymienionych w Module VIII GVP (Principles, Module VIII.B.3. GVP).

Jeśli ocena bezpieczeństwa **nie jest głównym celem** badania nieinterwencyjnego, pozostaje celem drugorzędowym lub trzeciorzędowym, **to nie jest** to badanie PASS. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy wymagane jest uzyskanie zgody URPL na prowadzenie nieinterwencyjnego badania dotyczącego **skuteczności** (badanie PAES – *Post Authorisation efficacy study*)?

Odpowiedź: Nie, nie jest wymagane uzyskanie zgody URPL na prowadzenie nieinterwencyjnego badania PAES. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy wymagane jest poinformowanie URPL o prowadzeniu nieinterwencyjnego badania dotyczącego **skuteczności** (badanie PAES – *Post Authorisation efficacy study*)?

Odpowiedź: Tak, należy poinformować URPL o prowadzeniu nieinterwencyjnego badania PAES. **(data dodania: 07.07.2015)**

1. RMP

Pytanie: Czy podmiot odpowiedzialny powinien poinformować URPL o zakończeniu każdorazowej dystrybucji (kolejnych wersji) materiałów edukacyjnych, w ramach realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (*RMP – Risk Management Plan*)?

Odpowiedź: Tak, należy poinformować URPL o zakończeniu dystrybucji materiałów edukacyjnych w ramach realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy dystrybucja materiałów edukacyjnych, wynikających z RMP, jest możliwa poprzez przedstawicieli medycznych podmiotu odpowiedzialnego?

Odpowiedź: Tak, jeśli spełnione zostaną warunki umożliwiające odróżnienie materiałów edukacyjnych wynikających z RMP od materiałów promocyjnych. **(data dodania: 07.07.2015)**

3. Zgłaszanie działań niepożądanych

Pytanie: Zgodnie z art. 36h ust. 1 pkt 1 i 2 ustawy Prawo farmaceutyczne, wprowadzonym do ww. ustawy ustawą z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2013 r., poz. 1245) zmieniającą ww. ustawę z dnia 25 listopada 2013 r., zgłoszenia pojedynczych przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych, zarówno ciężkich jak i nieciężkich (Art. 36h.1.pp1-2) mają być dokonywane z terytorium EU i EFTA oraz krajów trzecich przez podmiot odpowiedzialny bezpośrednio do EMA (*Eudravigilance*). Jednocześnie wytyczne dostępne na stronie EMA dla Polski wymagają składania pojedynczych nieciężkich przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych z terytorium Polski **jedynie do URPL**. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf

Gdzie należy przysyłać pojedyncze **nieciężkie** przypadki niepożądanych działań produktów leczniczych z terytorium Polski?

Odpowiedź: W okresie przejściowym, do momentu osiągnięcia pełnej funkcjonalności bazy EudraVigilance oraz do momentu wydania stosownego komunikatu, przypadki nieciężkie należy przysyłać do URPL w formie papierowej. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Jak obecnie należy raportować pojedyncze przypadki niepożądanych działań produktów leczniczych?

Odpowiedź: Podsumowanie zasad przedstawiono w tabeli poniższej:

Procedura Rejestracji	Wszystkie	
	Do URPL	Do EMA
ciężkie z Polski (15dni)	Nie	Tak
ciężkie z UE (15dni)	Nie	Tak
ciężkie spoza UE (15dni)	Nie	Tak
Nieciężkie z Polski (90dni)	Tak, tylko papierowo	Nie

Pytanie: Czy odnośnie zgłaszania pojedynczych **nieciężkich** działań niepożądanych przez podmioty odpowiedzialne do URPL przewidywana jest zmiana sposobu zgłaszania z formy papierowej na elektroniczną (E2B)? Jeśli tak, to kiedy?

Odpowiedź: Tak, planowane jest wdrożenie możliwości raportowania w formie elektronicznej (E2B) do URPL. Dokładna data wdrożenia nie jest jeszcze znana. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy zgłoszenia pojedynczych przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych, przekazanych przez lekarza przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego ustnie lub pisemnie, w sytuacji gdy lekarz jednocześnie odmówił złożenia podpisu, należy traktować jako ważne i zgłosić do URPL?

