

VOLUMUL 9 B

Ghid privind farmacovigilența produselor medicinale veterinare

Volumul 9A din "Reguli care guvernează produsele medicinale în Uniunea Europeană" referitor la ghidul pentru farmacovigilența produselor medicinale de uz uman a fost publicat în ianuarie 2007.

Volumul 9B privind ghidul pentru farmacovigilența produselor medicinale veterinare, nu este încă disponibil. Prin urmare, versiunea Volumului 9 (atât uman cât și veterinar), care a fost făcută publică în luna iunie 2004, rămâne valabilă pentru produsele medicinale veterinare utilizate.

Ghidul privind cerințele pentru sistemele de farmacovigilență, monitorizarea respectării reglementărilor privind farmacovigilența și inspecțiile de farmacovigilență se adaugă setului de linii directoare privind farmacovigilența pentru produsele medicinale veterinare cuprinse în volumul 9.

Acest volum a fost realizat cu scopul de a ajuta solicitanții și deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață pentru a se conforma cu cerințele legale privind farmacovigilența, și trebuie luat în considerare de către aceștia, de la data publicării sale.

Ghidul privind cerințele pentru sistemele de farmacovigilență,
monitorizarea respectării reglementărilor privind farmacovigilența
și inspecțiile de farmacovigilență pentru produsele medicinale
veterinare

CUPRINS

REZUMAT	4
1.INTRODUCERE.....	4
2.BAZA LEGALĂ.....	5
2.1 Atribuțiile DAPP.....	5
2.2 Atribuțiile Agenției Europene a Medicamentului	5
2.3 Atribuțiile autorităților competente din statele membre.....	5
2.4 Inspecțiile de farmacovigilență.....	6
2.5 Descrierea detaliată a sistemului de FV care trebuie să fie inclus în cererea de autorizare de punere pe piață.....	6
2.6 Dovada serviciilor unei PCFV și a mijloacelor necesare pentru notificarea reacțiilor adverse care să fie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață.....	6
3. DESCRIEREA DETALIATĂ A SISTEMULUI DE FV.....	6
3.1 Poziționarea în cererea de autorizare de punere pe piață și actualizarea descrierii detaliate a sistemului de FV.....	6
3.2 Declarația DAPP și a PCFV cu privire la existența PCFV și a mijloacelor de raportare a reacțiilor adverse.....	7
3.3.Elemente ale descrierii detaliate a sistemului de FV.....	7
4. MONITORIZAREA CONFORMITĂȚII DE CĂTRE AC.....	11
4.1 Persoana calificată responsabilă cu activitățile de Farmacovigilență (PCFV).....	11
4.2 Disponibilitatea datelor de FV.....	12
4.3 Modificarea balanței risc/beneficiu a unui medicament.....	12
4.4 Raportarea de urgență a reacțiilor adverse.....	12
4.5 Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță	13
4.6 Informațiile solicitate de AC.....	13
4.7 Transmiterea variațiilor de siguranță.....	14
4.8 Angajamentul CVMP față de medicamentele autorizate prin procedura centralizată.....	14
4.9 Studii de siguranță efectuate în perioada post-autorizare.....	15
5. INSPECȚII DE FARMACOVIGILENȚĂ.....	15
5.1 Efectuarea inspecțiilor.....	15
5.2 Inspecțiile de rutină.....	16
5.3 Inspecțiile țintite.....	17
5.4 Inspecțiile sistemului de FV.....	18
5.5 Inspecțiile specifice pe medicament.....	18
5.6 Solicitarea și raportarea inspecțiilor.....	18
5.7 Inspecțiile contractorilor și partenerilor de licențiere.....	18

5.8	Inspecțiile în SEE.....	18
5.9	Inspecțiile în țări terțe.....	18
5.10	Tarifele pentru inspecții solicitate de CVMP.....	19
5.11	Proceduri pentru coordonarea inspecției de FV pentru medicamentele autorizate centralizat.....	19
5.12	Procedurile pentru inspecțiile de FV.....	19
5.13	Inspecțiile neanunțate.....	19
5.14	Rapoartele de inspecție.....	20
5.15	Urmărirea deficiențelor depistate în urma inspecției.....	20
5.16	Schimbul de informații privind inspecția.....	20
6.	ACȚIUNI ÎNTREPRINSE DE AUTORITATEA DE REGLEMENTARE.....	20

REZUMAT

Legislația în domeniul farmaceutic stabilește regulile și responsabilitățile autorităților competente și a deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață în desfășurarea activităților de farmacovigilență.

Regulamentul (CE) nr.726/2004 și Directiva 2004/28/CE de modificare a Directivei 2001/82/EEC prevăd cerințe pentru autorizația de comercializare în funcție de activitatea de farmacovigilență a deținătorului acestei autorizații. Dosarul de farmacovigilență întocmit de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, trebuie să prevadă coordonarea și desfășurarea de inspecții defarmacovigilență.

Acest ghid a fost realizat cu scopul de a ajuta solicitanții, să înțeleagă cerințele autorităților competente cu privire la formatul și conținutul "Descrierii detaliate a sistemului de farmacovigilență", precum și necesitatea desemnării unei persoane calificate în domeniul farmacovigilenței și a raportării reacțiilor adverse.

Sunt stabilite de asemenea, criteriile de desfășurare a inspecțiilor în domeniul farmacovigilenței și de monitorizare a respectării reglementărilor privind farmacovigilența, pentru o bună înțelegere de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a cerințelor privind farmacovigilența.

1. INTRODUCERE

Identificarea și evaluarea rapidă și eficientă a elementelor de siguranță ale medicamentelor este dependentă de accesul din timp la informația completă.

Acest lucru este esențial pentru capacitatea autorității competente (AC) și a deținătorului de autorizație de punere pe piață (DAPP) de a proteja sănătatea publică și animală acționând corect și rapid.

