

Фармаковигиланс и козметовигиланс според европейското законодателство

Велислава Вълчанова, проф. Валентина Петкова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

Резюме

Безопасността на лекарствените и козметичните продукти е от съществена важност за тяхната правилна употреба. Ето защо страните членки на Европейския съюз се стремят законово да унифицират изискванията към тях, за да се постигне максимална безопасност за крайния потребител – пациент.

Целта на статията е да проследи промените в европейското законодателство в сферата на лекарствената и козметичната безопасност.

Ключови думи: фармаковигиланс, козметовигиланс, директиви

Pharmacovigilance and cosmetovigilance according to the European legislation

Velislava Valchanova, Valentina Petkova

Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

Abstract

Safety of medicinal and cosmetic products is essential for their proper use. Therefore Member States of the European Union seek legal requirements to unify them in order to achieve maximum safety for their user – the patient.

The aim of this paper is to track changes in the European legislation in the field of drug and cosmetics safety.

Key words: pharmacovigilance, cosmetovigilance, directives

Същност на фармаковигиланс

4

Проследяването на лекарствената безопасност, наричано още фармакологична бдителност, представлява науката и дейностите, свързани с откриването, оценката, опознаването и профилактиката на нежелани лекарствени реакции или други свързани с лекарства проблеми.

Според данни на Европейската агенция по лекарствата 5% от всички хоспитализации и 200 000 смъртни случая годишно в ЕС се дължат на странични ефекти от лекарства¹. Европейското законодателство за лекарствата се променя в частта „Проследяване на лекарствената безопасност“ с Директива 2012/26/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 25 октомври 2012 г. за изменение на Директива 2001/83/ЕО по отношение на фармакологичната бдителност² и с Регламент № 1027/2012 на Европейския парламент и на Съвета от 25.10.2012 г. за изменение на Регламент № 726/2004 по отношение на фармакологичната бдителност³.

От юли 2012 г. промените се пренасят в националните законодателства и се прилагат от държавите членки. Промените са в насока по-ясни правила и отговорности за всички участници – индустрия, здравни специалисти, пациенти, национални регула-

торни органи, Европейска агенция по лекарствата. Счита се, че това е най-голямата промяна във фармацевтичното законодателство от 1995 г. насам. Според ЕМА цялостното имплементиране е оценено на спасяване на 500–5000 живота годишно, като спестяванията на обществото ще са между 250 милиона и 2.5 милиарда евро годишно¹.

Във всяка система за управление на риска за всеки лекарствен продукт, получаващ разрешение за употреба след юли 2012 г. Известните и потенциалните рискове, както и областите с недостатъчна информация се анализират и се разработват подходи за допълнително проучване на характеристиките на лекарствата и мерки за предотвратяване или свеждане до минимум на риска при употреба. Такива мерки представляват допълнителни обучителни материали, напомнящи карти, ограничения в системата на доставка, програми за предпазване от бременност при тератогенни лекарства и др. Допълнително изискване в новото законодателство е измерването на ефикасността на мерките за предотвратяване или снижаване на риска. Измерването на ефикасността от действията за снижаване на риска е обект на отделен модул в разработената „Добра практика на проследяване на лекарствената безопасност“ (Good PhVigilance practice – GVP).

Група от лекарствени продукти, които са обект на засилено наблюдение по отношение на нежелани лекарствени реакции, са тези, които са разрешени за употреба след юли 2012 г. и съдържат нови активни вещества или представляват биологични лекарствени продукти. В списъка за допълнително наблюдение се включват и други лекарствени продукти, за които са идентифицирани нови рискове, представляващи значим медицински проблем. В кратката характеристика на продукта и листовката на пациента на лекарствата от списъка е изобразен обърнат с върха надолу черен равностраничен триъгълник, последван от текст, изясняващ, че този лекарствен продукт е подложен на допълнително наблюдение, за да бъдат своевременно идентифицирани проблеми, свързани с безопасността. Списъкът на лекарствените продукти, обект на допълнително наблюдение, се публикува на интернет страницата на ЕМА.

Събирането на допълнителни данни след разрешаването за употреба под формата на постмаркетингови изпитвания за безопасност (PASS) ще бъде все по-честа практика. По определение „постмаркетингово изпитване за безопасност“ е всяко проучване, свързано с разрешен лекарствен продукт, провеждано с цел да се идентифицира, характеризира или определи размерът на риска по отношение на безопасността; да се потвърди профилът на безопасност на лекарствения продукт или да се измери ефикасността на мерките за управление на риска“.