Odpowiedź: Na podstawie art. 36d ust. 1 ustawy Prawo farmaceutyczne lekarz działanie niepożądane produktów leczniczych zgłasza podmiotowi odpowiedzialnemu albo Prezesowi Urzędu. Zgłoszenie pojedynczego przypadku działania niepożądanego produktu leczniczego nieporzekazywane drogą elektroniczną powinno zawierać, zgodnie z art. 36e ust. 1 pkt 4 ustawy Prawo farmaceutyczne, podpis osoby dokonującej zgłoszenia. Pisemne zgłoszenie pojedynczych przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego przez lekarza pisemnie, w sytuacji gdy lekarz jednocześnie odmówił złożenia podpisu nie spełnia wymagań określonych w ww. przepisie. Jednak zgłoszenia takie mogą być merytorycznie wartościowe. Takie zgłoszenie można zgłosić do URPL (nie ma obowiązku zgłoszenia, ale jest możliwość) ze względu na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy jest możliwe prowadzenie przez podmiot odpowiedzialny standardowego procesu pozyskiwania dodatkowych informacji (*follow-up request*) z URPL, dla pojedynczych przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych ze źródeł spontanicznych, otrzymywanych przez URPL i następnie przekazywanych przez URPL do podmiotu odpowiedzialnego?

Odpowiedź: Co do zasady URPL nie przekazuje pytań otrzymanych od podmiotów odpowiedzialnych. Podmiot odpowiedzialny może przesłać do URPL pytania dotyczące danego przypadku. W uzasadnionych przypadkach, które zostaną uznane za istotne, URPL prześle pytania do osoby, która zgłosiła przypadek. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy należy przysyłać do URPL kopie artykułów odnoszących się do przypadków **ciężkich** działań niepożądanych, raportowanych elektronicznie do Eudravigilance?

Czy do przekazywanych do URPL **nieciężkich** pojedynczych przypadków niepożądanych działań produktów leczniczych, pochodzących z przeglądu polskiej literatury medycznej, należy dołączać kopie artykułów?

Odpowiedź: URPL nie wymaga od podmiotów odpowiedzialnych przysyłania kopii artykułów odnoszących się do zgłoszonych przypadków wysłanych do EMA.

Prosimy o dołączanie kopii artykułów do zgłoszeń wysyłanych bezpośrednio do URPL. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy jeśli podmiot odpowiedzialny posiada zarejestrowane produkty lecznicze złożone z kilku substancji czynnych, to przegląd literatury powinien być wykonywany tylko dla zarejestrowanych połączeń substancji czynnych czy także dla każdej substancji czynnej oddzielnie?

Odpowiedź: Podmiot odpowiedzialny powinien wyszukiwać dane z piśmiennictwa dla produktu leczniczego, według składu substancji czynnych. Dla potrzeb zgłaszania pojedynczych przypadków, wyszukiwanie powinno się koncentrować na tym połączeniu substancji czynnych, które występuje w danym produkcie leczniczym. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy podmiot odpowiedzialny powinien przekazywać zgłoszenia do EudraVigilance, które otrzymał od Urzędu za pośrednictwem systemu elektronicznego?

Odpowiedź: Nie, nie ma takiej potrzeby. Stwarza to ryzyko zduplikowania przypadku. Jeśli jednak podmiot odpowiedzialny ma uwagi do raportu i chciałby je przekazać, powinien je dodać w opisie do otrzymanego zgłoszenia i odesłać do EudraVigilance. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy chcąc wysyłać zgłoszenia działań niepożądanych istnieje konieczność przeprowadzenia fazy testowej z Urzędem Rejestracji?

Odpowiedź: Nie, nie ma takiej konieczności. Urząd Rejestracji pozyskuje przekazane przez firmę zgłoszenia bezpośrednio z bazy EudraVigilance. **(data dodania: 07.07.2015)**

4. PSMF

Pytanie: Jeśli firma posiada produkty lecznicze zarejestrowane poprzez różne spółki wewnątrz grupy (korporacji), czyli różne podmioty odpowiedzialne, to czy posiadając odpowiednie umowy wewnętrzne, możliwe jest stworzenie wspólnego PSMF odzwierciedlającego tę sytuację oraz wszystkie zależności, procesy w ramach wspólnego dla grupy (korporacji) systemu nadzoru nad bezpieczeństwem produktu?

Odpowiedź: Tak, możliwe jest stworzenie wspólnego dokumentu PSMF dla różnych spółek wewnątrz grupy (korporacji). **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy dla tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych istnieje obowiązek posiadania PSMF? Czy należy dostarczać streszczenie PSMF do wniosku rejestracyjnego?