DAPP și autoritatea competentă (AC) au obligația de a aplica legislația în domeniul medicamentului iar nerespectarea reglementărilor privind farmacovigilența (FV) poate avea un impact potențial serios asupra sănătății.

Prezentul ghid stabilește cadrul pentru implementarea monitorizării conformității obligațiilor de FV și inspecțiilor de FV în contextul legislației farmaceutice revizuite.

În același context stabilește informațiile care trebuie furnizate în cerere, prezentând-se o descriere detaliată a sistemului de FV al DAPP, dovada că DAPP are la dispoziție o persoană calificată responsabilă cu activitățile de farmacovigilență (PCFV) precum și mijloacele necesare pentru raportarea reacțiilor adverse (RA).

Prezentul ghid se aplică tuturor medicamentelor, indiferent de procedura de autorizare de punere pe piață (APP).

Procesul de inspecție descris în prezentul ghid se focalizează pe medicamentele autorizate prin procedură centralizată, principiile sunt general aplicabile.

Prezentul ghid nu face referire la sistemul de management al riscului, care include activitatea de FV specifică fiecărui medicament.

Prezentul ghid va fi inclus în volumul 9B din "Reguli care guvernează produsele medicinale în Uniunea Europeană " cu ocazia modificării volumului 9B.

2. BAZA LEGALĂ

2.1 Atribuțiile DAPP

DAPP trebuie să se asigure că posedă un sistem corespunzător de FV operațional pentru a-și asuma răspunderea pentru medicamentele puse pe piață și pentru a asigura inițierea de măsuri adecvate atunci când este necesar. Aceasta include faptul că DAPP trebuie să aibă la dispoziție permanent și continuu o persoană calificată corespunzător, responsabilă cu FV, rezidentă în Spațiul Economic European (SEE) și să aibă implementat un sistem de FV.

2.2 Atribuțiile Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMEA)

Atribuțiile EMEA sunt stabilite în Regulamentul nr.726/2004/CE și detaliate în volumul 9 "Reguli care guvernează produsele medicinale în Uniunea Europeană" . În ceea ce privește monitorizarea conformității cu reglementările de FV și inspecțiile de FV, următoarele articole ale Regulamentului nr. 726/2004/CE sunt în mod particular relevante:

- Art. 57(1)(c) al Regulamentului nr. 726/2004/CE care prevede „coordonarea (de către EMEA) a supravegherii, în condiții practice de utilizare, a medicamentelor care au fost autorizate în Comunitate și a prevederilor privind informarea asupra măsurilor necesare pentru a asigura utilizarea eficientă și în siguranță a acestor produse, în special prin evaluarea, coordonarea implementării obligațiilor privind farmacovigilența și monitorizarea acestor implementări”;

- Art. 57(1)(i) al Regulamentului nr. 726/2004/CE, care prevede „coordonarea (de către EMEA) a verificării conformității cu principiile de bună practică de fabricație, bună practică de laborator, bună practică în studiul clinic și verificarea conformității cu obligațiile privind farmacovigilența”.

2.3 Atribuțiile autorităților competente din statele membre

Atribuțiile AC din statele membre sunt stabilite în Directiva 2001/82/CE, (Titlul VII ce stabilește cerințele pentru FV), în Regulamentul nr. 726/2004/CE și sunt detaliate în Volumul 9B.

AC din România sunt Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar conform Ordinului președintelui Autorității

Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187 /2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare publicat în Monitorul Oficial nr. 804 din 26 noiembrie 2008 (Titlul VII- Farmacovigilența).

2.4 Inspecțiile de farmacovigilență

Baza legală pentru desfășurarea inspecțiilor de FV privind produsele medicinale veterinare sunt prevăzute la art.80 din Directiva 2001/82/CE respectiv la art.84 din Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187 /2007 și în art. 44(1) din Regulamentul nr. 726/2004/CE.

2.5 Descrierea detaliată a sistemului de FV care trebuie să fie inclus în cererea de autorizare de punere pe piață

Solicitantul APP trebuie să furnizeze, conform prevederilor Art.12(3)(k) din Directiva 2001/82/CE respectiv la art. 12(5)(k) din Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187 /2007, descrierea detaliată a sistemului de FV și, când este cazul, a sistemului de management al riscului pe care acesta îl va introduce.

Prezentul ghid se referă la descrierea detaliată a sistemului de FV care trebuie să însoțească cererea și documentația aferentă, pe care solicitantul trebuie să o mențină și să o furnizeze Autorității competente la cererea acesteia.

Descrierea sistemului de management al riscului, care conține activitatea de FV specifică fiecărui medicament, nu este abordat în prezentul ghid.

2.6 Dovada serviciilor unei PCFV și a mijloacelor necesare pentru notificarea reacțiilor adverse care să fie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață

Solicitantul trebuie să furnizeze conform Art.12(3)(o) din Directiva 2001/82/CE) respectiv 12(5)(o) din Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr.187/2007, dovada că are la dispoziție serviciile unei PCFV și mijloace necesare pentru raportarea oricăror RA care apar, fie în Comunitate fie în țări terțe.

3. DESCRIEREA DETALIATĂ A SISTEMULUI DE FV

3.1 Poziționarea în cererea de autorizare de punere pe piață și actualizarea descrierii detaliate a sistemului de FV

Descrierea detaliată a sistemului de FV, inclusiv dovada că DAPP are la dispoziție serviciile unei PCFV și dovada că are mijloacele necesare pentru colectarea și raportarea oricăror RA trebuie inclusă în Partea 1 a dosarului de autorizare.