Проследяване на лекарствената безопасност от страна на фармацевтичните фирми

Фирмата, която притежава разрешение за употреба на лекарство, има **законови задължения** за непрекъснато събиране на данни и провеждане на дейности за проследяване на лекарствената безопасност. Данните трябва да бъдат подадени до органите в определените срокове, като всяко новопоявило се опасение относно съотношението полза/риск трябва да бъде **съобщено незабавно**. При нужда органите може да изискат допълнителни проучвания. Налице са различни официални процедури за актуализиране на информацията за продукта и осъществяване на други мерки за безопасност с различна степен на спешност. Фирмите подлежат на инспекции. Европейската агенция по лекарствата играе **основна роля** при проследяването на лекарствената безопасност в ЕС. Главната дейност в тази област включва подпомагане на координацията на европейската система за проследяване на лекарствената безопасност, предоставяне на информация относно безопасната и ефективна употреба на лекарствата, разработване, поддържане

и координиране на системата EudraVigilance. Това е система, предназначена за съобщаване на подозираните нежелани лекарствени реакции.

Съобщенията, подадени до EudraVigilance, включват **подозирани нежелани лекарствени реакции към лекарства**, съобщени **преди и след разрешаването за употреба**. Системата позволява засичането на сигнали за подозирани нежелани лекарствени реакции, които са били неизвестни досега, и нова информация относно известни нежелани лекарствени реакции⁴.

Козметовижиланс

През ранните 70 години на XX в. държавите членки на ЕС взимат решение за хармонизиране на националните регулации за козметиката с оглед осъществяване на свободно движение на козметични продукти в Общността. В резултат на многобройни дискусии между експерти от всички страни членки, на 27 юли 1976 г. е приета Директива 76/768/ЕИО на Съвета относно сближаването на законодателствата на държавите членки, свързани с козметичните продукти. Заложените принципи в Директивата за козметични продукти взимат предвид нуждите на потребителя, като се окуражава търговският обмен и премахването на барьерите в търговията. Например, ако един продукт се движи свободно в рамките на ЕС, то същите етикетирание, опаковки и регулации за безопасност трябва да бъдат приложени.

Директивата за козметичните продукти цели да гарантира безопасността на козметичните продукти за човешка употреба, като се дават ясни насоки за изискванията, свързани с това. Тази безопасност е свързана със състава, опаковката и информацията, която изцяло подлежи на отговорност на производителя или вносителя в ЕС, със съответните маркетинг задължения. Не съществува никакъв контрол преди пускането на пазара на козметичните продукти на ниво държава членка или ЕС⁵.

Директивата включва 15 члена и 9 приложения. Тя изисква от страните членки да осигурят условия така, че компетентните власти „да си сътрудничат в области, където такова сътрудничество е необходимо за правилното прилагане на тази Директива“. Властите за наблюдение на пазара на всички страни членки изградиха Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics (PEMSAC). Целта е улесняване на работната рамка за сътрудничество чрез координиране на дейностите, обмяна на информация, развитие и въвеждане на общи проекти, обмяна на експертиза и най-добри практики в областта на наблюдението на козметичния пазар⁶.

На 8 ноември 2006 г. по време на 979-ата среща на заместник-министрите е приета Резолюция ResAP

(2006)¹ за система за наблюдение на нежелани ефекти от козметични продукти („cosmetovigilance“) в Европа с оглед защита на общественото здраве⁷.

Друго основно звено в ЕС законодателството, засягащо козметичната индустрия, е Директивата за общата продуктова безопасност, която задължава производителите и дистрибуторите на потребителски продукти, включително козметика, да информират националните власти в страната членка, че продукт на пазара притежава риск за потребителите. Ако рискът е сериозен или продуктът засяга повече от една страна членка, то от въпросната власт се изисква да информира ЕК посредством системата RAPEX. Тя е създадена през 2004 г. като бърза алармираща система на ЕС, която улеснява бързия обмен на информация между страните членки и Комисията за мерките, предприети за превенция или ограничаване на маркетинга или употребата на продукти, представляващи сериозен риск за здравето и безопасността на потребителите, с изключение на храна, лекарства и медицински изделия, покрити от други механизми.

В годишния доклад на RAPEX за 2012 г. (Annual Report on the operation of the Rapid Alert System for non-food dangerous products – RAPEX) се посочва, че сред най-често засегнатите от нотификации продукти категории е козметиката с 86 нотификации (4%), като за сведение през 2011 г. – 7%⁸.

