



Human and veterinary pharmaceuticals regulation

Towards EU accession: Serbia's regulatory challenges, expectations and opportunities

29-30 November 2010

Hotel Holiday Inn, Belexpo Convention Centre, Belgrade, Serbia



Republika Srbija
Ministarstvo zdravlja
Ministarstvo poljoprivrede,
šumarstva i vodoprivrede,
Uprava za veterinu

Republic of Serbia
Ministry of Health,
Ministry of Agriculture, Forestry
and Water Management,
Veterinary Directorate



Agencija za lekove
i medicinska sredstva Srbije
Medicines and Medical Devices
Agency of Serbia



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

PHARMACOVIGILANCE IN SERBIA

Presented by: Marija Petronijevic

Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS)

30/11/2010



Objectives

Beginnings of PhV in Serbia

Established system and achieved results

Regulatory PhV requirements

Changes by new legislation

Goals and constraints



Former Yugoslavia



1972 – Centre for
ADRs monitoring in
Zagreb, Republic of
Croatia

Republic of Serbia

1994 – Clinical Centre of Serbia

2000 – Member of WHO Programme for
International Drug Monitoring

2005 – Medicines and Medical Devices
Agency of Serbia (ALIMS)





Legal basis Serbian PhV System



Law on Medicines and Medical Devices (2010)

Bylaw defining the manner for reporting, collecting data and monitoring adverse reactions of medicinal products (2006 – under revision)

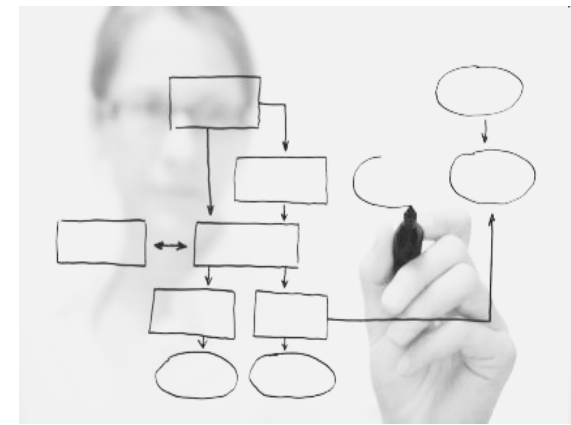
VOLUME 9A (EU)

Established pharmacovigilance system for the collection and evaluation of information relevant to the risk-benefit balance of medicinal products.