Descrierea detaliată trebuie să conțină o prezentare generală a sistemului de FV care să furnizeze informații asupra elementelor cheie ale sistemului. În cazul în care anumite aspecte ale sistemului, cum ar fi înțelegerile organizaționale, sunt specifice mai degrabă unui medicament decât sistemului general al DAPP/ firmei (DAPP sau unui grup de DAPP care utilizează același sistem de FV), acest fapt trebuie indicat într-o anexă specifică medicamentului.

Descrierea detaliată trebuie susținută de documentația menținută de firmă.

Actualizările informațiilor furnizate în descrierea detaliată a sistemului de FV trebuie tratate ca variații de tip II.

3.2 Declarația DAPP și a PCFV cu privire la existența PCFV și a mijloacelor de raportare a reacțiilor adverse

Solicitantul trebuie să furnizeze o declarație semnată de DAPP și de PCFV, în care să se menționeze faptul că firma dispune de serviciile unei PCFV precum și de mijloacele necesare pentru colectarea și raportarea oricăror RA care apar fie în comunitate fie într-o țară terță. Această declarație poate face referire la descrierea detaliată a sistemului de FV (vezi capitolul III, secțiunea 3 din prezentul ghid) indicând ceea ce este deja funcțional și confirmând care elemente vor fi funcționale înainte ca medicamentul să fie pus pe piață în Comunitate.

3.3 Elemente ale descrierii detaliate a sistemului de FV

Toți DAPP trebuie să posede un sistem corespunzător de FV funcțional. Descrierea detaliată a sistemului de FV trebuie să includă următoarele elemente, după caz, prezentate într-o manieră structurată, în conformitate cu lista de mai jos. Trebuie adăugate elementele suplimentare importante, relevante pentru o situație specifică:

- a) Informații privind PCFV:
 - numele PCFV, stabilite în SEE. În formularul de cerere trebuie menționate adresa de serviciu și coordonatele de contact. De exemplu, firmele pot utiliza un număr de telefon 24h la care pot fi contactați PCFV sau înlocuitorul acesteia, redirectionând apelul către persoana disponibilă;
 - un rezumat al Curriculum Vitae al PCFV, care să cuprindă

informațiile relevante pentru rolul acesteia (calificările principale, instruirea și experiența);

- un rezumat a fișei postului PCFV;
- descrierea procedurii de înlocuire care se aplică în cazul absenței PCFV.

b) Informații privind organizarea:

- Date de identificare și localizarea unităților firmei sau ale altor organizații unde se desfășoară activitățile de FV globale din SEE (mai ales acele locuri unde se află principalele baze de date, unde sunt asamblate și raportate rapoartele individuale de caz (Individual Case Safety Reports = ICSR) și unde se pregătesc rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță (Periodic Safety Update Reports = PSUR) și se prelucrează pentru a fi raportate la AC). Este de preferat ca datele de identificare ale unităților afiliate să se facă la modul general și nu separat pe fiecare unitate.
- Datele de identificare a/ale punctului/punctelor din Comunitate de unde pot fi accesate informațiile de FV, inclusiv accesul la ICSR, PSUR și datele globale de FV;
- Organigrama/organigrame generală/generale care să ofere o privire de ansamblu asupra unităților și organizațiilor de FV globale și din SEE (specificate mai sus), care să menționeze companiile afiliate/părinte și contractori și să evidențieze relațiile dintre acestea. Organigrama/organigramele trebuie să arate principalele relații de raportare cu managementul și să indice clar poziția în cadrul organizației a PCFV din SEE. Nu se specifică numele persoanelor. Parteneriatele în vederea licențierii sunt de obicei specifice pentru fiecare medicament și ar trebui indicate într-o anexă specifică medicamentului, alături de cererea de APP pentru respectivul medicament, cu excepția situației în care astfel de parteneriate reprezintă o caracteristică constantă a organizării firmei în privința mai multor produse.
- Un scurt rezumat al activităților de FV întreprinse de fiecare din organizațiile/unitățile identificate mai sus.
- Diagrame de flux care să indice fluxul rapoartelor de siguranță de diferite tipuri și din diferite surse. Diagramele trebuie să indice cum se prelucrează și se raportează rapoartele/informațiile de la sursă până la primirea acestora de către AC. Acestea trebuie să se limiteze la procesele majore identificate în volumul 9B din "Reguli care guvernează produsele medicinale în UE."

c) Proceduri documentate.

Un element esențial al oricărui sistem de FV îl reprezintă existența unor proceduri scrise, clare, operaționale. Lista următoare indică temele pe care aceste proceduri scrise trebuie să le acopere în mod obișnuit. Descrierea detaliată trebuie să indice pentru care din aceste teme există proceduri scrise operaționale dar nu trebuie să enumere titlurile procedurilor în sine. Există posibilitatea ca, în funcție de complexitatea și modul de organizare a firmei, o singură procedură să acopere una sau mai multe teme sau ca o temă să dispună de una sau mai multe proceduri. Trebuie acordată o atenție deosebită atât asigurării unui control și a unei evaluări corecte a calității în cadrul diferitelor procese cât și reflectării acestora în procedurile relevante.

- Activitățile PCFV și procedura de înlocuire care se aplică în absența acesteia.
- Colectarea, prelucrarea (inclusiv introducerea datelor și gestionarea acestora), controlul calității, codificarea, clasificarea, evaluarea sanitară-veterinară și raportarea ICSR:

- Rapoarte de diferite tipuri:

- scheme (solicitate) de colectare a datelor organizate, nesolicitate, studii clinice, literatură de specialitate;

- procesul trebuie să asigure că se colectează rapoarte din diferite surse: SEE și țări terțe, medici veterinari profesioniști, proprietari de animale, personal din domeniul vânzărilor și marketing, alt personal al DAPP, parteneri, AC, alții.