На 11 юли 2013 г. Влиза в сила Регламент (ЕО) № 1223/2009 на Европейския парламент и Съвета на Европейския съюз относно козметичните продукти. С новия Регламент се поставя основен фокус върху безопасността на козметичните продукти. В член 3 за безопасността се посочва, че козметичен продукт, предоставен на пазара, е безопасен за човешкото здраве, когато се използва при нормални или разумно предвидими условия, като се вземе предвид по-специално следното:

- ✦ представяне
- ✦ етикетирание
- ✦ инструкции за употреба и унищожаване след употреба
- ✦ Всякакво друго указание или информация от страна на отговорното лице, определено в член 4.

Оценка на безопасността

Отговорното лице гарантира, че козметичният продукт преди пускането му на пазара е преминал оценка на безопасността и че е изготвен доклад за безопасността. Отговорното лице гарантира, че при оценката за безопасност са взети предвид предназначението на козметичния продукт и очакваната системна експозиция на отделните състав-

ки в крайната формулация, използван е подходящ подход за преценяване на значимостта на доказателствата; докладът за безопасност на козметичния продукт се актуализира. Оценката на безопасността на козметичния продукт се извършва от лице, което притежава диплома или друг официален документ за професионална квалификация, получен след завършено университетско обучение с курс по теория и практика в областта на фармацията, токсикологията, медицината или друга подобна дисциплина.

В член 22 се определя контролът на пазара: „Държавите членки следят чрез система за контрол на пазара за съответствието на предоставените на пазара козметични продукти с настоящия регламент. Те извършват подходящи проверки на козметичните продукти и на икономическите оператори чрез досието с информация за продукта при необходимост и чрез физически проверки и лабораторни проверки въз основа на подходящи проби; следят за спазването на принципите на добрата производствена практика; предоставят на органите по надзор на пазара необходимите правомощия, ресурси и познания, за да може тези органи да изпълняват правилно своите задачи“.

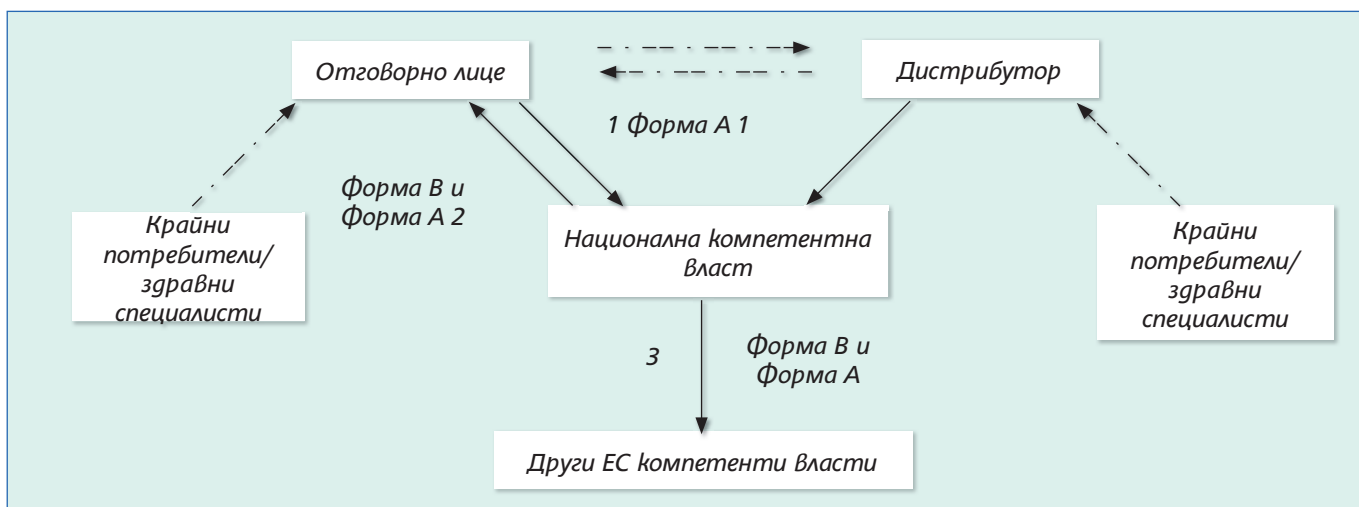
Член 23 е посветен на съобщаването за сериозни нежелани ефекти. Дадени са следните дефиниции:

✦ „Нежелан ефект“ означава неблагоприятна за човешкото здраве реакция при нормална или разумно предвидима употреба на конкретен козметичен продукт;

✦ „Сериозен нежелан ефект“ означава нежелан ефект, който води до временна или постоянна функционална недостатъчност, трайно увреждане, хоспитализация, вродени аномалии или непосредствена заплаха за живота или смърт.