Serbian PhV System

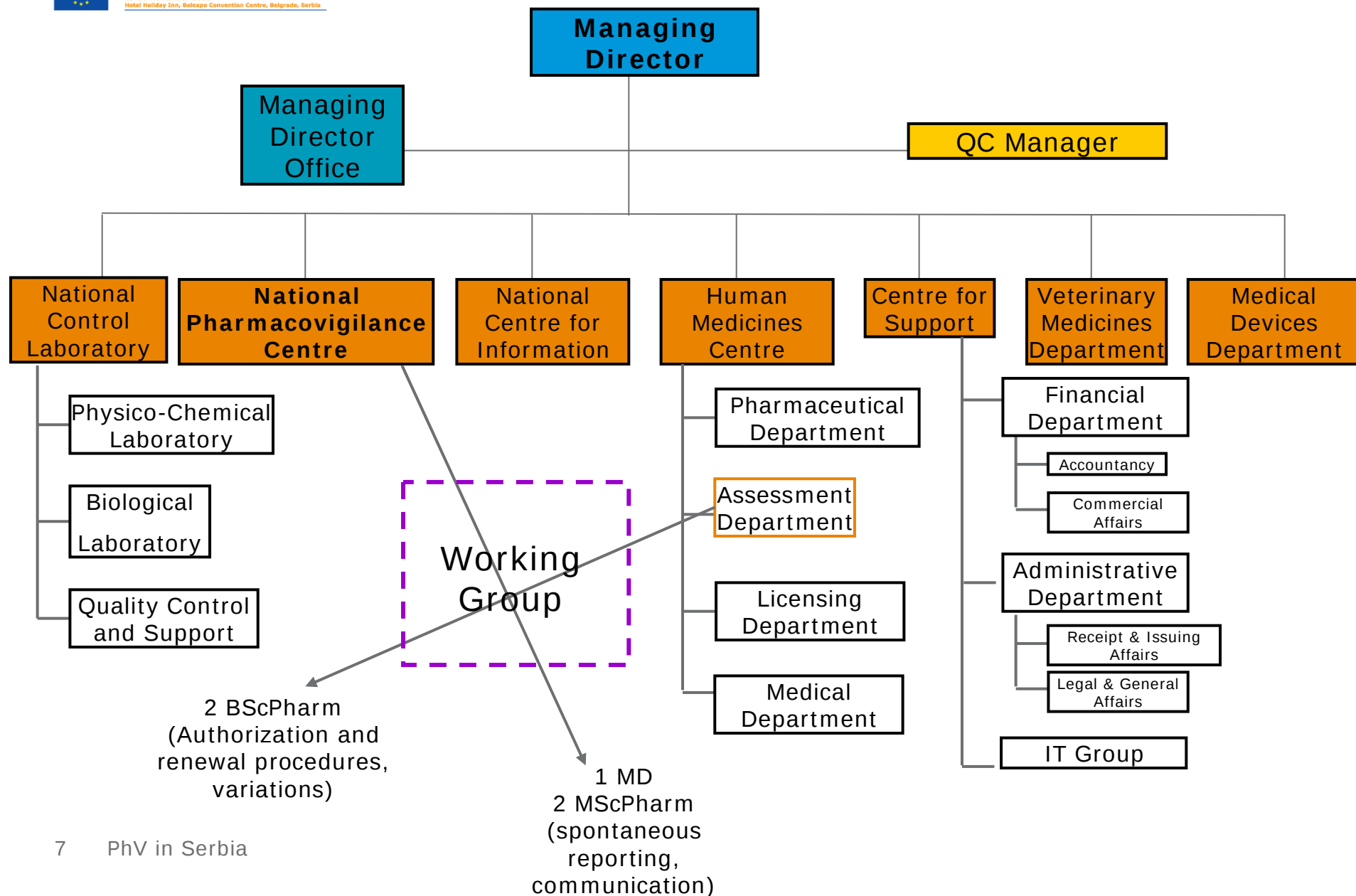
Roles and Responsibilities



Regulatory authority (ALIMS, Ministry of Health - MoH)

Marketing Authorization Holder – MAH

Health Care Professionals - HCP





National Pharmacovigilance Centre - NPC

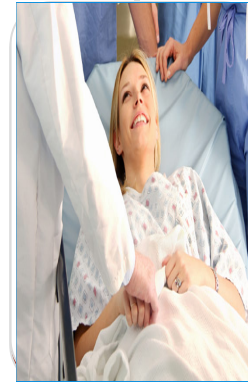
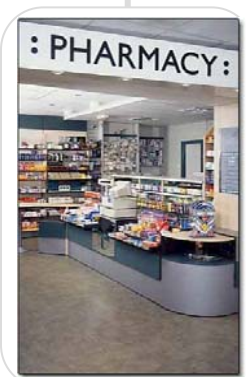
ADRs reporting (database and signal detection, communication, regulatory measures)

Regulatory procedures (authorizations, renewals, variations)

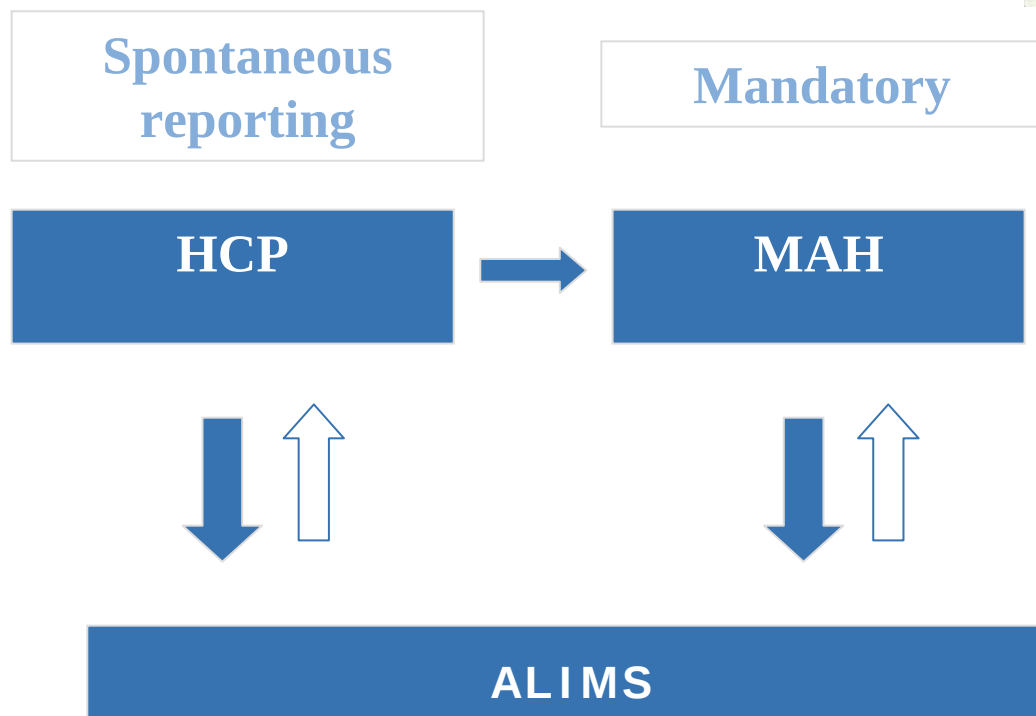
Centralized System of Pharmacovigilance

ALIMS

NPC



ADRs reporting



Прилог 1

ПРИЈАВА НЕЖЕЉЕНИХ РЕКЦИЈА НА ЛЕК

Извештач:	Агенција за лекове и медицинска средства Србије	
Контакт-телефон:	Национални центар за фармаковигилансу	
Специјалност:	Адреса:	Телефон:
Потпис:	Војводе Степе 458,	
Датум:	11152 Београд, Република Србија	

I. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА									
1. Иницијали (шифра)	1a. Држава	2. Датум рођења		2.1. Телесна маса у кг	3. Пол	4-6. Време када су се реакције појавиле		8-12. Исход нежељених реакција	
		Дан	Месец	Година	☐ М ☐ Ж	Дан	Месец	Година	☐ Смрт
7 - 13. ОПИС НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА (укључујући релевантна испитивања и лабораторијске налазе):									
☐ Укључена или продужена хоспитализација									
☐ Трајно оштећење или инвалидност									
☐ Животна угроженост									
☐ Конгенитална аномалија									
☐ Опоравак									

II. ПОДАЦИ О СУСПЕКТНОМ ЛЕКУ	
14. ЛЕК ЗА КОЈИ СЕ СУМЊА ДА ЈЕ УЗРОКОВАО НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ (заштитени назив, ИНН, облик и јачина):	20. ДА ЛИ СУ РЕАКЦИЈЕ ПРЕСТАЛЕ НАКОН ОБУСТАВЕ ЛЕКА
15. ДНЕВНА ДОЗА И РЕЖИМ ДОЗИРАЊА:	16. НАЧИН ПРИМЕНЕ ЛЕКА:
17. ИНДИКАЦИЈЕ:	21. ДА ЛИ СУ СЕ РЕАКЦИЈЕ ПОЈАВИЛЕ ПОСЛЕ ПОПОВНОГ ДАВАЊА ЛЕКА
18. ПОЧЕТАК И КРАЈ ПРИМЕНЕ ЛЕКА (од/до):	19. УКУПНО ВРЕМЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА:
	☐ ДА ☐ НЕ ☐ непознато

III. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНО КОРИШЋЕНИМ ЛЕКОВИМА	
22. ИСТОВРЕМЕНО КОРИШЋЕНИ ЛЕКОВИ, ИНДИКАЦИЈЕ, ДОЗЕ И ДАТУМИ ПРИМЕНЕ - од/до (лекови коришћени за контролу реакције се не наводе):	
23. ДРУГА РЕЛЕВАНТНА СТАЊА (нпр. други налази, алергије, трудноћа са последњим месецом менструације, итд.):	

IV. ОСТАЛИ ПОДАЦИ	
24a. НАЗИВ И АДРЕСА ПРОИЗВОЂАЧА ЛЕКА / НОСИОЦА ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ:	(КОД КЛИНИЧКЕ СТУДИЈЕ НАВЕСТИ БРОЈ ПРОТОКОЛА, БРОЈ ОДОБРЕЊА И НАЗИВ):
24b. БРОЈ СЕРИЈЕ ЛЕКА:	
24c. ДАТУМ КАДА ЈЕ ПРОИЗВОЂАЧ / НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ / СПОНЗОР ДОБАО ОВУ ПРИЈАВУ:	
24d. ИЗВОР ПОДАТАКА:	
☐ КЛИНИЧКА СТУДИЈА	☐ ЛИТЕРАТУРА
☐ ЗДРАВСТВЕНИ СТРУЧЊАК	☐ ОСТАЛО
ДАТУМ ДОСТАВЉАЊА ОВЕ ПРИЈАВЕ АГЕНЦИЈИ:	25a. ВРСТА ПРИЈАВЕ
	☐ ПРВА ☐ НАРЕДНА

ДОДАТНЕ ИНФОРМАЦИЈЕ МОГУ БИТИ ПРИЛОЖЕНЕ НА СЛЕДЕЋОЈ СТРАНИ СА ОЗНАКОМ ПОЉА НА КОЈЕ СЕ ОДНОСЕ!

Немојте одустати, ако вам неки подаци недостају - довољна је само сумња на нежељену реакцију. Нека вам не буде тешко да попуните образац - подаци могу бити значајни за безбедну примену лекова.

Пошаљите попуњен образац на горе наведену адресу - нису неопходни сви подаци.