-Urmărirea rapoartelor privitoare la informațiile lipsă și informațiile asupra evoluției și rezultatului cazurilor/cazurilor;

- Identificarea rapoartelor duplicate;

- Raportarea de urgență;

- Raportarea electronică;

- PSUR:

-pregătirea, prelucrarea, controlul calității, evaluarea (inclusiv evaluarea sanitară - veterinară) și raportarea;

- Activități globale de FV care se aplică tuturor medicamentelor: monitorizarea continuă a profilului de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate (sisteme de management al riscului specifice fiecărui medicament nu sunt abordate în acest ghid:

- identificarea și evaluarea semnalului;
- evaluarea raportului risc/beneficiu;
- raportare și comunicarea pentru notificarea AC și profesioniștilor din domeniul sănătății animale cu privire la schimbările intervenite la nivelul balanței risc/beneficiu a medicamentelor etc.;

- Interacțiunea dintre problemele de siguranță și defectele de calitate ale medicamentului;

- Răspunsul la solicitările de informații din partea AC;

- Gestionarea restricțiilor urgente de siguranță și a variațiilor de siguranță;

- Respectarea angajamentelor față de AC în legătură cu o APP;

- Managementul și utilizarea bazelor de date precum și a altor sisteme de înregistrare;

- Auditul intern al sistemului de FV;

- Instruirea;

- Arhivarea.

Descrierea detaliată a FV trebuie să indice procesele pentru care există proceduri scrise. În două zile lucrătoare de la solicitarea acesteia, AC i se pun la dispoziție o listă și câteva exemplare ale procedurilor globale și din SEE. Pentru a răspunde cererilor specifice, trebuie să fie disponibile orice alte proceduri suplimentare locale.

d) Bazele de date.

Trebuie furnizată o listă a principalelor baze de date folosite pentru activitățile de FV (de exemplu, compilația rapoartelor de siguranță, raportare de urgență/electronică, detectarea semnalului, distribuirea și accesarea informațiilor de siguranță globale) și scurte descrieri funcționale ale acestora, inclusiv o declarație privind situația validării bazelor de date.

- Conform celor arătate în volumul 9B din "Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană" trebuie inclusă o declarație privitoare la conformitatea sistemelor cu standardele internaționale acceptate pentru expedierea electronică a rapoartelor de reacții adverse.

Se furnizează o copie a înscrierii PCFV în sistemul EudraVigilence și o identificare a procesului folosit pentru raportare electronică la AC.

Trebuie să se specifice responsabilitatea operării în bazele de date precum și amplasarea acestora (cu referire la locul identificat în punctul 3.3.b din prezentul Ghid).

- e) Înțelegeri contractuale cu alte persoane sau organizații implicate în îndeplinirea obligațiilor de FV.

Trebuie reliefate astfel de legături cu alte organizații precum contractele de co-marketing și contractele privind activitățile de FV. Firma trebuie să indice principalele sale înțelegeri subcontractuale în vederea desfășurării propriilor activități de FV precum și organizațiile principale cărora i le-a subcontractat (în special în cazul subcontractării PCFV, a raportării electronice a ICSR, a bazelor principale de date, detectării semnalului sau al compilării PSUR).

Trebuie furnizată o scurtă descriere a naturii înțelegerilor stabilite de firma cu partenerii de co-marketing și cu contractorii pentru activitățile de FV.

Trebuie indicate înțelegerile prevăzute în contractele de licențiere sau co-marketing din cadrul SEE iar distribuția responsabilităților majore între părți trebuie să fie clară.

Deoarece aranjamentele contractelor de licențiere sau co-marketing sunt în principal specifice fiecărui medicament, orice informație asupra acestora se poate furniza într-o anexă specifică medicamentului, în cererea de APP. De asemenea, dacă subcontractarea este specifică medicamentului, acest lucru trebuie indicat într-o anexă specifică medicamentului.

- f) Instruirea.

Personalul trebuie instruit corespunzător pentru desfășurarea activităților de FV. Instruirea trebuie să cuprindă nu numai personalul unităților de FV ci și personalul care poate primi sau prelucra rapoartele de siguranță, cum ar fi personalul din departamentul de vânzări sau cel din domeniul studiilor clinice. Se va furniza o scurtă descriere a sistemului de instruire și se va indica unde se află dosarele de instruire, CV-urile și fișele de post.

- g) Documentația.

Se va furniza o scurtă descriere a localizării diferitelor tipuri de documente sursă de FV, inclusiv aranjamentele privind arhivarea. Se poate face referire la organigramele furnizate conform punctului 3.3.b din prezentul ghid.

- h) Sistemul de management al calității.

Se va pune la dispoziție o scurtă descriere a sistemului de management al calității, cu referire la elementele furnizate în secțiunile anterioare. O atenție specială trebuie acordată rolurilor și responsabilităților organizaționale în ceea ce privește activitățile și documentația, controlul calității și evaluarea precum și asigurării de acțiuni corective și preventive.

Se va furniza o scurtă descriere a responsabilităților privitoare la auditarea asigurării calității sistemului de FV, inclusiv auditarea subcontractorilor.

- i) Documentația de susținere.

DAPP trebuie să asigure funcționarea și caracterul documentat al sistemului de FV.

Una din caracteristicile esențiale ale unui sistem de FV este existența unei documentații clare care să asigure funcționarea corectă a sistemului, claritatea rolurilor, responsabilităților și acțiunilor necesare pentru toate părțile implicate și existența unor prevederi de control adecvat și, când este necesar, de schimbare a sistemului.

4. MONITORIZAREA CONFORMITĂȚII DE CĂTRE AC

De multă vreme, AC din SEE depun eforturi în sprijinul DAPP în vederea îndeplinirii obligațiilor legale de FV care le revin. Eforturile respective au inclus elaborarea de ghiduri, dezvoltarea de programe educative, formularea de răspunsuri la întrebări și dezvoltarea raportării electronice.