В случай на сериозен нежелан ефект отговорното лице и дистрибуторите нотифицират незабавно компетентния орган на държавата членка, в която се е проявил сериозният нежелан ефект, за всички сериозни нежелани ефекти, които са им известни или може да се очаква да им бъдат известни;

Съобщават се наименованието на съответния козметичен продукт, позволяващо неговото конкретно идентифициране; коригиращите мерки, предприети от тях, ако има такива. Когато отговорното лице, дистрибуторите, крайните ползватели или специалисти в областта на здравеопазването докладват за сериозни нежелани ефекти на компетентния орган на държавата членка, в която се е проявил този ефект, този компетентен орган незабавно предава информацията на компетентните органи на останалите държави членки.



Фиг. 1. СНЕ от отговорно лице или дистрибутор

Ръководство за съобщаване на сериозни нежелани ефекти (СНЕ)⁹

В насока улесняване на въвеждането на член 23 от Регламента, който представлява основна част от системата за козметовижиланс, както и за установяване на система за управление и комуникация на СНЕ в ЕС, Комисията, заедно със страните членки и индустрията, създаде ръководство, описващо системата. Целта е осигуряване на хармонизирана нотификация на СНЕ от отговорното лице или дистрибутор и последващи действия от компетентните власти, отговорните лица и дистрибуторите.

Оценка на причинно-следствена връзка – анализ на причинно-следствени асоциации на база всеки отделен случай в опит за определяне на вероятността сериозно нежелано събитие да се дължи на добре идентифициран продукт, използван от краен потребител. Нотификациите от отговорното лице трябва да включват оценка на причинно-следствената връзка, която трябва да бъде разгледана от компетентната власт.

Форми на нотификация/предаване

Три различни форми са създадени за структурирано и хармонизирано предаване на всички важни фактори, свързани с СНЕ, както и за релевантна помощна информация. Употребата на формите са съответно:

- ✦ СНЕ форма А: отговорни лица/дистрибутори, нотифициращи СНЕ към компетентните власти;
- ✦ СНЕ форма В: попълва се от компетентната власт и се прилага към СНЕ форма А за предоставяне на кратко резюме и перспектива на случая, когато компетентната власт предава СНЕ форма А на други компетентни власти;
- ✦ СНЕ форма С: компетентни власти, предаващи СНЕ, докладвани от здравни специалисти или

крайни потребители към други компетентни власти и отговорно лице.

Възможности за нотификации:

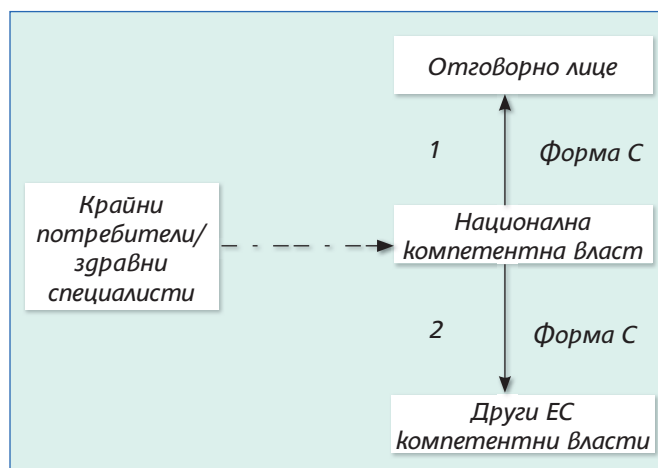
1. СНЕ, получена от отговорно лице или дистрибутор, е показана на фиг. 1.
2. СНЕ, получена от национална компетентна власт, е показана на фиг. 2.

Първоначалната нотификация трябва да съдържа следната минимална информация: идентифициран докладчик; природа на съобщената СНЕ и датата на започването ѝ; името на козметичния продукт.

Ако минималната информация не може да бъде събрана, то нотифициращият трябва да продължи да влага всички разумни усилия за събирането ѝ и да нотифицира без закъснение, щом тя е налична.

Времевата рамка за докладване се разбира в рамките на 20 календарни дни от датата, на която служителят на компанията или на компетентната власт е запознат със СНЕ.