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT											

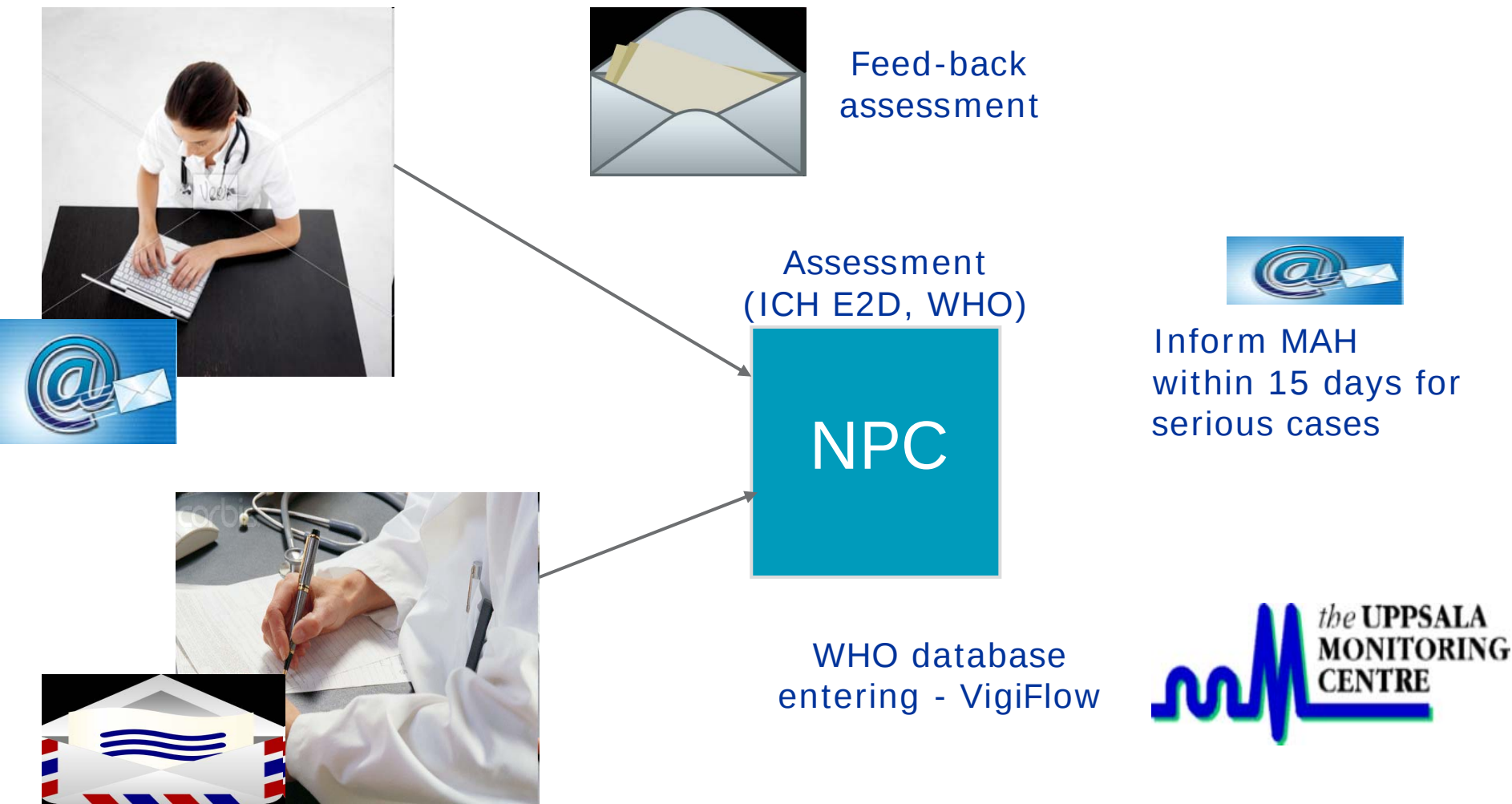
I. REACTION INFORMATION										
1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH		2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION	
		Day	Month	Year	Years	Day	Month	Year		
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										☐ PATIENT DIED
										☐ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION
										☐ INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY
										☐ LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION		
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG?
		☐ YES ☐ NO ☐ NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
		☐ YES ☐ NO ☐ NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY	
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)	
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)	

IV. MANUFACTURER INFORMATION	
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER	
	24b. MFR CONTROL NO.
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE
	☐ STUDY ☐ LITERATURE ☐ HEALTH PROFESSIONAL
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE
	☐ INITIAL ☐ FOLLOWUP

ADRs reporting - HCP



ADRs reporting - MAH



NPC

Serious case reports from Serbia

Serious unlisted case reports from abroad

NO gateway for electronic reporting of ICSR

EXPEDITED
REPORTING
(15 days)



: О Агенцији

: Квалитет

: Регулатива

: Лекови

: Ветеринарски лекови

: Медицинска средства

: Клиничка испитивања

> Фармаковигиланца

: Пријава нежељене реакције на лек

: Резултати спонтаног пријављивања

: Контакт

: Фармакопеја

: Публикације

: Стручни скупови

: Фармакоинформатика

: Међународна сарадња

: Линкови

: Контакт

: Кориснички сервис

РЕЗУЛТАТИ СПОНТАНОГ ПРИЈАВЉИВАЊА НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕКОВЕ

Година	Број пријава	Година	Број пријава
2003	70	2006	266
2004	75	2007	337
2005	102	2008	423
		2009	572

Резултати спонтаног пријављивања нежељених реакција на лекове у 2009. години

Резултати спонтаног пријављивања нежељених реакција на лекове у 2008. години

Резултати спонтаног пријављивања нежељених реакција на лекове у 2007. години

Резултати спонтаног пријављивања нежељених реакција на лекове у 2006. години

Вести

09.11.2010

Обавештење за спонзоре клиничких испитивања

Детаљније...