AC trebuie să monitorizeze respectarea de către DAPP a obligațiilor care decurg din reglementările de FV. În cazurile de non-conformitate, AC schimbă informații și iau măsurile legale corespunzătoare necesare. Trebuie menționat că impunerea măsurilor intră în competența fiecărui stat membru.

În plus, art. 84 din Regulamentul nr. 726/2004/CE stabilește atribuțiile statelor membre, ale EMEA și ale Comisiei, referitor la impunerea de penalități pentru încălcarea prevederilor acestui regulament sau ale reglementărilor adoptate ca urmare a acestuia.

În cele ce urmează se prezintă o descriere a modului cum ar trebui condusă monitorizarea conformității. În acest context, monitorizarea conformității se referă la activități separate de activitățile de inspecție și care se realizează separat de acestea sau ca pregătire sau urmărire a inspecției. Dacă monitorizarea conformității conduce la descoperirea unor probleme, acestea trebuie transmise și altor AC iar în cazul medicamentelor autorizate centralizat, ele trebuie comunicate atât EMEA, cât și raportorului/co-raportorului, Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare (Committee for Veterinary Medicinal Products = CVMP) și Grupului de lucru de Farmacovigilență (Pharmacovigilance Working Party = PhWP) după caz. Deficiențele constatate în urma monitorizării conformității pot avea ca rezultat solicitarea unei inspecții.

AC trebuie să se asigure că DAPP dispune de un sistem funcțional de FV, prin analiza descrierii detaliate a FV, a procedurilor, rapoartelor de siguranță și prin inspecții de FV.

4.1 Persoana calificată responsabilă cu activitățile de Farmacovigilență (PCFV)

AC alcătuiește și actualizează o listă a PCFV în cadrul SEE; această listă include adresa de serviciu la birou și coordonatele de contact (inclusiv posibilitățile de contact în afara orelor de serviciu). Când este aplicabil, aceasta va include punctele naționale de contact din statul membru vizat.

4.2 Disponibilitatea datelor de FV

AC trebuie să monitorizeze (de exemplu, prin evaluarea descrierii detaliate a sistemului de FV și cu prilejul inspecțiilor) efectuarea strângerii de date de FV și faptul că acestea sunt accesibile DAPP în cel puțin un punct din Comunitate.

4.3 Modificarea balanței risc/beneficiu a unui medicament

Una din responsabilitățile cheie ale DAPP este să notifice imediat AC referitor la orice modificare a balanței risc/beneficiu a medicamentelor acestora. Nerealizarea acestui lucru poate constitui o amenințare semnificativă la sănătatea publică sau sanatatea animalelor; orice dovadă a nerealizării acestei notificări de modificare are ca rezultat trecerea la acțiuni coercitive din partea AC.

4.4 Raportarea de urgență a reacțiilor adverse

Cerințele pentru raportare de urgență a ICSR sunt expuse în Volumul 9B al „Regulilor care guvernează produsele medicinale în UE”. Lipsa totală de raportare, raportarea întârziată (de exemplu, depășirea termenului de 15 zile pentru transmitere) și transmiterea unor rapoarte slabe calitativ (în special când evidențele sugerează că aceasta este o consecință a urmării necorespunzătoare de către firmă a cazurilor individuale) reprezintă exemple de nerespectare a raportării de urgență; nerespectarea cerințelor specifice raportării electronice este monitorizată.

Metodele de care dispune AC pentru monitorizarea prospectivă a conformității raportării urgente a reacțiilor adverse pot fi:

- Monitorizarea rapoartelor de reacții adverse primite de la DAPP prin raportare la alte surse, pentru a stabili dacă este vorba de o lipsă totală de raportare;
- Monitorizarea intervalului dintre primirea de către DAPP și transmiterea la AC, pentru detectarea întârzierilor în raportare;
- Monitorizarea calității rapoartelor; transmiterea rapoartelor evaluate ca fiind slabe calitativ poate conduce la verificarea procedurilor de urmărire ale DAPP;
- Monitorizarea conformității cu prevederile Volumului 9B al „Regulilor care guvernează produsele medicinale în UE” în cazul tuturor reacțiilor adverse păstrate electronic;

- Verificarea PSUR pentru a stabili subraportarea (de exemplu, a rapoartelor urgente);
- Verificarea rapoartelor intermediare și finale din cadrul studiilor de siguranță post-autorizare pentru a se asigura că toate rapoartele calificate ca grave au fost transmise în 15 zile;
- În vederea evaluării calității datelor, pentru a stabili dacă rapoartele relevante au fost expediate și sunt incluse în baza de date EudraVigilance și pentru a confirma că există proceduri de urmărire a rapoartelor, se poate realiza o evaluare a unor rapoarte din baza de date a DAPP cu ocazia unei inspecții.

4.5 Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță

PSUR sunt documente importante de FV; acestea oferă DAPP posibilitatea de a trece în revistă profilurile de siguranță ale propriilor medicamente și de a se asigura că Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și prospectul sunt actualizate.

De asemenea, ele reprezintă pentru AC o sursă valoroasă de date de FV, motiv pentru care, AC acordă o importanță majoră respectării raportării periodice; nerespectarea acesteia se poate referi la:

- Netransmitere: netransmiterea completă a PSUR, transmiterea în afara ciclului corect sau în afara perioadei corecte de timp, lipsa reînceperii ciclului de transmitere, atunci când este necesar;
- Format incorect al documentului: raport neconcordant cu Volumul 9B al „Regulilor care guvernează produsele medicinale în UE” ;
- Omiterea informației cerute în Volumul 9B al „Regulilor care guvernează produsele medicinale în UE” în special în următoarele secțiuni ale raportului: Actualizarea acțiunilor AC sau DAPP întreprinse pentru rațiuni de siguranță, Modificarea informațiilor de siguranță de referință, Expunerea animalelor (volumul de vanzari), Prezentarea istoricului cazurilor individuale;
- Rapoarte de slabă calitate: slaba documentare a RA sau existența unor informații insuficiente pentru realizarea unei evaluări integrale în secțiunea de prezentare a istoricului cazurilor individuale, lipsa de evaluare sau slaba evaluare a noilor semnale de siguranță în secțiunea de informații de siguranță generale, neevidențierea utilizării greșite, neutilizarea terminologiei medicale veterinare standardizate (de exemplu, VEDDRA);
- RCP: în cazul modificării neautorizate a RCP de la transmiterea ultimului PSUR;

- Lipsa de răspuns la solicitările anterioare ale AC: transmiterea unui raport care nu cuprinde răspunsuri la solicitările anterioare ale AC (de exemplu, monitorizarea strictă a temelor de siguranță specifice).