Отговорното лице или дистрибуторът трябва да обменят всяка налична информация, релевантна



Фиг. 2. СНЕ от национална компетентна власт

за оценката на случая. Допълнителна информация, необходима на компетентните власти, трябва да бъде предоставена при поискване.

Преди да подаде информация до други компетентни власти, компетентната власт, получила нотификация за СНЕ, трябва да се увери дали случаят покрива критериите за сериозност и дали е налична минималната необходима информация. Когато са заподозрени няколко продукта, компетентните власти трябва да включват всички засегнати отговорни лица. За да се осигури ефикасност и да се избегне дублиране, се препоръчва отговорното лице да получи копие от формата на предаване, подадена към други компетентни власти.

Информационният обмен за СНЕ сред компетентните власти на страните членки трябва да се осъществи посредством Communication and information resource centre for administrations, businesses and citizens (CIRCABC).

Всички лица, включени в СНЕ нотификация и предаване, трябва да са запознати и да спазват задълженията във връзка със събиране, употреба и разкриване на лична информация в съответствие с националната регулация, транспонираща ЕС Директива за защита на личните данни.

Заклучения и промени от въвеждането на Регламента

Стъпки за козметичен продукт

Стъпките за козметичен продукт са следните:

- ✦ Класификация на продукта
- ✦ Назначаване на отговорно лице като представител за ЕС на страни извън Европа, които искат да продават в Европейското икономическо пространство; отговорно е за пускането на продукта на пазара и съхраняването на продуктова информация, налична при поискване от компетентните органи
- ✦ Създаване на техническо досие – качествен и количествен състав, физикохимични и микробиологични спецификации, методи на производство
- ✦ Оценка на безопасността
- ✦ Спазване на изискванията за етикетуване и език
- ✦ Уведомяване за продукта на компетентните власти и токсикологични центрове.

Основните промени между Директива и Регламент са показани на табл. 1¹⁰.

Заклучение

Законодателството по отношение на лекарствените и козметичните продукти създава мно-

	Директива	Регламент
Безопасност	Задължение на производителя да подготви информационен файл за продукт с оценка на безопасност	По-ясни изисквания за оценка на безопасността, Вкл. ново задължение за включване на аргументи, Водещи оценителя по безопасността до определено заключение Досие с продуктова информация и доклад за безопасност Отговорно лице
Сериозни нежелани ефекти		Задължение на отговорното лице и/или дистрибутора да информира националните власти Задължение на ЕС страните да споделят информация (също идваща от потребители и здравни специалисти)

Табл. 1. Основни промени между Директива и Регламент

гобройни нови задължения за професионалистите в тази индустрия. Подобрена е защитата на потребителската безопасност, проследяемостта и прозрачността. Това ще дойде с въвеждането на засилени задължения и нови концепции. Те ще бъдат по-добре осигурени чрез по-детайлен доклад за безопасност и стриктен контрол на употребата през назначаване на „отговорно лице“ със засилени задължения, което ще бъде натоварено със събирането на всяка необходима информация за всеки продукт. По този начин употребата както на лекарства, така и на козметични продукти ще гарантира безопасност на крайния потребител – пациента.

Литература

1. <http://www.youtube.com/watch?v=qzM4NKPooVM>
2. Директива 2012/26/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 25 октомври 2012 г. за изменение на Директива 2001/83/ЕО по отношение на фармакологичната бдителност.
3. Регламент № 1027/2012 на Европейския парламент и на Съвета от 25.10.2012 г. за изменение на Регламент №726/2004 по отношение на фармакологичната бдителност.
4. <http://www.adrreports.eu/BG/eudravigilance.html>
5. The rules governing cosmetic products in the European Union – 1999 Edition – European Commission Enterprise Directorate – General Pharmaceuticals and cosmetics: Volume 1 Cosmetics legislation Cosmetic products.
5. Guidance Document on Administrative Cooperation in the Area of Market Surveillance of Cosmetic Products Version of 01.06.2007 http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/market_surv_guideline20071126_en.pdf
6. Resolution ResAP(2006)1 on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products (“cosmetovigilance”) in Europe in order to protect public health (Adopted by the Committee of Ministers on 8 November 2006 at the 979th meeting of the Ministers’ Deputies) (<https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1061283&Site=CM>)
7. Regulation No.1223/2009 on cosmetic products: how to get ready for 2013? – Cosmetics liability and safety regulation: retrospective and prospective perspectives – March 2011 Hogan Lovells (European Product Liability Review September 2010; Journal des Sociétés October 2010).

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.