Новости на сајту

03.11.2010

Правилник о начину оглашавања лека, односно медицинског средства

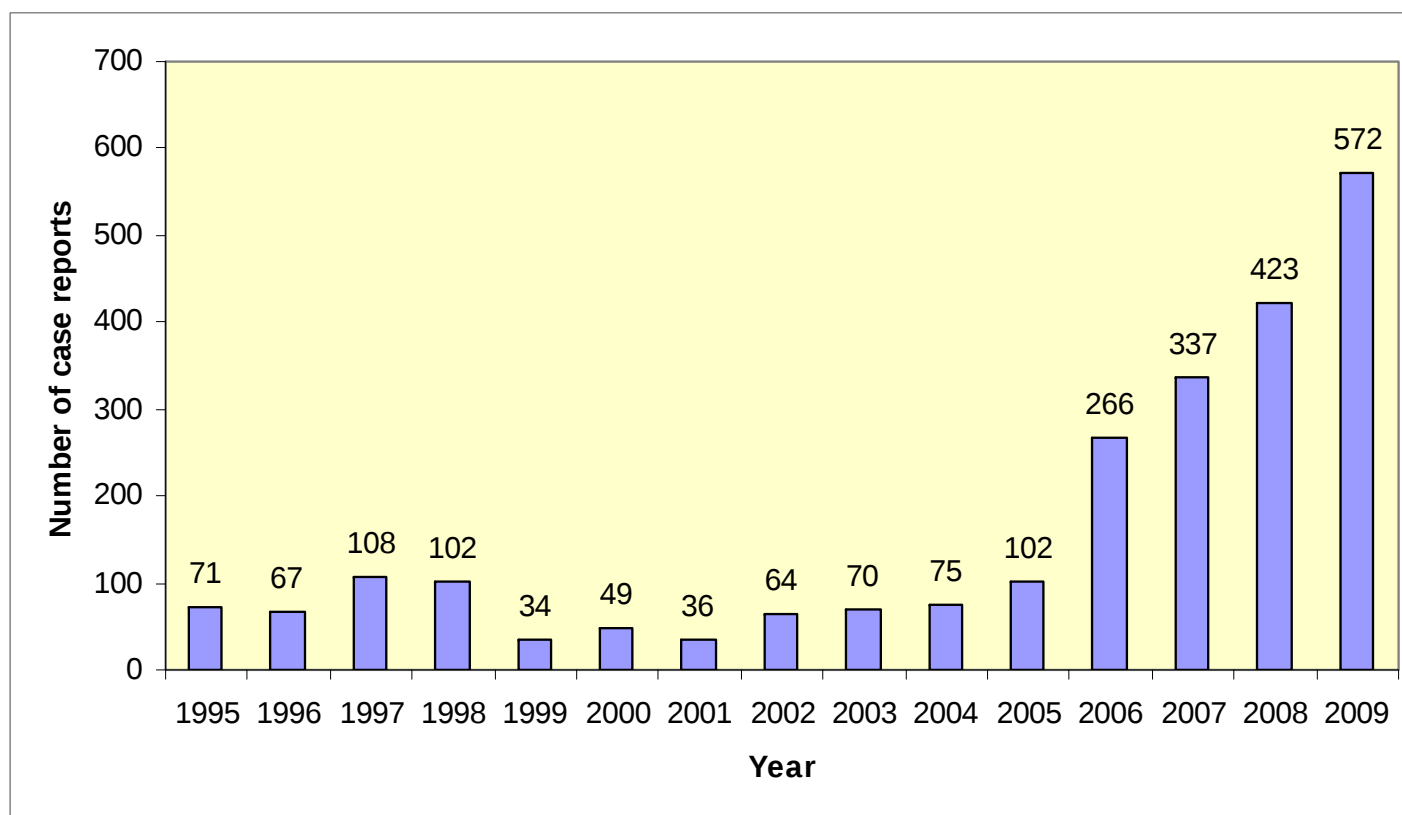
Детаљније...