4.6 Informațiile solicitate de AC

Legislația sau ghidurile UE nu fixează termene pentru răspuns la solicitarea de informații din partea AC. Aceasta reflectă faptul că termenul corespunzător depinde în special de urgența problemei de FV și de potențialul său impact asupra sănătății publice sau sanataii animalelor. AC trebuie să se asigure că se prevede un termen clar pentru toate solicitările de informații adresate DAPP și că acest termen corespunde complexității și urgenței problematicei. AC trebuie să ia legătura cu DAPP și să stabilească un termen adecvat, după caz. Netransmiterea de către DAPP a informațiilor/datelor necesare în limitele termenului stabilit poate fi considerată non-conformitate.

4.7 Transmiterea variațiilor de siguranță

Legislația sau ghidurile UE nu fixează termene pentru transmiterea cererilor de variație de siguranță. La fel ca și în cazul răspunsului la solicitările de informații, termenele de transmitere a variațiilor de siguranță depind de urgența problemei de FV și de potențialul său impact asupra sănătății publice și animale. AC trebuie să se asigure că se prevede un termen clar pentru cererile pentru variații de siguranță și că acest termen corespunde complexității și urgenței problematicei. AC trebuie să ia legătura cu DAPP și să stabilească un termen adecvat, după caz. Netransmiterea de către DAPP a cererii de variație a DAPP în limitele termenului stabilit poate fi considerată non-conformitate.

4.8 Angajamentul CVMP față de medicamentele autorizate prin procedura centralizată

Legislația sau ghidurile UE nu fixează termene pentru transmiterea măsurilor de urmărire după acordarea unei autorizații de punere pe piață prin procedură centralizată; termenul pentru transmiterea măsurilor de urmărire trebuie menționat clar într-o scrisoare-angajament semnată de solicitant în momentul formulării Opiniei CVMP.

Regulamentul nr.726/2004/CE prevede un număr de posibilități specifice pentru autorizarea de punere pe piață și activitățile desfășurate în perioada post-marketing; conformitatea cu prevederile acestor măsuri va fi monitorizată. Astfel de măsuri includ autorizarea condiționată de punere pe piață, autorizarea de punere pe piață în circumstanțe excepționale precum și obligațiile specifice sau măsurile de urmărire aplicabile acestora. Autorizațiile normale de punere pe piață pot și ele include măsuri de urmărire.

Non-conformitatea se poate referi la:

- Netransmiterea completă a datelor, inclusiv netransmiterea obligațiilor specifice înainte de reevaluarea anuală;
- Transmiterea datelor după termenul agreat în scrisoarea-angajament a firmei (fără acordul anterior al AC);
- Neimplementarea unei obligații specifice;
- Neimplementarea unei măsuri de urmărire;
- Slaba calitate a raportului cerut ca măsură de urmărire;
- Slaba calitate a raportului cerut ca obligație specifică;
- Neimplementarea unei măsuri urgente provizorii.

4.9 Studii de siguranță efectuate în perioada post-autorizare

Date fiind obiectivele studiilor de siguranță, există o probabilitate considerabilă să se identifice apariția de semnale de siguranță sau să se modifice balanța risc/beneficiu a medicamentelor; din acest motiv, raportării de urgență și transmiterii la AC a rapoartelor intermediare și finale ale acestor studii le revine un rol important în protecția sănătății publice sau sănătății animalelor. Când este necesar, AC analizează protocoalele înaintea inițierii studiilor post autorizare. AC trebuie să verifice dacă rapoartele de RA relevante din studiile de siguranță sunt urgente și să monitorizeze transmiterea rapoartelor intermediare și finale ale studiului. Prevederile referitoare la studiile de siguranță efectuate în perioada post-autorizare sunt disponibile în Volumul 9- Partea II- Secțiunea III.

5. INSPECȚII DE FARMACOVIGILENȚĂ

AC efectuează inspecții de FV pentru a se asigura că DAPP respectă obligațiile legale de FV. Între AC trebuie să existe colaborare pentru a reduce la minimum duplicarea și pentru amplificare la maximum a ariei de acoperire. Inspecțiile sunt atât de rutină cât și țintite asupra DAPP suspecți de neconformitate. În mod obișnuit, DAPP i se transmit rezultatele unei inspecții și i se oferă posibilitate să comenteze asupra deficiențelor. Rezultatele sunt utilizate atât în sprijinul DAPP pentru îmbunătățirea conformității cât și ca justificare pentru instituire de măsuri coercitive.

Programarea și efectuarea acestor inspecții se realizează prin programe obișnuite și prin criterii de analiză de risc. Deși procesul de inspecție descris se concentrează asupra medicamentelor autorizate de punere pe piață prin procedură centralizată, principiile sunt general valabile.

5.1 Efectuarea inspecțiilor

AC pentru inspecția sistemului de FV al DAPP este AC a statului membru pe teritoriul caruia este stabilită PCFV a DAPP. Atunci când trebuie inspectată o

locație suplimentară (de exemplu, baza de date) din alt stat membru, inspecția se efectuează de către AC a statului membru pe teritoriul căruia se găsește locația respectivă.