Odpowiedź: Podmioty odpowiedzialne posiadające tradycyjne produkty lecznicze roślinne muszą posiadać PSMF, ale nie ma obowiązku dostarczania streszczenia PSMF do dossier rejestracyjnego.

Pytanie: Czy po ogłoszeniu pełnej funkcjonalności bazy EudraVigilance będzie możliwość zgłaszania zmian w streszczeniu PSMF poprzez tę bazę? Jakie warunki trzeba spełnić, aby móc skorzystać z tego udogodnienia?

Odpowiedź: Po ogłoszeniu pełnej funkcjonalności

bazy EudraVigilance będzie możliwość zgłaszania zmian w streszczeniu PSMF (także tych dotyczących osoby odpowiedzialnej – QPPV) poprzez bazę, bez konieczności składania wniosku o dokonanie zmiany porejestracyjnej. Aby móc korzystać z tego rozwiązania, trzeba dołączyć oświadczenie mówiące o tym, że wszelkie zmiany do streszczenia będą zgłaszane poprzez bazę EudraVigilance. **(data dodania: 07.07.2015)**

5. QPPV

Pytanie: Jeśli firma posiada produkty lecznicze zarejestrowane poprzez różne spółki wewnątrz grupy (korporacji), czyli różne podmioty odpowiedzialne, to czy możliwe jest posiadanie jednej osoby wykwalifikowanej (QPPV) dla wszystkich podmiotów z grupy?

Odpowiedź: Tak możliwe jest posiadanie jednej osoby wykwalifikowanej (QPPV) dla wszystkich podmiotów z grupy, jeśli są one ze sobą powiązane i jest to opisane w PSMF. **(data dodania: 07.07.2015)**

6. Umowy Pharmacovigilance, dotyczące sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Pytanie: Jeżeli dana firma (korporacja) posiada wewnętrzne umowy pomiędzy swoimi spółkami w ramach tej samej grupy, które definiują realizację niektórych aktywności dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na poziomie centralnym (korporacyjnym) dla polskiego podmiotu odpowiedzialnego (produkty zarejestrowane z procedurze narodowej) - np. przygotowanie raportów okresowych, wykrywanie sygnałów, PSMF, to czy należy poinformować URPL o takich umowach wewnętrznych?

Odpowiedź: Tak, należy poinformować URPL o zawarciu takiej umowy. **(data dodania: 07.07.2015)**

7. Raporty PSUR

Pytanie: Czy raporty okresowe (PSUR/PBRER) mają być w dalszym ciągu przekazywane do URPL, czy jedynie do EMA.

Odpowiedź: w związku z rozpoczęciem fazy pilotażowej dotyczącej składania raportów PSUR do repozytorium z wykorzystaniem EMA Gateway/Web Client, zachęcamy podmioty odpowiedzialne, aby od dnia 12 marca 2015 roku przysyłały raporty PSUR elektronicznie, bezpośrednio do EMA. W trakcie trwania fazy pilotażowej, raporty PSUR

złożone do URPL będą akceptowane. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy powinno się złożyć PSUR do URPL jeśli pozwolenie straciło ważność w lipcu 2014, a PSUR obejmuje okres 8 maja 2014 – 07 maja 2015? Jest to roczny PSUR zgodnie EURD List, produkt był zarejestrowany w procedurze MRP.

Odpowiedź: PSUR należy złożyć, chociaż okres nim objęty wykracza poza ramy ważności pozwolenia dla tego produktu w Polsce.

W związku z tym, że PSUR był przygotowany zgodnie z listą EURD, nie jest wymagane przygotowywanie osobnego dokumentu PSUR dla Polski. Prosimy dodać komentarz w piśmie przewodnim do PSUR wyjaśniający tę sytuację. **(data dodania: 07.07.2015)**

Pytanie: Czy dla produktów leczniczych zwolnionych ze składania PSUR, w dokumentacji reregistracyjnej będzie akceptowane uzupełnienie do przeglądu klinicznego (Addendum to clinical overview), które zgodnie z wytycznymi grupy koordynacyjnej CMD(h) nie zawierają pewnych elementów dokumentu?

Odpowiedź: Tak, będzie akceptowane. **(data dodania: 07.07.2015)**

8. Baza produktów leczniczych

Pytanie: Czy istnieje obowiązek zgłaszania do europejskiej bazy produktów leczniczych zarejestrowanych poza UE?

Odpowiedź: Nie, takiego obowiązku nie ma. Europejska baza służy gromadzeniu informacji o produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej. **(data dodania: 07.07.2015)**