Саопштења за јавност

16.11.2010

ПОВЛАЧЕЊЕ ИЗ ПРОМЕТА ЛЕКА МЕТНОТРЕХАТ „EBEWE“

Serbian Pharmacovigilance Database Reporting Rate



Serbian Pharmacovigilance Database

Year 2009

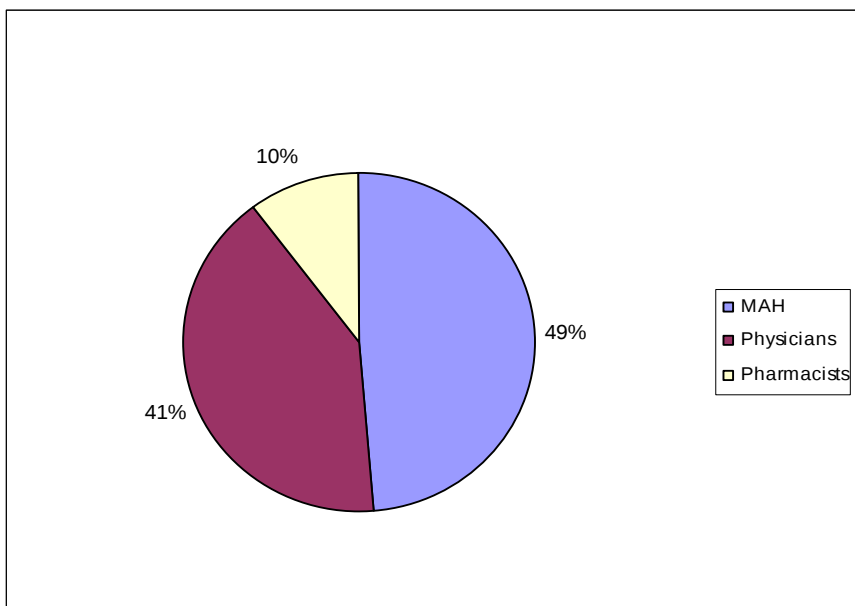


Figure 1. Distribution of cases according to reporter

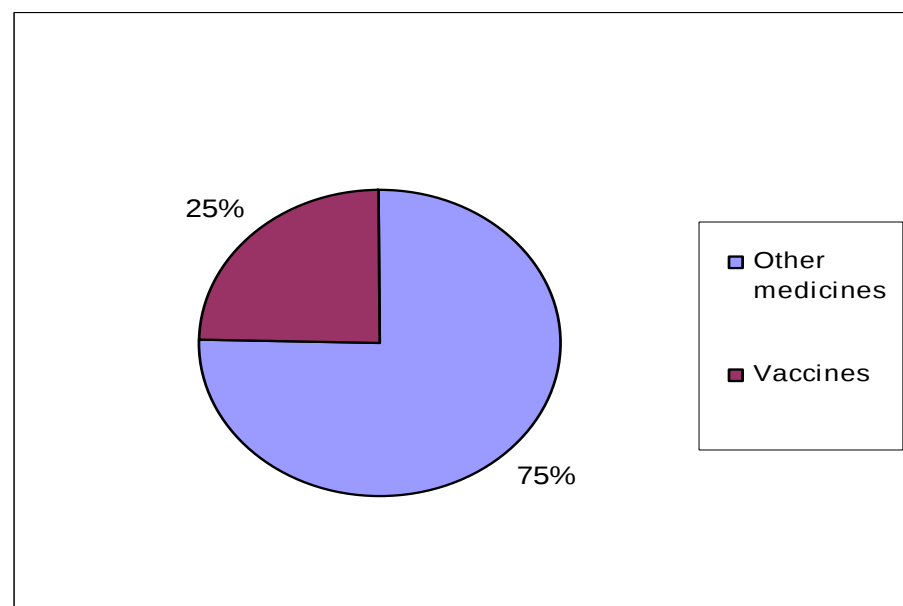


Figure 2. Distribution of cases according to suspected drug



Serbian PhV Database

Year 2009



Table 1. Most frequently reported suspected drugs.

Antineoplastics	70	15.18 %
Antiinfectives for systemic use	64	13.88 %
Antipsychotics	28	6.07 %



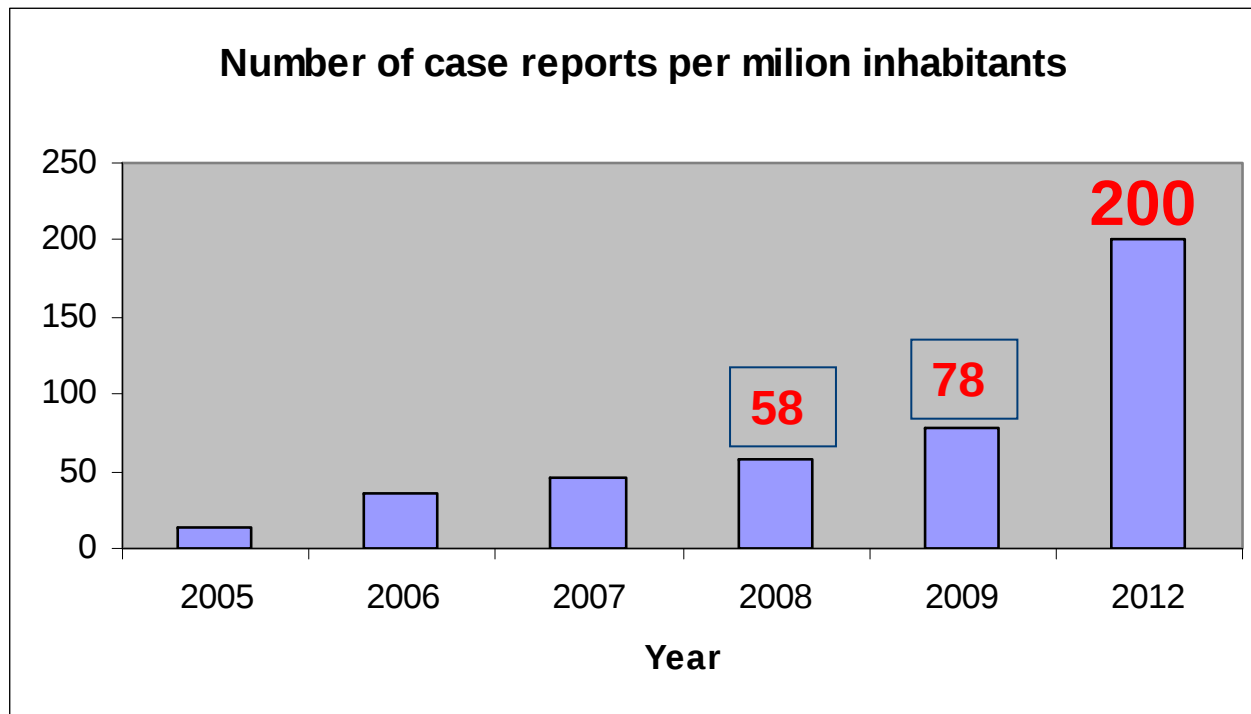
Table 2. Most frequently reported ADRs.