Firmele posedă în general un centru de FV în Comunitate, care acoperă mai multe medicamente aflate pe piața comunitară. Aceste centre pot fi și centre globale de FV, care însă se pot afla și în țări terțe; în cazul în care centrele globale, bazele de date etc. se află în țări terțe și se consideră necesară o astfel de inspecție, răspunzătoare de inspecție în numele Comunității sunt aceleași AC ca mai sus. Atunci când este relevant sau la cerere, și în special în problemele specifice unui medicament, AC i se poate acorda asistență sau inspecția poate fi efectuată de un inspector și/sau expert din statul membru raportor/co-raportor (pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată) sau din statul membru de referință (pentru procedura de recunoaștere mutuală/procedura descentralizată).

5.2 Inspecțiile de rutină

Inspecțiile de rutină sunt efectuate de AC menționate în secțiunea 5.1. Se anticipează în general că programele naționale de inspecție îndeplinesc cerința referitoare la inspecțiile de rutină; acestea pot fi efectuate în mod repetat. Scopul acestor inspecții este să stabilească dacă DAPP dispune de personal, sistem și facilități operaționale pentru respectarea obligațiilor legale pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată. Aceste inspecții pot fi solicitate pentru unul sau mai multe medicamente selectate ca exemple, pentru care se pot urmări și verifica informații specifice prin diverse procese, pentru a oferi dovezi practice ale funcționării sistemului de FV al DAPP și conformitatea acestora cu obligațiile legale.

În cazurile în care o AC a efectuat sau intenționează să efectueze o inspecție în termenul cerut, care să acopere scopul cerut, această inspecție este suficientă iar rezultatele acesteia sunt puse la dispoziția CVMP sau agenției evaluatoare respective.

Astfel de inspecții pot fi special solicitate de CVMP.

În cazul în care sistemul de FV al unui DAPP nu a mai fost inspectat anterior, CVMP solicită AC în cauză să efectueze și să raporteze asupra unei inspecții a sistemului în interval de 4 ani de la punerea pe piață de către DAPP a primului medicament autorizat prin procedură centralizată. Dacă sistemul a mai fost inspectat, reinspecția este efectuată la anumite intervale de timp. Momentul primei inspecții și al inspecțiilor ulterioare este stabilit pe baza criteriilor de analiză a riscului.

CVMP, împreună cu AC menționată în secțiunea 5.1 a prezentului ghid și Grupurile de lucru de FV și ale inspectorilor stabilesc un program de inspecție al medicamentelor autorizate prin procedură centralizată. Prioritățile la nivelul acestor inspecții se stabilesc în funcție de riscul potențial asupra sănătății publice și animale, de natura medicamentului, de amploarea utilizării, de numărul de medicamente autorizate ale DAPP de pe piața din SEE etc.

precum și de factori de risc cum sunt cei identificați în secțiunea 5.3 (Inspectii țintite) .

Acest program este separat de inspecțiile țintite, dar, dacă se efectuează o inspecție țintită, în funcție de obiectivele acesteia, o astfel de inspecție poate înlocui o inspecție prevăzută în program.

AC este responsabilă de stabilirea programului național de inspecție.

5.3 Inspecțiile țintite

Inspecțiile țintite se pot efectua atunci când și dacă se recunoaște factorul declanșator iar CVMP și/sau AC decid că inspecția reprezintă o soluție corespunzătoare.

Necesitatea inspecțiilor țintite poate apărea când se întrunesc una sau mai multe din următoarele condiții:

- Se identifică factori declanșatori de inspecție care nu au legătură cu probleme specifice de siguranță sau cu o neconformitate propriu-zisă a unui medicament, de exemplu:
 - DAPP nu a fost inspectat anterior;
 - DAPP și-a pus pe piață primul medicament în SEE;
 - DAPP a fuzionat sau a fost preluat recent sau se găsește într-un astfel de proces de fuziune sau preluare;
 - DAPP și-a modificat semnificativ sistemul (de exemplu, dispune de o nouă bază de date, își externalizează activitățile de raportare);
- Se identifică factori declanșatori de inspecție care au legătură cu probleme specifice privind siguranța unui medicament sau cu neconformitatea propriu-zisă a unui medicament, de exemplu probleme semnificative legate de:
 - Întârzieri sau lipsa îndeplinirii obligațiilor specifice sau a măsurilor de urmărire în legătură cu monitorizarea siguranței medicamentului, identificate în momentul autorizării de punere pe piață.
 - Întârzieri în raportarea de urgență sau periodică.
 - Raportare incompletă.
 - Transmiterea PSUR incomplete sau slabe calitativ;
 - Inconsecvențe între rapoarte și alte surse de informare;
 - Modificări ale balanței risc/beneficiu;

- Necomunicarea modificărilor apărute în balanța risc/beneficiu;
- Experiența unei inspecții anterioare;
- Informații primite de la alte autorități;
- Răspunsuri nesatisfăcătoare la solicitările de informații din partea autorității competente ;
- Retragerea medicamentelor cu o notificare superficială sau fără notificarea AC din SEE.

Cele de mai sus reprezintă câteva exemple dar există și alte probleme care pot declanșa o inspecție țintită de FV; prezența unui factor declanșator nu conduce întotdeauna la efectuarea unei inspecții.

5.4 Inspecțiile sistemului de FV

Aceste inspecții sunt menite să evalueze sistemul, personalul, facilitățile existente și conformitatea acestora cu obligațiile de FV. Pentru testarea sistemului, se pot folosi medicamente ca exemple. Aceste inspecții pot fi de rutină sau țintite.