Pruritus	33
Rash	32
Nausea	32
Urticaria	25
Flushing	23

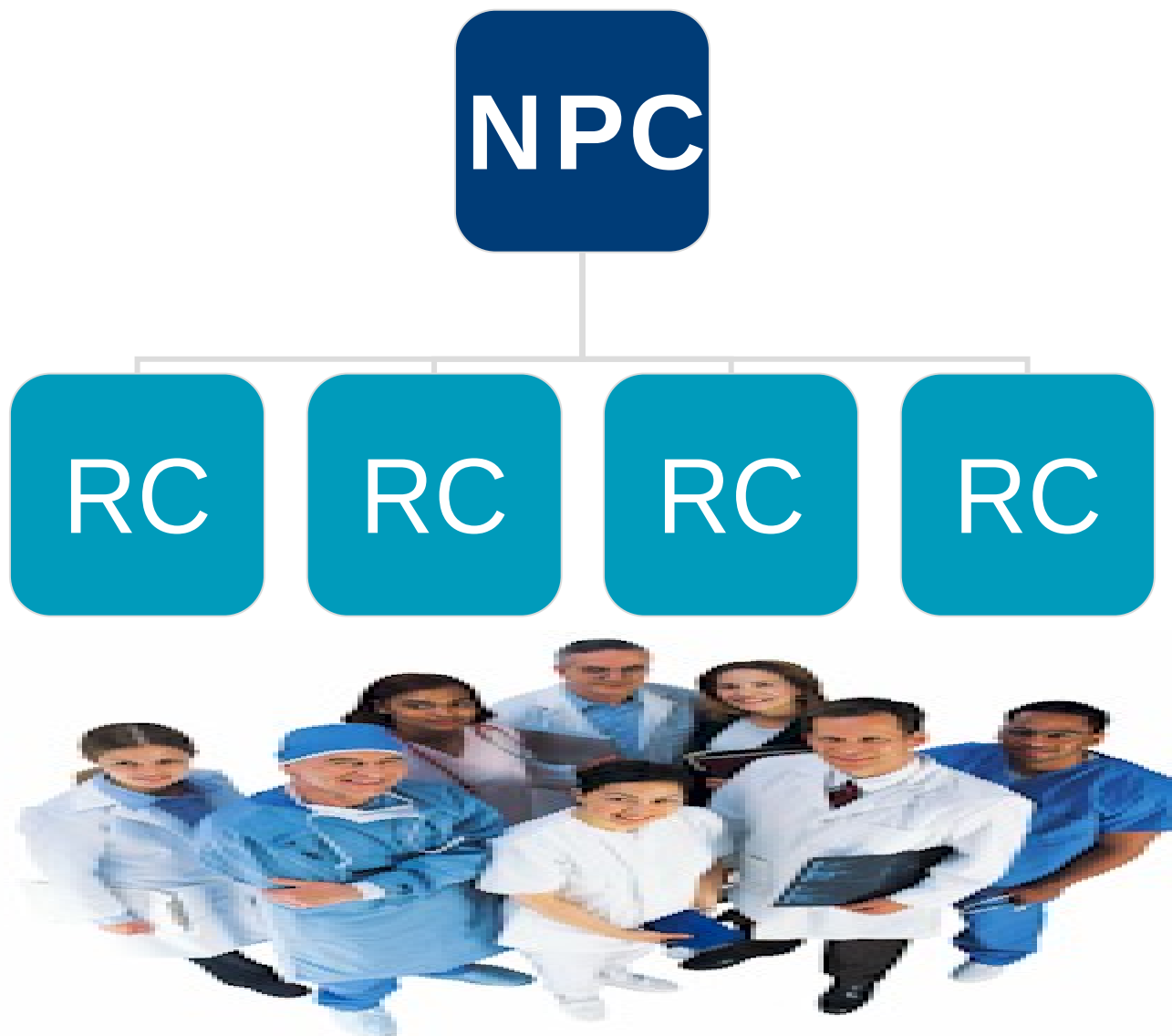




Serbian Pharmacovigilance Database Reporting Rate – Goal to Achieve



ESTABLISHMENT OF REGIONAL CENTRES





REGULATORY PROCEDURES



Authorizations

National procedure

Periodic Safety Update Report (PSUR)

By the Law – full documentation: ...*Postmarketing experience*...

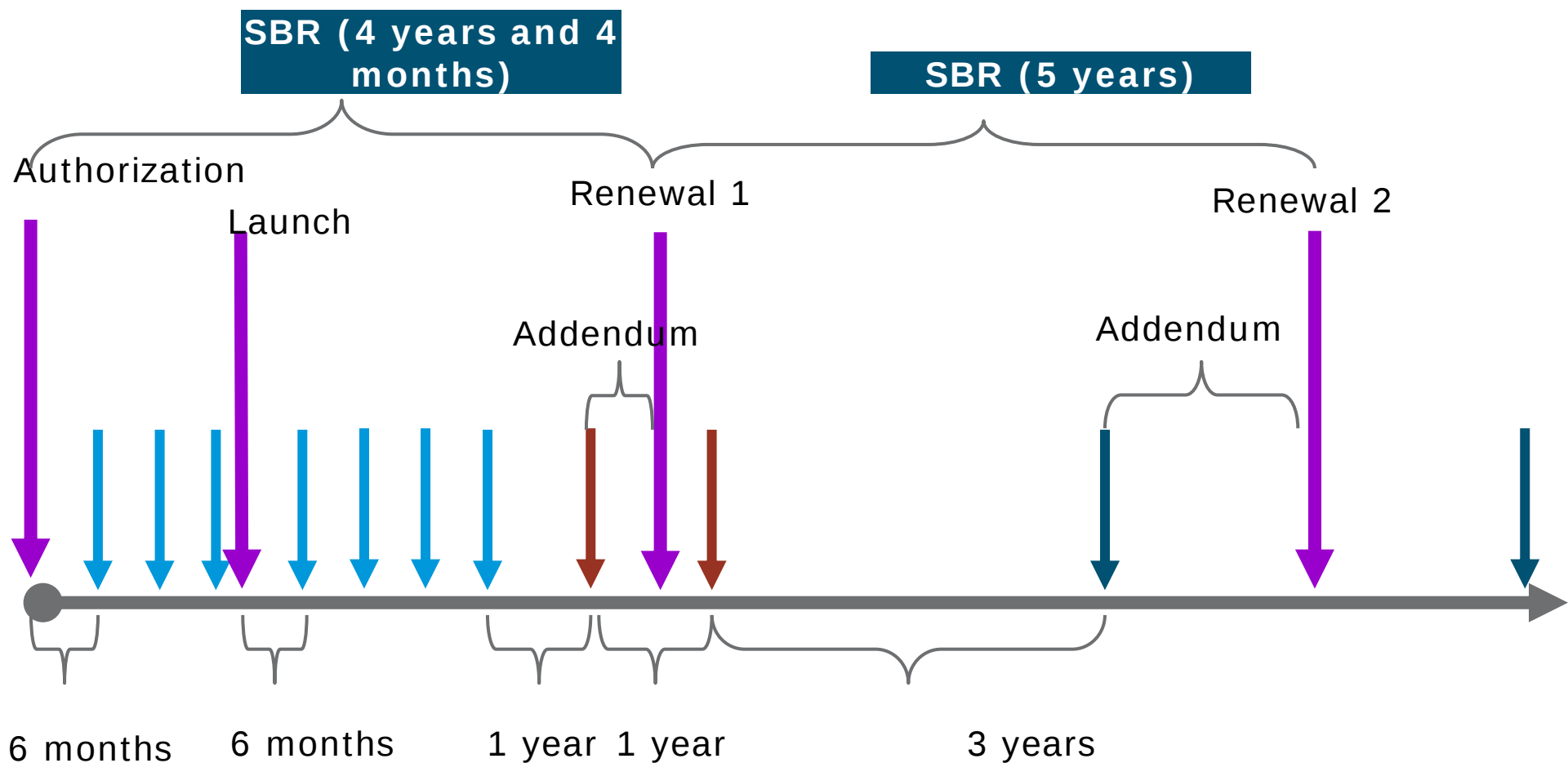
Generic drugs ?

Risk Management Plan (RMP)

Detailed Description of PhV System



PSUR cycle





Changes of PSUR Cycle

The periodicity of PSUR submission may be amended (lower frequency than once every 3 years is not possible) according to IBD/EU-HBD.

<http://www.hma.eu/80.html>

Part of application for Marketing Authorization;
Postauthorization phase - variation type II.



Regulatory procedures

Current practice in Serbia

Expedited ADRs reporting (within 15 days - serious ADRs from Serbia and serious, unexpected ADRs from abroad)

PSUR (assessed during authorization and renewal procedure)

Safety variations

Risk Management Plan (RMP) +/-

Risk Management System

EU-RMP submitted;
Approval of DHCPLs and
educational materials;
Very poor experience
with initiating
pharmacoepidemiological
studies as a part of PhV
plan.



European Medicines Agency
Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 14 November 2005
Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON RISK MANAGEMENT SYSTEMS FOR MEDICINAL
PRODUCTS FOR HUMAN USE



Revised Serbian regulation defines more requirements in accordance with EU

The applicant for a marketing authorization (MAA) is required to provide a detailed description of PhV system (DDPS);

The risk management system which the MAA will introduce, if necessary;

Updates to the information provided in the DDPS should be made as type II variations.



PhV Inspection in Serbia – Ministry of Health

To ensure that MAH comply with pharmacovigilance regulatory obligations.

Routine Inspections;

Targeted Inspections – when triggers are identified, e.g. submission of poor quality or incomplete PSURs, inconsistencies between reports and other information sources...

PhV Systems Inspections

Product-Specific Inspections



Instead of CONCLUSION

Problems and Challenges



To improve reporting (quality of reports and annual rate)

PhV Inspection development

Serbia is not part of EU network – Work-sharing
assessment reports ?

Vaccinovigilance – connecting with the national
immunization programme

Crisis Management SOP

Transparency (ALIMS web site)

NPC capacity limits (need to increase number of staff,
rationalize processes...)



**THANK YOU
FOR YOUR ATTENTION**