5.5 Inspecțiile specifice pe medicament

Aceste informații se concentrează în special pe un anumit medicament și sunt de obicei țintite ca rezultat al factorilor declanșatori identificați – a se vedea secțiunea 5.3.

5.6 Solicitarea și raportarea inspecțiilor

Solicitările de inspecție sunt pregătite de sectorul de inspecție al EMEA împreună cu raportorul/coraportorul și de către AC în cauză. Ele sunt prezentate CVMP spre adoptare și, odată adoptate, sunt efectuate în numele EMEA de către AC menționată în secțiunea 5.1

5.7 Inspecțiile contractorilor și partenerilor de licențiere

Orice parte care desfășoară activități de FV integral sau în parte, în numele sau împreună cu DAPP, poate fi inspectată pentru a i se confirma capacitatea de a sprijini respectarea de către DAPP a obligațiilor de FV care îi revin.

5.8 Inspecțiile în SEE

Acestea pot fi de rutină sau țintite.

5.9 Inspecțiile în țări terțe

Acestea pot fi de rutină sau țintite și, când se consideră necesar, pot fi incluse în inspecțiile de rutină, în special în cazurile în care centrul principal de farmacovigilență și bazele de date etc. pentru DAPP și medicamentul în cauză autorizat prin procedură centralizată sunt amplasate în afara comunității. Ele sunt incluse în inspecțiile țintite atunci când autoritatea care solicită inspecția consideră necesar.

5.10 Tarifele pentru inspecții solicitate de CVMP

În cazul medicamentelor autorizate centralizat, tariful/tarifele de inspecție (și plata cheltuielilor inspectorilor dacă este cazul) se percep în conformitate cu Regulamentul nr.279/95/CE referitor la tarife, amendat, și normelor de implementare aplicabile la momentul respectiv.

5.11 Proceduri pentru coordonarea inspecției de FV pentru medicamentele autorizate centralizat

EMA va stabili proceduri pentru administrarea și evaluarea solicitărilor de inspecție și pentru raportarea în relație cu CVMP și Grupurile de lucru de Farmacovigilență și ale Inspectorilor.

Aceste proceduri vor fi adoptate și publicate conform politicii și procedurilor EMA privind aceste documente.

5.12 Procedurile pentru inspecțiile de FV

Procedurile pentru inspecția de FV vor fi pregătite de Grupul de Inspecție de Bună Practică în Studiul Clinic în colaborare cu inspectorii de FV și cu reprezentanții Grupului de Lucru de Farmacovigilență și vor fi actualizate când este necesar. Aceste proceduri vor fi adoptate și publicate conform politicii și procedurilor EMA privind aceste documente.

5.13 Inspecțiile neanunțate

Se anticipează că majoritatea inspecțiilor vor fi anunțate. Totuși, ocazional, se poate întâmpla ca o inspecție să fie neanunțată sau să fie anunțată în timp scurt.

5.14 Rapoartele de inspecție

Fiecare inspecție are ca rezultat un raport de inspecție, întocmit în acord cu un format stabilit. Raportul de inspecție este pus la dispoziția CVMP și a DAPP.

5.15 Urmărirea deficiențelor depistate în urma inspecției

Atunci când o inspecție demonstrează existența unor neconformități, DAPP i se cere să pregătească un plan de măsuri corective a neconformităților respective și să evite reparația acestora. DAPP i se poate solicita să furnizeze rapoarte și, când este necesar, dovezi ale progresului și îndeplinirii planului de măsuri. După un interval corespunzător, se poate recurge la o re-inspecție care să verifice progresul și succesul acestor măsuri corective.

5.16. Schimbul de informații privind inspecția

AC și Comisia Europeană, în cooperare cu EMEA, vor stabili proceduri referitoare la schimbul de informații privind inspecțiile și rezultatul acestora, în special prin Grupul de Lucru de FV și Grupul de Lucru al Inspectorilor.

6. ACȚIUNI ÎNTREPRINSE DE AUTORITATEA DE REGLEMENTARE

Conform legislației UE, pentru protejarea sănătății publice, AC este obligată să implementeze legislația farmaceutică și să asigure conformitatea cu obligațiile de farmacovigilență.

Atunci când se observă neconformități în respectarea obligațiilor de farmacovigilență, acțiunile necesare se judecă de la caz la caz; măsura care urmează a fi aplicată depinde de potențialul impact negativ al neconformității asupra sănătății publice sau sanataii animalelor dar pentru acțiunea coercitivă se poate face referire la orice exemplu de neconformitate. Acțiunea poate fi inițiată de EMEA, de Comisie sau de către AC a statului membru, după caz.

De asemenea, trebuie făcută referire la legislația la nivel UE și național cu privire la pedepsele și sancțiunile și la procedurile de implementare a acestora.

În plus, în cazul unei neconformități, printre opțiunile autorității de reglementare se includ următoarele:

- Măsuri de educare și facilitare:

DAPP pot fi informați cu privire la neconformitate și li se pot face recomandări de remediere a acesteia.

- Inspecție:

DAPP necorespunzatori pot fi inspectați pentru a se stabili amploarea neconformității și pot fi apoi re-inspectați pentru a se asigura respectarea conformității.

- Avertizare:

AC poate emite o avertizare oficială care să-i reamintească DAPP obligațiile de FV care îi revin.

- Publicarea DAPP necorespunzători:

AC pot lua în considerare politica de publicare a listei cu DAPP identificați în mod repetat cu neconformități.

- Restricționări urgente de siguranță:

În acord cu prezentul Ghid și cu alte reglementări.

- Variație la autorizația de punere pe piață:

În acord cu prezentul Ghid și cu alte reglementări.

- Suspendarea autorizației de punere pe piață:

În acord cu prezentul Ghid și cu alte reglementări.

- Retragerea autorizației de punere pe piață:

În acord cu prezentul Ghid și cu alte reglementări.